



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

## “New Drug Delivery Systems para testosterona. Avances en el tratamiento de la disfunción eréctil.”



ALEJANDRO VÁZQUEZ MEJÍAS





FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Grado en Farmacia

## **“New Drug Delivery Systems para testosterona. Avances en el tratamiento de la disfunción eréctil.”**

Trabajo de fin de grado

Revisión bibliográfica

**Autor: Alejandro Vázquez Mejías**

**Tutora: Mercedes Fernández Arévalo**

Sevilla, Julio de 2021

## RESUMEN

---

Desde hace numerosos años la disfunción eréctil está siendo un problema con una gran prevalencia, sobre todo, en varones de edad avanzada. Esta puede tener diversas causas, pero en la que se va a enfocar la revisión bibliográfica es en el déficit de testosterona como origen de la patología. Para este déficit de la hormona se puede aplicar testosterona exógena, y en la actualidad existen sistemas de administración muy novedosos y con muchas ventajas frente a los tradicionales. La hormona testosterona siempre ha dado muchos problemas a la hora de su administración, debido a que sufre de un extenso metabolismo de paso hepático por vía oral y una rápida degradación por vía parenteral. Es por ello por lo que a lo largo de los años se han ido haciendo modificaciones de la hormona y de la forma de administración hasta que en la actualidad se pueden encontrar muchas formas de administración. Se consigue que se pueda administrar intramuscularmente por medio de una inyección y que la vida media aumente, gracias a la esterificación de la hormona. También por vía oral gracias a que se enlaza la hormona a un ácido graso y evita pasar por el hígado al absorberse por el sistema linfático. Actualmente se encuentran comercializadas en el mercado farmacéutico mundial los siguientes sistemas: Inyección intramuscular, geles y parches transdérmicos, gel intranasal, cápsulas orales e implantes. Al haber esta amplia variedad de administraciones facilita que el paciente pueda elegir la vía de administración que más le convenga dependiendo de sus necesidades.

### **Palabras clave:**

- Testosterona
- Vía de administración
- Esterificación
- Déficit
- Hipogonadismo

## ABSTRACT

---

For many years erectile dysfunction has been a problem with a high prevalence, especially in older men. This may have several causes, but the focus of this literature review is on testosterone deficiency as the origin of the disease. For this deficiency of the hormone you can apply exogenous testosterone, and nowadays there are systems of administration very new and with many advantages over the traditional. The hormone testosterone has always given many problems at the time of its administration, due to testosterone suffers from extensive metabolism of hepatic passage orally and a rapid degradation by parenteral. So over the years, changes have been made to the hormone and the method of administration until today many forms of administration can be found. It is achieved that it can be administered intramuscularly by means of an injection and that the half-life increases, thanks to the esterification of the hormone. Also orally because the hormone is linked to a fatty acid and avoids passing through the liver when absorbed by the lymphatic system. The following systems are currently available on the world pharmaceutical market: Intramuscular injection, transdermal gels and patches, intranasal gel, oral capsules and implants. Having this wide range of administrations makes it easy for the patient to choose the route of administration that best suits him depending on his needs.

### Key words:

- Testosterone
- Administration
- Esterification
- Deficit
- Hypogonadism

# ÍNDICE

---

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 La hormona “Testosterona” .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.1. Fisiología de la testosterona .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.2. Niveles de testosterona .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.3. Medición de testosterona .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Disfunción eréctil .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.1. Causas .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.2. Prevalencia de la enfermedad.....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>14</b>
<b>4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Soluciones inyectables .....</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Geles transdérmicos.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3 Implantes de testosterona (Testopel®) .....</b>	<b>22</b>
<b>4.4 Gel intranasal (Natesto®) .....</b>	<b>24</b>
<b>4.5 Oral .....</b>	<b>27</b>
<b>4.6 Parches Transdérmicos .....</b>	<b>31</b>
<b>4.7 Tabla Resumen (Tabla 4).....</b>	<b>34</b>
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>6.BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>36</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

---

Los efectos de la testosterona (T) se conocen desde hace siglos, pero el inicio científico de investigación de la hormona comenzó en 1935 cuando Ernst Laqueur y su grupo (Ámsterdam) consiguieron aislar la molécula de testosterona, ya que estaban especializados en extraer hormonas de las glándulas animales. Más tarde Adolf Butenandt y Leopold Ruzicka la sintetizaron. Con esto se buscaba que tuviese un efecto positivo en el combate al aumentar la virilidad de los soldados en la segunda guerra mundial.

Unos años más tarde va a ser comercializada y a estar disponible farmacéuticamente para ser utilizada en el tratamiento del hipogonadismo en hombres, debido a la presencia de sus síntomas más característicos, como puede ser la disfunción eréctil y la disminución de la libido. Aunque se encontró dificultad para conseguir unos niveles estables de testosterona y de ahí su investigación en las diversas formas de administración (Nieschlag and Nieschlag, 2019).

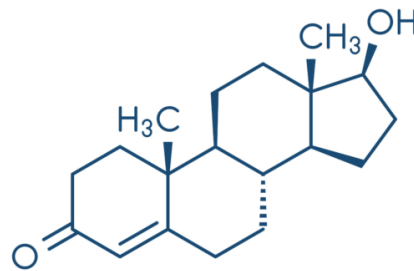
Poco después de que se consiguiera sintetizar aparecieron los problemas con su administración, debido a que esta hormona no es muy eficaz por vía oral o se requieren dosis altísimas. Hoy en día ya se sabe que este problema es debido a la inactivación de la hormona por los efectos del primer paso hepático en el hígado. Para esto se utilizaron 3 enfoques:

1. Modificación química de la molécula: Se sintetizó la  $17\alpha$ -metil-testosterona, la cual demostró su eficacia por vía oral, sin embargo, resultó ser tóxica para el hígado y esto hizo que se dejase de usar. Más tarde apareció el undecanoato de testosterona que demostró ser eficaz por vía oral.
2. Aplicación parenteral de la molécula: Con el objetivo de evitar el efecto del primer paso hepático del hígado y así optimizar la administración.
3. Esterificación en la posición  $17\beta$  de la molécula, que se hace debido a que por vía parenteral la testosterona solo tiene una vida de 10 minutos. Por lo que con

esta esterificación se consiguió una molécula óptima para la vía parenteral. El propionato de testosterona fue el primero en comercializarse (Nieschlag and Nieschlag, 2019).

## 1.1 La hormona “Testosterona”

En cuanto a la hormona (*Figura 1*), la testosterona (**T**): es una hormona androgénica predominante en los hombres, aunque también se encuentra en menor cantidad en las mujeres. Es producida principalmente en los testículos en el caso de los varones y en los ovarios en el caso de las mujeres. Tiene un origen esteroideo, de esta forma se puede decir que proviene del colesterol (Nassar and Leslie, 2018).



**Figura 1:** Dibujo de la molécula de testosterona (Imagen sacada de Google).

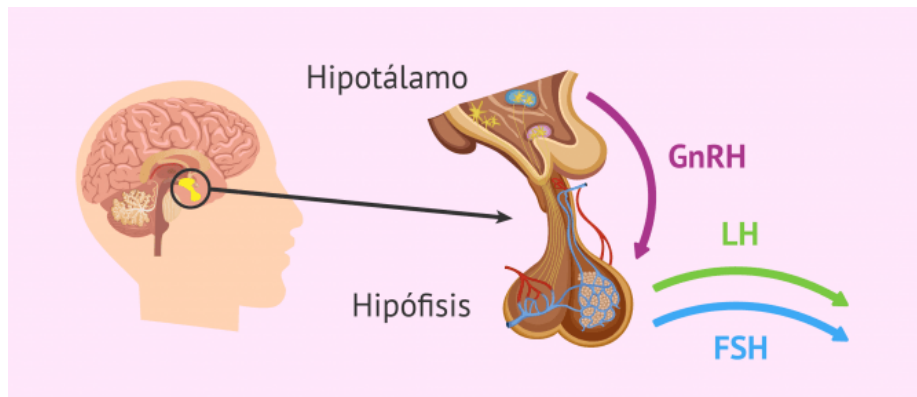
### 1.1.1. Fisiología de la testosterona

El sistema endocrino es el que regula la producción de esta hormona en las gónadas, pero esta regulación es iniciada en el cerebro, más concretamente en el hipotálamo, el cual está situado en la base del cerebro como se observa en la *figura 2*.

El hipotálamo se encarga de secretar la hormona liberadora de gonadotropinas (**GnRH**) y es esta GnRH la que llega a través del sistema portal a la hipófisis y la estimula para que pueda secretar las gonadotropinas como respuesta a la GnRH.

Se encuentran 2 gonadotropinas o también llamadas “*Hormonas hipofisarias*”: La hormona foliculoestimulante (**FSH**) y la hormona luteinizante (**LH**). Es la LH en particular la que se encarga de incrementar la producción de testosterona al actuar en las células de Leydig (Nassar and Leslie, 2018).





**Figura 2:** *Secreción de GnRH en el hipotálamo. Esquema de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).* Imagen tomada de Reproducción Asistida ORG.

Estas células de Leydig citadas previamente se encargan de la producción de testosterona, al convertir el colesterol en esta, al ser estimulado por la LH.

La testosterona tiene un sistema de retroalimentación negativa para limitar su propia secreción. De esta forma, cuando hay unos altos niveles de T, se suprime la secreción de GnRH en el hipotálamo y también una retroalimentación en la hipófisis, por lo que es menos sensible a los estímulos de GnRH (Plant and Marshall, 2001).

La testosterona que circula por el torrente sanguíneo puede tener un efecto directo sobre los tejidos o células, o sufrir una transformación a hormonas como el estradiol o la dihidrotestosterona (**DHT**) a través de la 5-alfa reductasa (**5AR**). Estas hormonas resultado del producto de la conversión han establecido funciones importantes en el organismo como pueden ser las funciones reproductivas, óseas, cardiovasculares, hepáticas, renales, prostáticas, dermatológicas, del sistema nervioso y en el aparato reproductor masculino, entre otras (Nassar and Leslie, 2018).

La testosterona y la DHT ejercen sus efectos fisiológicos por medio de los receptores de andrógenos (**AR**). Se produce una unión de estas hormonas a AR, y en esta unión el complejo se transloca al núcleo, y es en el núcleo donde interactúa con los elementos de respuesta a los andrógenos en el ADN. De esta forma toda la maquinaria citada va a servir para expresar o reprimir los distintos genes dependientes de andrógenos, que luego van a actuar sobre los distintos tejidos diana.

Si el hombre presenta síntomas hipogonadales debido a un déficit de AR o de 5AR, no van a obtener un beneficio de una suplementación de testosterona, por lo que no va a ayudar sobre la función eréctil ni en otros problemas que este déficit conlleva. Es por esto que se tienen que tener en cuenta estas dos variables si a la hora de la suplementación se tiene unos niveles estables de testosterona pero no se alcanza una mejoría de los síntomas (Trost and Mulhall, n.d.).

Esta hormona, como se ha citado previamente, es responsable de muchos procesos metabólicos y vasculares en el organismo. En los varones, unos niveles correctos de esta hormona son de vital importancia para mantener:

- La masa ósea
- La distribución de grasa corporal
- La masa muscular, así como la fuerza.
- La producción de espermatozoides (espermatogénesis)
- El deseo sexual
- Producción de glóbulos rojos (eritropoyesis)
- El vello corporal y facial

Es por todo lo citado anteriormente por lo que una disminución de la hormona lleva consigo los siguientes cambios en el organismo:

- **Cambios en la función sexual:** La función sexual se puede ver alterada, viéndose una disminución de la libido, la disminución de erecciones espontáneas (por ejemplo, durante el sueño) y una disfunción eréctil, incluso llegando a producirse infertilidad en el hombre. La espermatogénesis también se vería disminuida.
- **Cambios físicos:** En estos cambios físicos se observa una alteración en las funciones que la testosterona ayuda a mantener, anteriormente citadas. Por lo que encontraríamos el aumento de la grasa corporal, la reducción del volumen y la fuerza muscular y la reducción de la densidad ósea

También se puede dar un hinchazón o sensibilidad en los senos denominado “ginecomastia” y una pérdida de vello corporal. Todo esto acompañado de una disminución de energía (Saad et al., 2017).

- **Cambios emocionales:** los niveles bajos de testosterona pueden provocar una disminución de la motivación o la confianza en uno mismo. Esto puede causar un estado de depresión y cierta dificultad para concentrarse o recordar cosas. Hay una relación inversa entre los niveles de testosterona y la gravedad de la depresión en hombres mayores sanos (Ucak et al., 2013).

En un estudio los hombres adultos con deficiencia de testosterona mostraron un empeoramiento cognitivo significativo del estado nutricional y del estado de ánimo, en comparación con el grupo control en buen estado de salud (Saad et al., 2017).

### **1.1.2. Niveles de testosterona**

Para un diagnóstico de un hipogonadismo se toma como referencia unas concentraciones de T por debajo de 300 ng/dL, siendo el rango normal fisiológico de concentración de 450-700 ng/dL (Mulhall et al., 2018).

Los niveles de testosterona pueden variar dependiendo de diversas situaciones. Estas pueden ser: la edad, la hora del día y factores etnográficos y geográficos, aunque también hay una variación interindividual, en la que dependen las patologías o el estilo de vida de cada individuo (Trost and Mulhall, n.d.).

En cuanto a la variación con la edad: Es un hecho que los niveles de testosterona disminuyen con la edad, numerosos estudios han concluido que hay una disminución estimada de hasta un 0,8% al año. Pero a pesar de esta disminución asociada al envejecimiento, sigue estando en duda que sea un factor independiente de la disminución de esta.

Un estudio comparó a 325 hombres de más de 40 años, con una salud descrita como “muy buena” o “excelente” y no se demostró diferencias significativas en los niveles de T según la edad (Sartorius et al., 2012).

Otro estudio más amplio que evaluó a 1588 hombres, todos con una edad mayor a 35 años, durante 5 años en el que se encontró que la edad no era tanto un predictor independiente de la disminución de T y que si lo eran más factores como el estilo de vida, la obesidad, el tabaquismo, las condiciones médicas y crónicas, la depresión y el estado civil (Shi et al., 2013).

Se concluye que esta variación de testosterona puede estar más ligado a las patologías y al estilo de vida que lleven los individuos que a la edad.

### **1.1.3. Medición de testosterona**

Detectar los niveles de testosterona en hombres adultos está siendo más demandado en los últimos años, debido a que la gente tiene una mayor conciencia de los síntomas del hipogonadismo, algunos como la disminución de la libido o la disfunción eréctil.

Además de todos estos síntomas asociados a una deficiencia de andrógenos, existe una demanda de pruebas de testosterona para descartar, por ejemplo, que la infertilidad de la que padecen sea causada por un hipogonadismo, o que sus patologías crónicas como osteoporosis, hipercolesterolemia o hipertensión también estén relacionadas a este déficit.

El problema viene en el diagnóstico de esta patología, debido a que tiene una difícil medición, ya que se ha podido observar que la cantidad de testosterona total no es igual a la cantidad de testosterona libre, siendo así:

- El 2% de la testosterona circulante es testosterona libre o NO unida a las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (GTHS).
- El resto está unido a las GTHS o a la albúmina débilmente.

Se indica entonces, que la testosterona que se une a los AR es testosterona libre (ese 2%), aunque diversos estudios afirman que la testosterona que está débilmente unido a la albúmina también se puede considerar como testosterona biodisponible (en inglés, “**Bioavailable testosterone**” o “**BAT**”).

Diversos estudios han demostrado que la T total, la T libre y la BAT sufren una disminución gradual como consecuencia de la edad, sobre todo a partir de los 50 años, mientras que la concentración de GTHS aumenta. Ya se ha mencionado que la disminución de T total por año es de 0,8%, mientras que la disminución de la T libre con la edad es del 1,7-2,8% anual.

Esta disminución con la edad es la misma en todos los hombres, ya sean sanos o con enfermedades crónicas, solo que en los hombres sanos las concentraciones tienden a ser 10-15% más altas que los enfermos (Ho, 2011).

Actualmente se dispone de varias técnicas para medir la T total, como puede ser la cromatografía de gases o la espectrometría de masas, pero lo más común es que se mida usando inmunoensayos los cuales están automatizados y disponibles en el mercado. Por lo que la medición de T total se considera una práctica fácil, pero conseguir medir la T libre es un desafío técnico, por lo que los laboratorios no se involucran ya que las técnicas son exigentes y laboriosas.

Midiendo la concentración sérica de T total se puede observar si está dentro o ligeramente por debajo del rango habitual, por lo que en este caso no haría falta medir la T libre ni el BAT. Solamente sería útil cuando se encuentra a unos niveles muy bajos, entonces se podría calcular mediante unas ecuaciones que incluyen parámetros como la concentración de T total, de GTHS y además la concentración de albúminas (Ho, 2011).

## **1.2 Disfunción eréctil**

Se puede definir la disfunción eréctil como la incapacidad para lograr o mantener una erección adecuada para la penetración y la realización de una relación sexual satisfactoria (Eid et al., 2000).

### 1.2.1. Causas

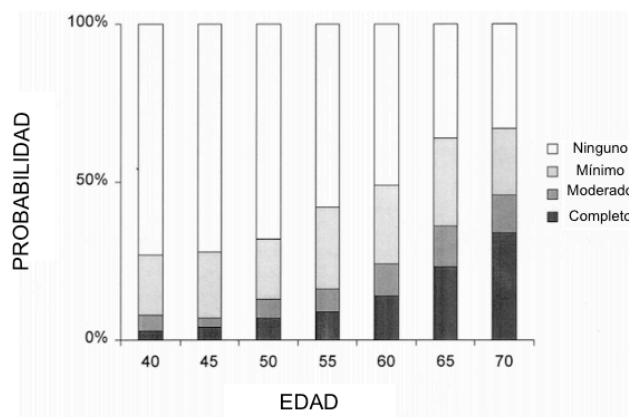
Esta afección está generalizada en varones mayores de entre 40 y 70 años en todo el mundo. No tiene una sola causa, como se observa en la *Tabla 1*, y es posible aplicar un tratamiento para esta afección (Sooriyamoorthy and Leslie, 2021).

	Disfunción eréctil orgánica	Disfunción eréctil psicológica
<b>Causas más comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades cardiovasculares e hipertensión</li> <li>- Diabetes mellitus y síndrome metabólico</li> <li>- Enfermedades neurológicas</li> <li>-Causas hormonales (hipogonadismo, tiroides)</li> <li>-Traumáticas (lesiones de la médula espinal)</li> <li>-Hiperlipidemia</li> <li>-Patologías como: glaucoma, esclerosis múltiple, EPOC.</li> <li>-Hiperplasia prostática</li> <li>-Gran variedad de medicamentos, entre los más comunes: Antihipertensivos, opioides, antipsicóticos y antidepresivos.</li> <li>-Obesidad, alcoholismo y tabaquismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ansiedad</li> <li>-Depresión</li> <li>-Problemas maritales y de relación</li> <li>-Pérdida de autoestima</li> <li>-Falta de confianza</li> <li>-Normas y expectativas culturales</li> </ul>

**Tabla 1:** *Causas más comunes de los diferentes tipos de disfunción eréctil. La causa de la disfunción eréctil puede ser psicológica subyacente o una etiología orgánica.* Fuente obtenida de: (Sooriyamoorthy and Leslie, 2021).

### 1.2.2. Prevalencia de la enfermedad

Hay una estimación de que hay entre 30 y 50 millones de hombres en EE.UU. que padecen esta afectación y que al menos unos 150 millones de hombres en todo el mundo tienen disfunción eréctil, ya sea por problemas psicológicos como una depresión o una falta de autoestima o por un problema orgánico como puede ser el hipogonadismo (Mckinlay, 2000).



**Figura 3:** Prevalencia de la disfunción eréctil, Massachusetts Male Aging Study (1987 con 1626 voluntarios) (Imagen adaptada tomada de Kleinman et al., 2000).

En la *figura 3* se observa la probabilidad de padecer disfunción eréctil, pero a la edad de 40 años la disfunción eréctil es mínima o nula, mientras que a los 70 años predomina una disfunción eréctil completa.

La disfunción eréctil causada por un hipogonadismo puede ser tratada con suplementación de testosterona, la cual se observa que restablece la libido normal y mantiene una normal función eréctil. En los estudios normales del tratamiento con T se suele poner un grupo placebo para compararlo con los efectos que tiene la T en los afectados. Si se ve que no está siendo como lo esperado la terapia de testosterona, se ofrece una terapia con Sildenafil (Levine, 2000).

Conocida la fisiología y la farmacocinética de la hormona, y dimensionado el problema de la disfunción eréctil asociado a un déficit de testosterona endógena, se van a plantear distintos sistemas de administración de testosterona que se encuentran distribuidos en el mercado farmacéutico mundial.

## 2. OBJETIVOS

Objetivo general: Analizar en profundidad las nuevas formas de administración de testosterona que han ido surgiendo en los últimos años y que van a resultar útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil asociada a un déficit de esta hormona.

Objetivos específicos:

1. Conocer y describir los principales sistemas de administración que se encuentran en el mercado farmacéutico mundial.
2. Identificar el problema que ha estado presente a lo largo de la historia para la administración de la hormona testosterona.
3. Detallar las estrategias utilizadas en los distintos sistemas para poder alcanzar una respuesta farmacocinética óptima, así como las ventajas y desventajas de cada sistema.
4. Comparar todos los sistemas de administración citados en la revisión, con objeto de tener una visión general del tratamiento actual en relación con esta patología.

### **3. METODOLOGÍA**

---

Principalmente para esta revisión bibliográfica se han consultado artículos científicos y libros en inglés, que han sido obtenidos mediante páginas como PubMed o Web of Science. El intervalo de años que se ha utilizado ha sido desde 2010 a 2021, sin embargo se han usado algunos más antiguos para elaborar la introducción.

Los descriptores utilizados en la búsqueda han sido principalmente: “Testosterone”, “Testosterone therapy”, “Testosterone administration”, “hypogonadism”, “erectile dysfunction” y para especificar en el tipo de sistema: “gel”, “injection”, “patch”, “oral”, “transdermal”.

Se han analizado y subrayado las partes que más podían interesar para la revisión, todo esto con la ayuda de la aplicación Mendeley para gestionar mis referencias bibliográficas.

Se ha completado información acerca de los medicamentos relacionados con la testosterona con la ayuda del centro de información de medicamentos de la AEMPS (CIMA) y de la web oficial de la FDA, de las cuales se han podido obtener las fichas técnicas de los medicamentos de interés. También otros, como el Vademecum y Botplus.



## 4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

A continuación, se presentan de una manera estructurada las distintas terapias de sustitución de testosterona que se encuentran actualmente. Este tratamiento, visto desde el punto de vista biofarmacéutico, lo que busca es producir niveles séricos y patrones circadianos de testosterona, así como sus metabolitos activos (DHT, estradiol) que imiten la fisiología normal en la que el cuerpo produce la testosterona y su metabolismo, en las células diana, que en este caso serán las células de Leydig (Bhasin et al., 2018).

Todos los pacientes que vayan a recibir una terapia de T tienen que ser monitorizados para poder asegurar de que se está administrando de una manera adecuada. Debido a que esta terapia tiene ciertos riesgos, como pueden ser el aumento de la probabilidad de una complicación cardiovascular. También está contraindicada en pacientes en los que se conoce o se sospecha un cáncer de próstata (Petering and Brooks, 2017).

Tampoco están indicadas estas terapias en personas que sufren de disfunción eréctil pero que tienen niveles normales de testosterona, así como tampoco a las personas que buscan tener hijos, debido a que la terapia suprime la espermatogénesis (Petering and Brooks, 2017).

Previamente de empezar a describir los numerosos sistemas de administración, en las *tablas 2 y 3* se van a representar los productos farmacéuticos que están actualmente distribuidos en el mercado, van a estar clasificados según la vía de administración. De este modo se encuentran aprobados por la FDA y disponibles en EEUU todos los sistemas mencionados en la *tabla 2* y a su vez las administraciones disponibles en España y aprobados por la AEMPS se encuentran representados en la *tabla 3*.

Estructurado por las diferentes vías de administración se ofrece un análisis explicando acerca de que estrategia tecnológica se usa en cada sistema, con un análisis citando las ventajas e inconvenientes. Así como una referencia especial a los niveles de la hormona.

Preparaciones	Tipo de T	Marca Registrada
Oral	T undecanoato	<i>Jatenzo</i> <sup>®</sup>
Soluciones inyectables	T enantato	<i>Xyosted</i> <sup>®</sup> (autoinyección)
	T cipionato	<i>Depo</i> <sup>®</sup> -testosterone
	T undecanoato	<i>Aveed</i> <sup>®</sup>
Implantes transdérmicos	T cristalizada	<i>Testopel</i> <sup>®</sup>
Geles transdérmicos	T natural	<i>Androgel</i> <sup>®</sup> , <i>Fortesta</i> <sup>®</sup> , <i>Testim</i> <sup>®</sup> , <i>Vogelxo</i> <sup>®</sup>
Parches transdérmicos	T natural	<i>Androderm</i> <sup>®</sup>
Gel intranasal	T natural	<i>Natesto</i> <sup>®</sup>

**Tabla 2:** Preparaciones actualmente en el mercado y aprobadas por la FDA. Tabla elaborada por mí con información de: (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

	Marca Registrada en España	Tipo de T	Laboratorio que la produce
Soluciones inyectables	<i>Testex</i> <sup>®</sup>	T Propionato	<i>Desma Laboratorio Farmacéutico, S.L.</i>
	<i>Testex prolongatum</i> <sup>®</sup>	T Cipionato	<i>Desma Laboratorio Farmacéutico, S.L.</i>
	<i>Reandron</i> <sup>®</sup>	T Undecanoato	<i>Bayer Hispania, S.L</i>
Geles transdérmicos	<i>Testogel</i> <sup>®</sup>	T natural	<i>Besins Healthcare</i>
	<i>Itnogel</i> <sup>®</sup>	T natural	<i>Kyowa Kirin Holdings B.V.</i>

**Tabla 3:** Preparaciones de Testosterona que se pueden encontrar actualmente en España aprobadas por la AEMPS. Tabla elaborada por mí con información de: (CIMA, Centro de información de medicamentos, 2021).

## 4.1 Soluciones inyectables

---

La siguiente forma de administración consiste en una inyección intramuscular de una solución oleosa que contiene un éster de T. El primer problema con el que se encuentra la T libre es que no se puede administrar por vía parenteral debido a que tiene una acción muy corta y es degradada rápidamente. Para solucionar este problema, en las soluciones inyectables lo que se encuentra son ésteres de testosterona. Estas esterificaciones se producen en el carbono 17 $\beta$  y tienen la función de aumentar la liposolubilidad y prolongar su acción.

La molécula de T esterificada va a sufrir una hidrólisis en el carbono 17 que es donde se va a encontrar el éster, y así, se transforma en su forma activa. De este modo se puede afirmar que estas formas de la T son profármacos, ya que necesitan de una transformación metabólica para pasar a su forma activa (Yassin and Haffejee, 2007).

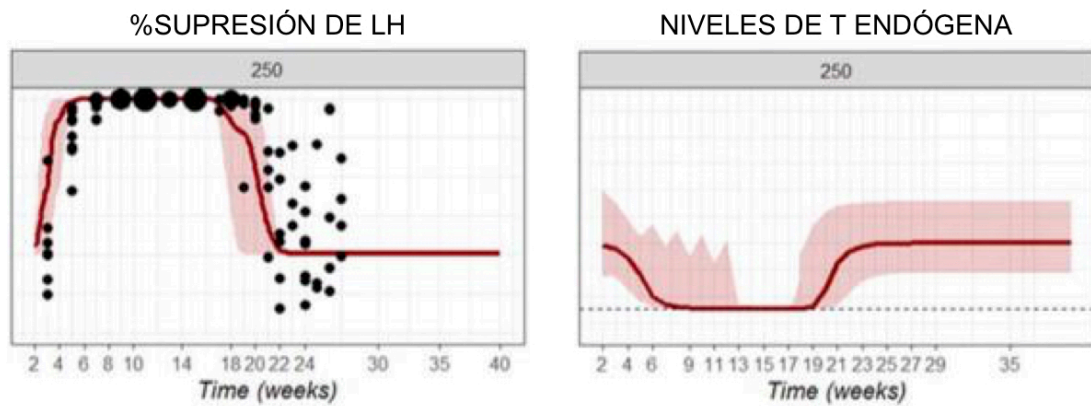
Actualmente se pueden encontrar 3 tipos de testosterona esterificada: **Testosterona ciclopentilpropionato (cipionato), enantato y undecanoato**, aunque este último es usado también por vía oral y se verá en profundidad más adelante (Bhasin et al., 2018).

La testosterona esterificada está disuelta en un vehículo oleoso, como puede ser el oleato de etilo o aceite de oliva. Y consisten en unas ampollas de tamaño variable, las cuales su contenido se administra mediante una inyección intramuscular en el organismo (AEMPS, 2012).

La administración de T por vía parenteral, si es usada por un periodo largo de tiempo o de una mala forma, va a inducir la supresión por retroalimentación negativa de la secreción de LH y de FSH, lo que va a causar que el cuerpo no produzca testosterona endógena (Andr et al., 2018).

En un estudio realizado con la administración de T cipionato (*Figura 4*), demuestra como sobre la novena semana se observa la pérdida de LH basal, debido a la retroalimentación negativa del eje HPG, por lo que se suprime la síntesis de T endógena. Sin embargo, se detuvo la administración en la semana 14 y los niveles vuelven a restablecerse en la

semana 23. Con la espermatogénesis ocurre igual que con la LH, se ve suprimida y luego vuelve a restablecerse (Bi et al., 2018).



**Figura 4:** Gráficas en la que se muestra la supresión de LH y los niveles de T endógena, en una administración de 250mg de T cipionato inyectada. Fuente modificada tomada de: (Bi et al., 2018).

Estas formulaciones están comercializadas por todo el mundo y son de las más usadas, sin embargo hay una que destacar, se trata de *Xyosted*<sup>®</sup> (Figura 5), aprobado por la FDA y marca registrada de *Antares Pharma, Inc.*. Consiste en un autoinyector de T enantato (Información de Prescripción de *Xyosted*<sup>®</sup>, 2021) (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

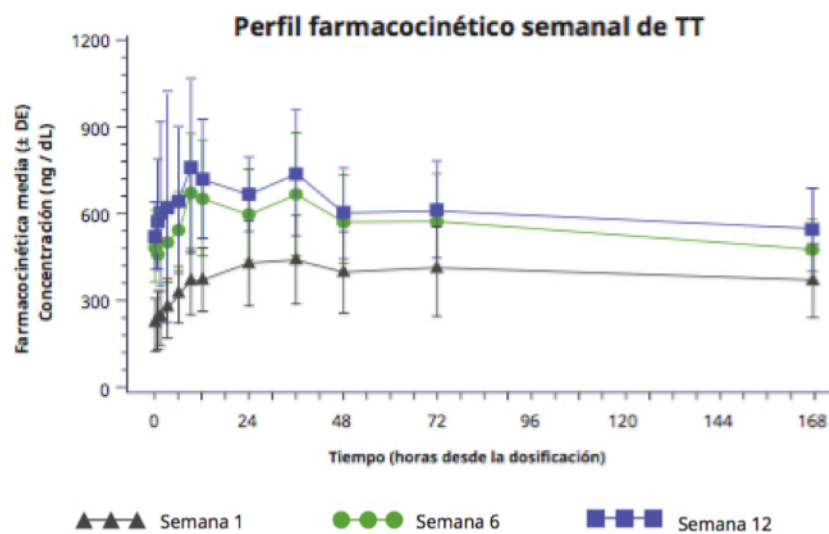


**Figura 5:** Imagen de *Xyosted*<sup>®</sup>. Fuente obtenida de: (Información de Prescripción de *Xyosted*<sup>®</sup>, 2021).

*Xyosted*<sup>®</sup> se administra en la zona abdominal y es una inyección subcutánea, al contrario de las otras inyecciones que son intramusculares. Consiste en una inyección que tiene una solución estéril, sin conservantes y apirógena, que se acopla a un autoinyector, en el cual gracias a la presión se consigue la administración subcutánea previamente comentada. Cada autoinyector contiene 50 mg, 75 mg o 100 mg de enantato de

testosterona disuelto en 0,5 ml de aceite de sésamo (Información de Prescripción de Xyosted®, 2021).

En cuanto a la farmacocinética, en un estudio realizado con un autoinyector de T enantato, se vio cómo variaron los valores de T total en pacientes con déficit de T. Se observó que los valores aumentaban en las primeras horas y luego se estabilizaban una vez transcurridas 48h. También en las siguientes semanas después del inicio la T total se encontraba ya en un rango normal de 300-1000 ng/dL. Se puede observar en la *figura 6* (Gittelman et al., 2019).



**Figura 6:** Perfil farmacocinético de la T total en un estudio, comparando las concentraciones de TT en las distintas semanas que duró el estudio. Fuente tomada de: (Gittelman et al., 2019).

Presenta las desventajas más conocidas de la vía de administración, y es que son dolorosas. También proporcionan niveles suprafisiológicos de T en el momento de la inyección, y al final del intervalo de dosificación se encuentran a unos niveles de hipogonadismo (Bhasin et al., 2018).

Entre sus ventajas destaca el hecho de que no se tienen que administrar todos los días, sino que se administra cada 1 o 2 semanas dependiendo del tipo de T. Es una forma de administración barata y además se puede auto-administrar en casa (Bhasin et al., 2018).

Hay que tener en cuenta que la T inyectada y cualquier forma de administración de T exógena va a causar un aumento de la presión arterial, siendo este un efecto adverso, por lo que se recomendaría su medición semanal durante la terapia (Gittelman et al., 2019).

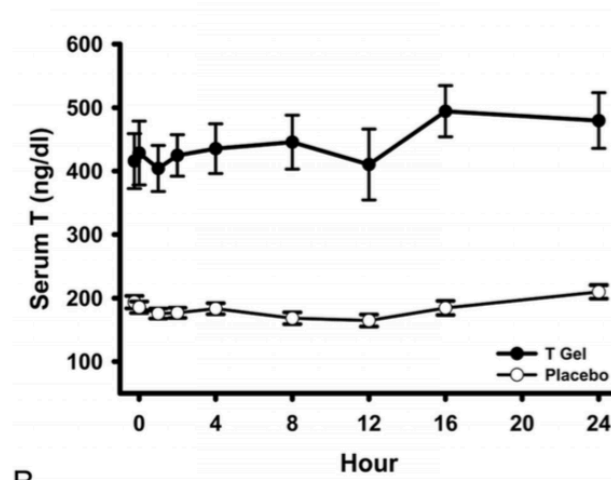
## 4.2 Geles transdérmicos

---

Los geles son una de las formas más utilizadas actualmente, junto con las inyecciones. A diferencia de estas, no hay que esterificar la hormona, sino que se encuentra la hormona natural.

Se trata de un sistema abierto, donde se encuentra la T en una base de gel hidroalcohólico. La T se absorbe rápidamente en el estrato córneo y es ahí donde va a formar un depósito y a actuar como una membrana que regula la velocidad. La hormona se va a ir difundiendo gradualmente desde este reservorio cutáneo durante unas horas y va a terminar alcanzando el estado estacionario, como se ve en la *figura 7* (Wang et al., 2000).

En un estudio se vio que no hay ninguna diferencia significativa entre aplicarse el gel en 1 sola zona o en 4, si no que lo que era realmente significativo era la cantidad de gel que se usaba. Por lo que aunque se aumente la superficie corporal que abarca el gel, no cambia la concentración de T sérica (Wang et al., 2000).



**Figura 7:** Perfil farmacocinético que compara la concentración de T sérica para una administración de un gel de T con una administración placebo.

En la *figura 7* se observa que el grupo placebo se encuentra a niveles de hipogonadismo (>300 ng/dL) y la población a la que se le ha administrado el gel tiene unos niveles constantes y dentro del rango normal de T sérica. Fuente tomada de: (Swerdloff et al., 2015).

En un estudio para comprobar el grado de anticoncepción que causaba la T en gel, se vio como se suprimieron las concentraciones séricas de FSH y LH visiblemente. Sin embargo se comprobó que dependiendo del día se veía más supresión o menos. Se recuperaban los valores normales de FSH y LH al abandonar el tratamiento, aproximadamente en el día 28 después de la finalización de este (Anawalt et al., 2019).

En la *Tabla 2* se han nombrado algunas marcas comerciales, algunas de ellas como AndroGel® que es una marca comercializada por *Abbvie Inc.* y está aprobada por la FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2021).



**Figura 8:** AndroGel®, gel transdérmico de administración de testosterona. Imagen tomada de la página oficial de AndroGel®.

Una pulsación del sistema de AndroGel® (*Figura 8*) corresponde con 20,25 mg de T, siendo la dosis máxima diaria recomendada de 81 mg (4 pulsaciones). Va a proporcionar una administración transdérmica continua durante 24 horas después de la aplicación, siendo este aplicado en una zona de la piel seca, limpia e intacta de los hombros y la parte superior de los brazos. Al liberar cantidades fisiológicas de T, va a conseguir que los individuos se aproximen a los niveles normales de T sérica (Información de prescripción de AndroGel®, 2021).

Esta administración proporciona al individuo flexibilidad a la hora de la dosis, es decir, que puede ser corregida en cualquier momento dependiendo de cómo vaya avanzando el tratamiento. Destacar también su comodidad y la buena tolerabilidad que suele tener en la piel (Bhasin et al., 2018).

La principal desventaja que se va a encontrar en estos geles es la posibilidad de una transferencia del medicamento piel con piel, al entrar en contacto el usuario con otra persona, resultando de esta un aumento de la T sérica en el individuo con el que ha tenido este contacto (Bhasin et al., 2018).

### 4.3 Implantes de testosterona (Testopel®)

La siguiente administración consiste en unos gránulos de testosterona [Testopel® (testosterone pellets)] implantados por vía subcutánea. Estos gránulos han sido aprobados por la FDA y son distribuidos actualmente por *Endo Pharmaceuticals Inc.*

En cuanto a sus dimensiones, miden 3 x 8 mm y son colocados mediante una operación quirúrgica en el espacio subcutáneo, van liberando testosterona en el espacio subdérmico al irse disolviendo y ofrecen una acción prolongada (meses).



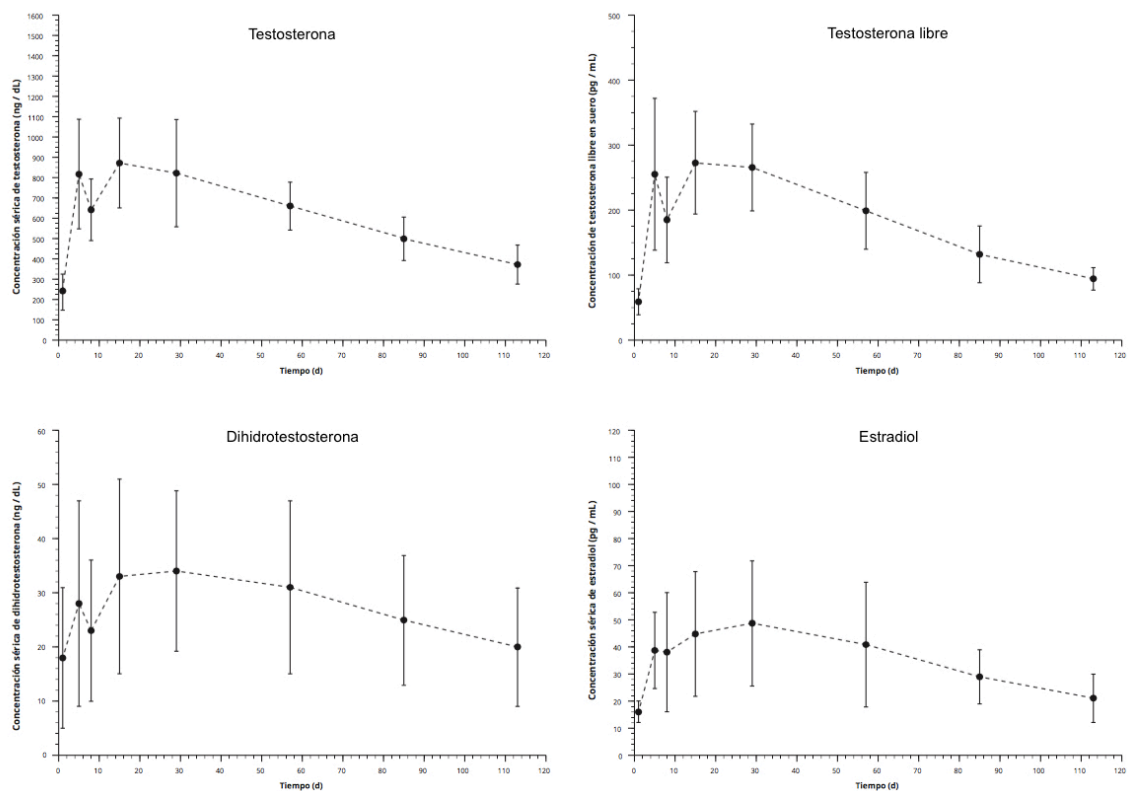
**Figura 9:** Sitio de implantación de Testopel®. Fuente modificada tomada de un video de (California Wellness Institute, 2011).

Cada gránulo contiene 75 mg de testosterona cristalizada, siendo la dosis recomendada de 150 a 450 mg cada 3 a 6 meses. A parte, tiene otros componentes inactivos como ácido esteárico y polivinilpirrolidona. En la *figura 9* se esquematiza como están



comercializados los pellets y el lugar en el que se hace la pequeña incisión para colocarlos. (Información de prescripción de TESTOPEL®(testosterone pellets), 2018).

En la implantación de estos gránulos puede ser un desafío determinar la dosis, ya que se deben determinar varios factores, como puede ser la tasa individual de metabolismo de T, así como el IMC, el volumen de distribución del individuo o la concentración de GTHS (Pastuszak et al., 2012).



**Figura 10:** Curvas Concentración/Tiempo para T sérica, T libre, DHT y Estradiol, medición realizada con cromatografía líquida. Se hicieron con pacientes sintomáticos con deficiencia de andrógenos y se usaron, en este caso, 12 pellets que equivalen a 900 mg. Fuente modificada tomada de (McMahon et al., 2017).

En cuanto a la farmacocinética de los pellets implantados, como se observa en la *figura 10*, las concentraciones máximas de testosterona sérica se produjeron en la segunda semana. En el día 5 la testosterona sérica total aumentó hasta 817,9 ng/dL, pero fue seguida de una disminución de la concentración en el día 8 y volvió a incrementarse en el día 15, y durante todo el tiempo restante los niveles no disminuyeron por debajo del límite normal. La testosterona libre osciló de la misma forma.

Las concentraciones de DHT también aumentaron inicialmente, seguidas de una disminución el día 8 y un aumento posterior el día 15, y las concentraciones medias de estradiol aumentaron hasta el día 29 y luego disminuyeron gradualmente.

En otro estudio se observó que hay una diferencia entre los niveles máximos de T total en suero en pacientes con distinto IMC, por lo que se vio que pacientes con un IMC de 25 Kg/m<sup>2</sup> podrían beneficiarse de un menor número de gránulos implantados (Pastuszak et al., 2012).

Se comprobó la tasa de liberación de la hormona, y se vio que fue de aproximadamente 0,6 mg/pellets/día cuando se consideró 11 pellets de 75 mg cada uno. Esto se puede traducir en un aumento de 60 ng/dL en la T sérica. (Pastuszak et al., 2012), además se puede observar otro estudio en el que la tasa de liberación es idéntica a la citada anteriormente (Kaminetsky et al., 2011).

En cuanto las ventajas de la administración con T implantada: Al contrario de con las otras formas de administración, esta gana en comodidad debido a que la administración es continua durante los 3-6 meses y el paciente no tiene que acordarse de la administración ni perder tiempo en ello, solamente requiere de la implantación el día 1.

En este caso la desventaja podría ser que se necesita una implantación subcutánea, por lo que es necesaria una pequeña operación quirúrgica. Al estar implantada debajo de la piel, es más complicado cambiar la dosis que para una terapia oral normal, por lo que se debe tener mucho más cuidado al elegir la dosis. También se pueden encontrar algunas reacciones adversas como puede ser una infección, prurito o hinchazón en el sitio del implante (McMahon et al., 2017).

#### **4.4 Gel intranasal (Natesto®)**

---

A continuación, se va a analizar a una forma de administración de testosterona bastante innovadora, de la que se puede decir que es una administración de acción corta, a diferencia de las otras que se han descrito que eran de acción prolongada (inyecciones, geles). Esta vía ofrece una alta permeabilidad y biodisponibilidad ya que se evita el efecto de primer paso hepático (Rogol et al., 2016).

Este gel intranasal actúa directamente sobre la mucosa de cada fosa nasal y un ligero masaje en las fosas nasales esparce el gel dentro de la cavidad nasal inferior (esquematizado en la *figura 11*), donde pasa al torrente sanguíneo (Información de prescripción del gel intranasal Natesto®, 2021).



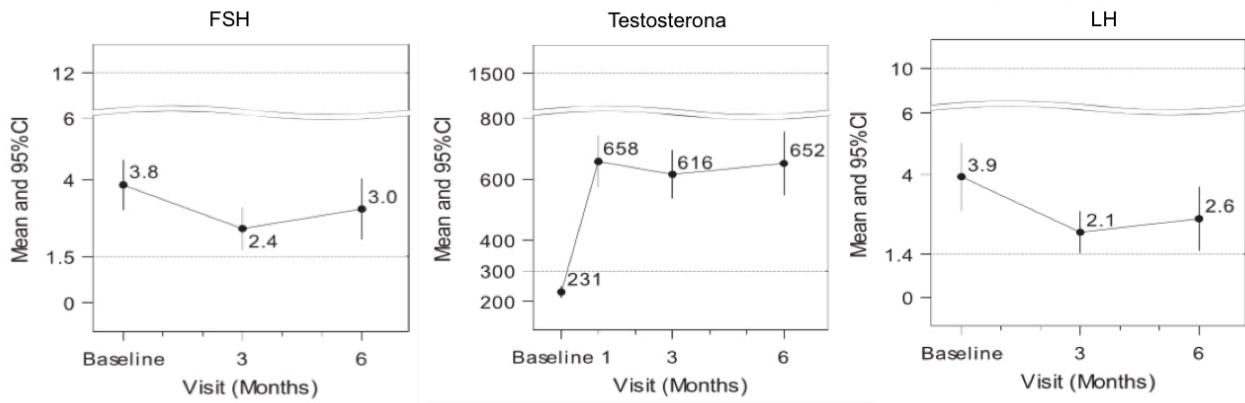
**Figura 11:** ¿Cómo se administra Natesto®? Fuente modificada obtenida de (Cómo utilizar Natesto | Sitio web del paciente en gel nasal Natesto® (testosterona), 2021).

La denominada acción corta va a tener una ventaja en especial, que a diferencia de las otras formas de administración de testosterona, es que va a conservar la espermatogénesis manteniendo la liberación de gonadotropinas.

En los estudios que se han realizado midiendo los niveles de FSH y LH en hombres con hipogonadismo, se ha demostrado que Natesto® imita la fisiología normal de la testosterona y mantiene los niveles fisiológicos de FSH y LH, mientras que las otras administraciones de acción prolongada no hacen (Ramasamy et al., 2020).

De esta forma mantiene el correcto funcionamiento del eje Hipotálamo-Pituitario-Gonadal (HPG). Esto es una gran ventaja porque las otras administraciones causan unas concentraciones suprafisiológicas de T y suprimen la función del eje HPG, haciendo que se reduzca la liberación de GnRH, por lo que habrá menos liberación de LH y FSH, que finalmente causará una supresión de liberación de T endógena (Home | Natesto® (testosterone) nasal gel healthcare professional website, 2021).

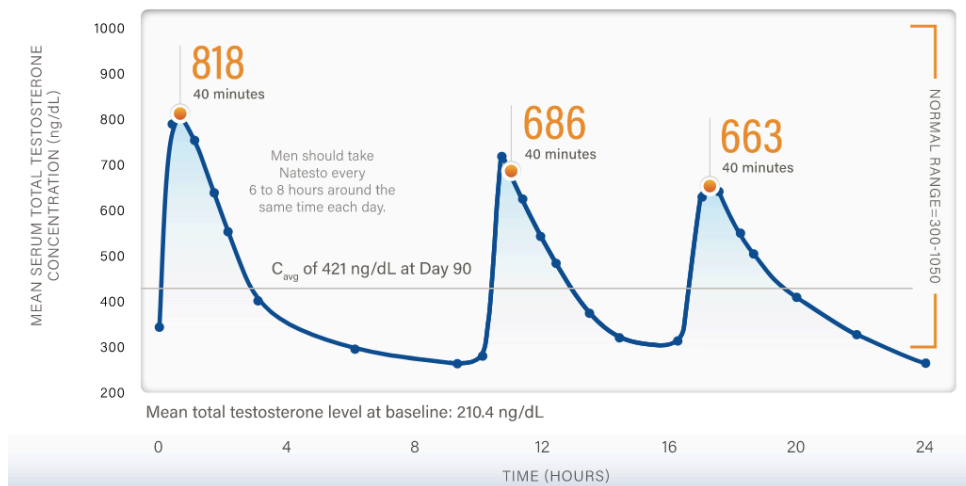
Según los rangos de laboratorio, los niveles fisiológicos de FSH pueden llegar a ser de 1,5 a 12 mUI/mL y de LH de 1,4 a 10 mUI/mL (Ramasamy et al., 2020).



**Figura 12:** Niveles de concentración en 6 meses de uso de Natesto® de la testosterona, LH y FSH. Fuente modificada de: (Ramasamy et al., 2020).

En las gráficas de la *figura 12*, se encuentra la concentración inicial de la que partían los sujetos del experimento y cómo han ido evolucionando en 6 meses de ensayo, donde se ve que los niveles de FSH y LH se han mantenido y que los niveles de T han aumentado satisfactoriamente (Ramasamy et al., 2020).

Natesto® fue aprobada por la FDA en 2014, cada administración son 5,5 mg de T, por lo que la administración en cada fosa nasal son 11mg en total. La recomendación diaria es de 33 mg, por lo que se administraría 3 veces al día.



**Figura 13:** Gráfica de concentración/24h después de las 3 administraciones diarias de Natesto®. Imagen tomada de Home | Natesto® (testosterone) nasal gel healthcare professional website, 2021).

Gracias al perfil farmacocinético que tiene (*figura 13*), los niveles de T se elevan rápidamente después de la administración y luego entre dosis regresa a los niveles normales (Home | Natesto® (testosterone) nasal gel healthcare professional website, 2021).

Efectos beneficiosos: Mantiene la testosterona en los niveles fisiológicos a lo largo del tiempo, mejora los síntomas de la función eréctil, así como la calidad de vida y el estado de ánimo. Tiene un riesgo bajo de policitemia y también bajo riesgo de subir la presión arterial.

Solo se observan algunos efectos adversos típicos en esta vía, como pueden ser irritación, molestia nasal, epistaxis, o algunos más graves como sinusitis, o una infección del tracto respiratorio superior. También se puede dar oligospermia y azoospermia (Información de prescripción del gel intranasal Natesto<sup>®</sup>, 2021).

Es una marca registrada de la empresa *Acerus Pharmaceuticals Corporation* (Home | Natesto<sup>®</sup> (testosterone) nasal gel healthcare professional website, 2021).

## 4.5 Oral

---

La vía oral siempre ha sido la vía más cómoda y común para la administración de fármacos, pero, ¿realmente se puede administrar la testosterona por esta vía?, ya que como se ha mencionado, sufre de un extenso metabolismo de primer paso hepático y se degrada casi en su totalidad en el hígado.

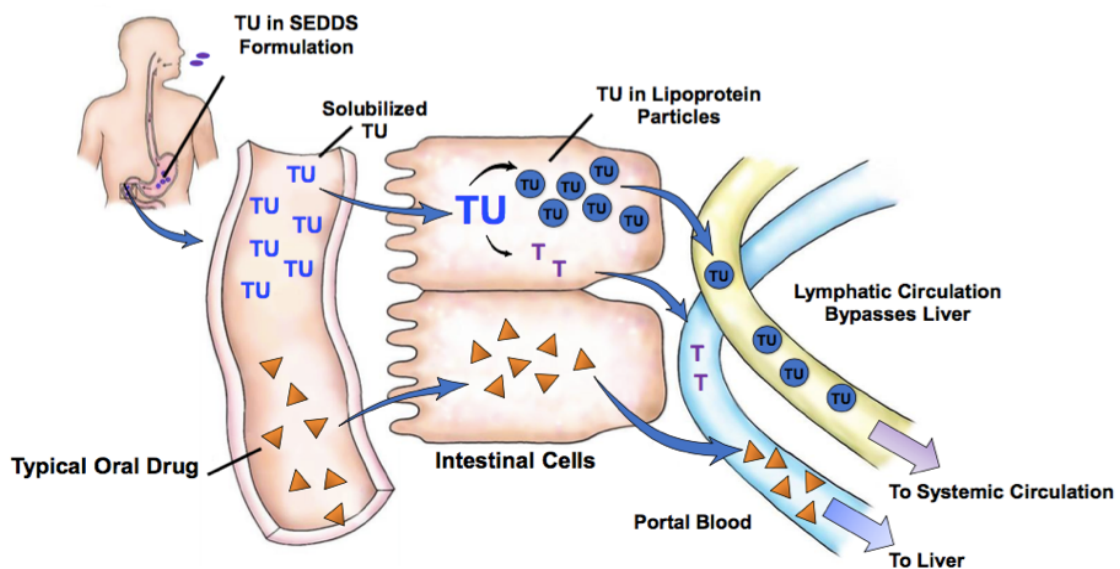
Para administrar la T por vía oral se han tomado 2 caminos principalmente. Lo primero que se hizo fue la metilación de la molécula en el carbono 17, por lo que se crearía un análogo de la T que si resistiera el paso hepático. Esta T se denominó metiltestosterona y data del 1935 (George Foss et al., 1959). Sin embargo, más tarde se vio que estaba asociado con una hepatotoxicidad grave y que podía causar colestasis, adenocarcinoma hepático y peliosis hepática (Swerdloff et al., 2020). El otro camino que se tomó es la esterificación de ácidos grasos de T para crear un T-éster: La testosterona undecanoato (TU). Esta testosterona tiene la ventaja de que se puede administrar por vía oral y que va a evitar la circulación portal hepática, ya que al contener un ácido graso va a ser absorbida por el sistema linfático intestinal (Swerdloff et al., 2020).

De esta manera la TU no se va a asociar con una toxicidad hepática como se hacía con la primera T oral que se sintetizó. Aunque la primera TU estuvo asociada a problemas debido a que estaba muy influenciada a los ácidos grasos que se encontraban en la dieta,

lo que hacía que la respuesta variara dependiendo del paciente. Este producto se reformuló para que no influyeran las grasas de la dieta, lo que disminuyó la cantidad de TU en las cápsulas (Legros et al., n.d.).

La reformulación de TU tuvo que ver con una fórmula patentada de sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)), que consistía en la TU disuelta en una combinación de lípidos, entre los que predominan los ácidos grasos de cadena larga (ej: ácido oleico), otros solubilizantes, como el aceite de semilla de borraja y un tensioactivo hidrófilo (aceite de ricino hidrogenado).

Con esta formulación lo que se permitía era la solubilización de moléculas altamente lipófilas, como viene siendo la TU, y así podían ser absorbidas después de la ingestión oral con alimentos. Seguidamente la absorción sistémica se produce a través del sistema linfático del intestino y no pasa por el hígado (Figura 14). En la circulación, las esterasas endógenas inespecíficas transforman la hormona TU en T, siendo la cadena lateral undecanoica farmacológicamente inerte por lo que no causa preocupación (Yin et al., 2012).

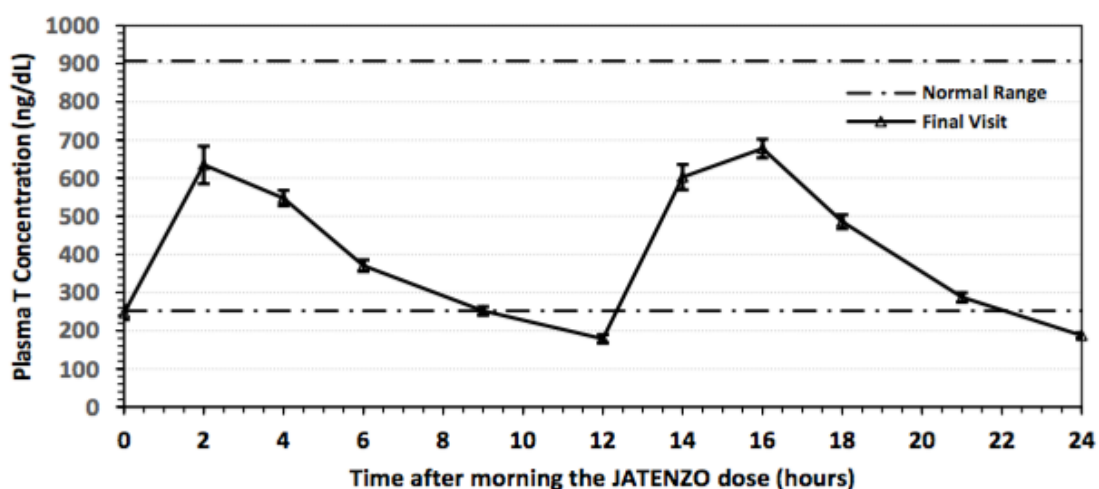


**Figura 14:** Esquema del paso de TU a la vía linfática a través del intestino y de ahí a la circulación sistémica. Fuente: (Drugs and Committee, 2018).

Esta formulación que se ha citado previamente se denomina Andriol® y se veía muy influenciada por la dieta, luego, la nueva formulación se denominó Andriol Testocaps® que está comercializada en varios países pero nunca ha sido aprobada por la FDA, por lo que no han sido comercializados en EE.UU. (Swerdloff et al., 2020) (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

Actualmente se encuentra en el mercado una TU oral que está aprobada por la FDA y comercializada en EE.UU denominada Jatenzo®, siendo esta la primera forma oral de T que aprueba la FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

Acerca de Jatenzo®, es una marca registrada de *Clarus Therapeutics, Inc.* Se trata de una cápsula blanda de gelatina que se administra dos veces al día de forma oral y se encuentran en diferentes dosis: 158 mg, 198 mg, 237 mg, 316 mg y 396 mg. El inicio del tratamiento suele ser con las cápsulas de 237 mg y la dosis se irá ajustando dependiendo de las necesidades del paciente, siempre ajustada por un médico (WEB of JATENZO® (testosterone undecanoate), 2021) (Información de prescripción de Jatenzo®, 2019).

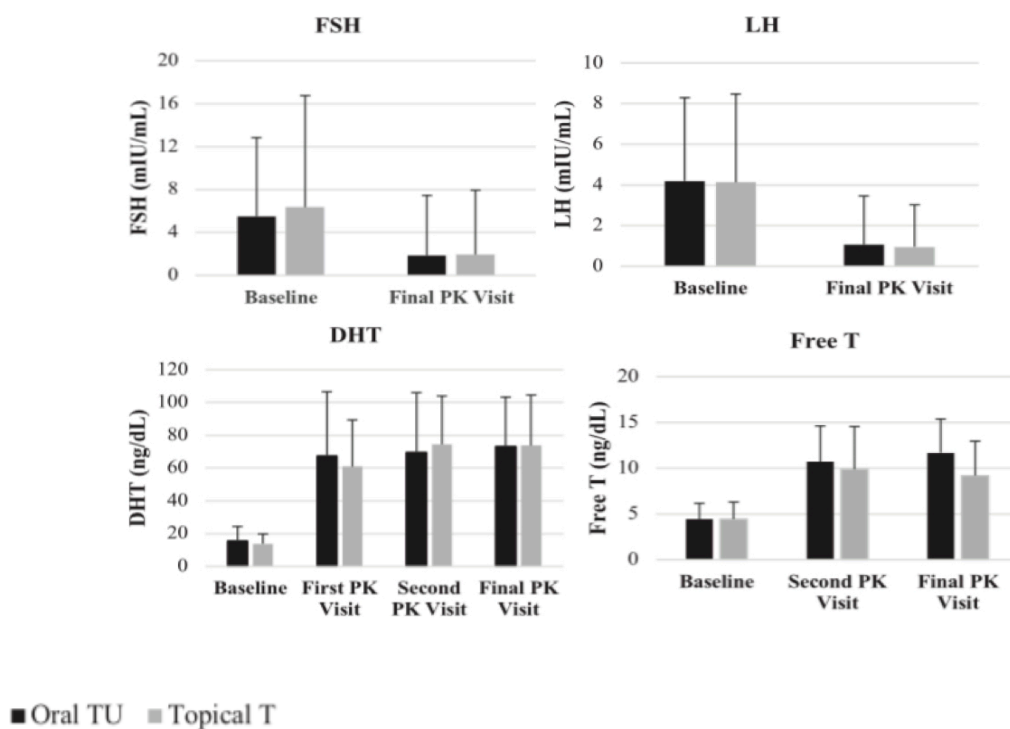


**Figura 15:** Gráfica de concentración de T en plasma en el tiempo de la administración de Jatenzo®. Fuente tomada de: (Información de prescripción de Jatenzo®, 2019).

Se administra una dosis por la mañana y otra por la noche y se puede observar que en la curva concentración/tiempo en plasma se vería de esta manera (Figura 15). La T en el plasma alcanza un pico por la mañana a las 2h de administración, y para el momento de la toma de la noche, a las 12h, la T se encuentra por debajo del rango normal (Información de prescripción de Jatenzo®, 2019).

Sobre las ventajas se encuentran la comodidad de la vía de administración y sobre todo la facilidad para cambiar de dosis en el momento que sea necesario. También comparándola con la T de administración tópica, con esta administración evitamos que se del traspaso entre individuos por contacto.

Los efectos adversos más comunes son: dolor de cabeza, náuseas, aumento del hematocrito e hipertensión, por lo que si el paciente es hipertenso deberá de controlarse la tensión durante el tratamiento. (WEB of JATENZO® (testosterone undecanoate) , 2021). En un estudio se demostró mediante la medición de la presión arterial (PA) con MAPA que los niveles de PA sistólica aumentaban de manera considerable del inicio al final del tratamiento. Aumentando la PA sistólica en  $4,9 \pm 8,7$  mmHg, mientras que en una comparación con la T tópica solo aumentó en  $0,2 \pm 9,4$  mmHg (Swerdloff et al., 2020).



**Figura 16:** Gráfica de valores de FSH, LH, DHT y T libre en un estudio comparando TU oral y una forma de T tópica. Fuente tomada de: (Swerdloff et al., 2020).



En la *figura 16* se observa la comparación de las concentraciones entre la forma oral y la forma tópica, aunque lo que realmente interesa es cómo varía la concentración de testosterona antes del tratamiento y después (Swerdloff et al., 2020).

Se observa en la *figura 16* como la FSH y LH se ven disminuidas, se deduce que es debido a que al administrar testosterona exógena, el sistema de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis deja de producir estas dos sustancias ya que no es necesario fabricar más T endógena. Mientras que la T y su metabolito, DHT, se ven aumentados hasta niveles normales, incluso un poco más en la forma oral que en la tópica.

#### 4.6 Parches Transdérmicos

---

De este sistema de administración vamos a encontrar una marca comercial llamada Androderm® aprobada por la FDA (*Figura 17*), siendo esta una marca registrada de Allergan Sales, LLC., una empresa de AbbVie. (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

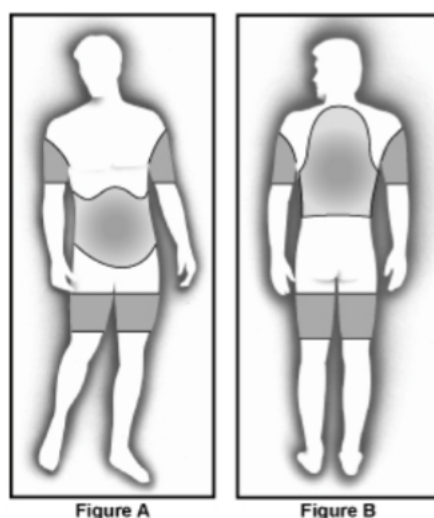


**Figura 17:** Androderm®, parches transdérmicos de 2mg y 4mg/día para la terapia con testosterona. Imagen sacada de google.

Los parches transdérmicos de T son una forma cómoda de administrar la hormona, al ser fáciles de usar y presentar una buena respuesta. Estos restablecen los niveles de T, DHT y estrógenos en el plasma y consiguen que el paciente vuelva a tener niveles fisiológicos (Bhasin et al., 2018).

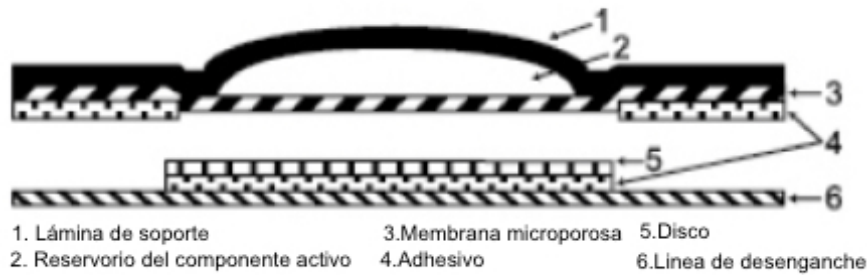
Los niveles séricos de T en algunos hombres con deficiencia de andrógenos pueden estar en el rango normal bajo; estos hombres pueden necesitar la aplicación de 2 parches al día (Bhasin et al., 2018).

Estos parches están diseñados para una administración continua de T durante las 24h del día, una vez que se aplica en una zona de la piel intacta (espalda, abdomen o parte superior de brazos y muslos(*Figura 18*)). Hay 2 concentraciones disponibles de T en los parches, de 2 mg/día y 4 mg/día, con 9,7 mg de T y 19,5 mg respectivamente.



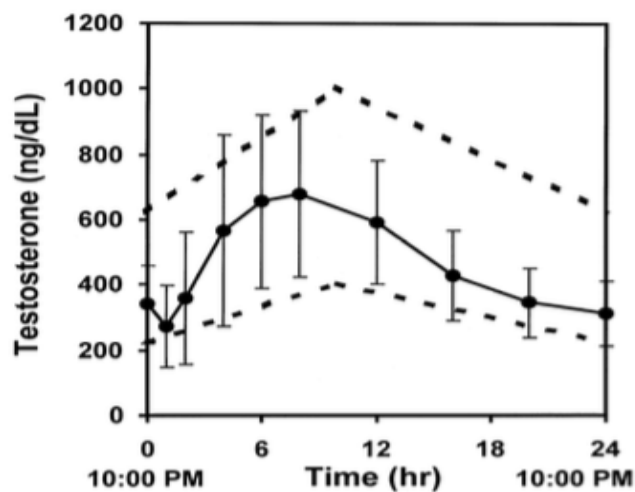
**Figura 18:** ¿Dónde colocar Androderm®? Imagen tomada de: (Información de prescripción de Androderm®, 2020)

Estos disponen de un depósito central de administración de fármacos (2), y a su alrededor una zona adhesiva periférica (4). En el depósito central se encuentra la testosterona USP como único componente activo, que consiste en T en forma de polvo cristalino, y como componentes inactivos alcohol USP y glicerina USP entre otros. Se puede ver representado en la *figura 19* (Información de prescripción de Androderm®, 2020).



**Figura 19:** Esquema de los componentes de Androderm®. Fuente modificada obtenida de (Información de prescripción de Androderm®, 2020).

En cuanto a la farmacocinética, estos parches producen concentraciones medias de testosterona séricas matutinas dentro del rango de referencia normal. Como se puede ver en la *figura 20*. Se aplica por la noche para así poder imitar la fisiología normal en la que el pico de concentración de T se encuentra por la mañana. En 28 días se va a alcanzar una concentración estable de T dentro del rango fisiológico (Mazer, 2000).



**Figura 20:** Gráfica en la que se presenta la curva concentración/tiempo de la testosterona después de la administración de un parche de testosterona, en hombres con niveles de testosterona séricos bajos. Fuente tomada de: (Mazer, 2000)

Como reacción adversa pueden aparecer algunas típicas de la vía, como irritación, ardores o ampollas en la zona de la aplicación. Se puede decir que el precio elevado de este producto sería una desventaja (Bregieiro Fernandes Costa et al., 2018).

#### 4.7 Tabla Resumen (*Tabla 4*)

Forma de administración	Metodología de la vía	Ventajas	Inconvenientes
<b>Soluciones inyectables</b>	Inyección intramuscular de una solución oleosa, que contiene un éster de T, ya sea T enantato, cipionato o undecanoato. Se esterifica para que no se degrade y pueda ser usada como profármaco en el individuo.	Se administra cada 1-2 semanas y se puede hacer desde casa. Económica.	Causa picos suprafisiológicos en el momento de la inyección. Las inyecciones son dolorosas
<b>Geles Transdérmicos</b>	Gel de T con una base de etanol, que se absorbe por la piel y forma un depósito que va administrando la hormona gradualmente.	Comodidad, buena tolerabilidad y posibilidad de cambio de dosis.	Posibilidad de transferencia piel con piel. Irritación de la zona.
<b>Implantes</b>	Implantes transdérmicos de T cristalizada, que con una pequeña cirugía se implantan y la hormona se va liberando gradualmente durante meses.	El paciente no tiene que acordarse de administrarla.	Requiere de una pequeña cirugía de implantación. Dificultad de cambiar la dosis a mitad del tratamiento
<b>Gel intranasal</b>	La única que tiene una acción corta, se absorbe al momento por vía intranasal y llega al torrente sanguíneo, por lo que imita la fisiología normal de la hormona.	Al imitar la fisiología normal de la hormona, mantiene los niveles estables de FSH y LH, por lo que se mantiene la correcta función del eje hipotálamo-hipófisis	Se tiene que administrar 3 veces al día. Problemas secundarios asociados a la vía de administración (sinusitis, molestia nasal, etc.)
<b>Oral</b>	Se une la hormona a un ácido graso mediante un enlace éster (T undecanoato), esto hace que se absorba después de la administración oral por el sistema linfático del intestino y se evite el efecto de primer paso hepático.	Comodidad y posibilidad de cambiar de dosis.	Disminución de niveles de FSH y LH. Efectos adversos como náuseas, dolor de cabeza, aumento del hematocrito o hipertensión.
<b>Parches Transdérmicos</b>	Parches que disponen de un depósito central de testosterona que la va liberando gradualmente a la sangre	Comodidad y posibilidad de cambiar de dosis.	Posibilidad de desprenderse el parche.

**Tabla 4:** Resumen de todos los sistemas de administración vistos en la revisión. Hecha por mí.

## 5. CONCLUSIONES

---

1. Desde hace muchos años la disfunción eréctil lleva siendo un problema que afecta a millones de personas por todo el mundo, siendo una de las causas de este una baja síntesis de testosterona endógena. Tiene mayor prevalencia en las personas mayores que en los jóvenes, por lo que está demostrado que la síntesis de testosterona disminuye con la edad.

2. Para combatir el problema de unos bajos niveles de testosterona endógena, se empezó a administrar una terapia de testosterona. Esta terapia traía consigo diversos problemas, debido a que por vía oral sufría de un extenso metabolismo de primer paso hepático y por vía parenteral tenía una vida media muy corta y no servía.

3. Actualmente, para evitar estos problemas, los laboratorios farmacéuticos han desarrollado distintos tipos de sistemas de administración de testosterona. Fundamentalmente son: testosterona oral, inyectable, intranasal, implantes y gel y parches transdérmicos.

4. Se consiguió corregir el problema que se tenía con la administración por vía oral, consiguiendo un sistema de administración oral que consistía en la hormona de testosterona unida a un ácido graso mediante un éster, lo que conseguía que se absorbiera por el sistema linfático y no pasara por el hígado y así evitar su degradación. Por vía parenteral se esterifica la hormona y así se consigue aumentar su vida media, aunque seguía dando picos suprafisiológicos en el momento de la administración. De esta forma los siguientes sistemas van liberando la testosterona poco a poco para evitar esos picos: geles, parches e implantes. La forma intranasal consigue imitar la síntesis endógena de testosterona debido a su acción corta y a su administración 3 veces al día, por lo que se consiguió un sistema de administración que no suprimiese la síntesis de la LH y FSH.

A modo de conclusión general, se observa cómo numerosos laboratorios farmacéuticos a nivel mundial continúan haciendo un esfuerzo en inversión en I+D+i para desarrollar nuevos sistemas de administración de testosterona exógena capaces de reproducir la

fisiología normal de la hormona. Es de esperar que este desarrollo sea aplicable a otras biomoléculas con perfiles similares a la testosterona.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

---

AEMPS. Ficha Técnica Testex 25mg/1ml solución inyectable. J Chem Inf Model 2012:1–12.

Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, Surampudi V, Amory JK, Swerdloff RS, et al. Combined nesterone–testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology* 2019;7:878–87. <https://doi.org/10.1111/andr.12603>.

Andr V, Los G, Andr DE, Testosterona D, Ciclopentil P, Testenolona MF, et al. Capítulo 27: hormonas sexuales masculinas 2018:211–9.

Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.

Bi Y, Perry PJ, Ellerby M, Murry DJ. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Depot Testosterone Cypionate in Healthy Male Subjects. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2018;7:259–68. <https://doi.org/10.1002/psp4.12287>.

Bregieiro Fernandes Costa L, Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva A, Freitas de Medeiros S, Prestes Nacul A, Ramalho de Carvalho B, Laguna Benetti-Pinto C, et al. Recommendations for the Use of Testosterone in Male Transgender – Recomendações para o uso da testosterona em homens transgêneros –. *Rev Bras Ginecol Obs* 2018;40:275–80. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657788>.

California Wellness Institute. TESTOPEL Testosterone replacement option - YouTube. 2011.

CIMA, Centro de información de medicamentos. 2021.

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed May 10, 2021).

Cómo utilizar Natesto | Sitio web del paciente en gel nasal Natesto® (testosterona).

n.d. <https://www.natesto.com/how-to-use-natesto/> (accessed April 24, 2021).

Drugs U, Committee A. Clarus Therapeutics 2018.

Eid JF, Nehra A, Andersson KE, Heaton J, Lewis RW, Morales A, et al. First International Conference on the Management of Erectile Dysfunction Overview consensus statement. vol. 12. 2000.

George Foss BL, Leonard Simpson S, Consulting Endocrinologist F, Mary S. ORAL METHYLTESTOSTERONE AND JAUNDICE. 1959.

Gittelman M, Jaffe JS, Kaminetsky JC. Safety of a New Subcutaneous Testosterone Enanthate Auto-Injector: Results of a 26-Week Study. J Sex Med 2019;16:1741–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.08.013>.

Ho CKM. Testosterone testing in adult males. Malays J Pathol 2011;33:71–81.

Home | Natesto® (testosterone) nasal gel healthcare professional website. n.d. <https://www.natestohcp.com/> (accessed April 23, 2021).

Información de prescripción de Androderm®. 2020.

Información de prescripción de Androgel®. 2021.

Información de prescripción de Jatenzo®. 2019.

Información de prescripción de TESTOPEL®(testosterone pellets). 2018.

Información de Prescripción de Xyosted®. 2021.

Información de prescripción del gel intranasal Natesto®. 2021.

Kaminetsky JC, Moclair B, Hemani M, Sand M. A Phase IV Prospective Evaluation of the Safety and Efficacy of Extended Release Testosterone Pellets for the Treatment of

Male Hypogonadism. *J Sex Med* 2011;8:1186–96. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02196.x>.

Kleinman KP, Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, McKinlay JB. A new surrogate variable for erectile dysfunction status in the Massachusetts male aging study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:71–8. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(99\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00150-X).

Legros J-J, H Meuleman EJ, H Elbers JM, Paul Geurts TB, G H Kaspers MJ, G Bouloux PM. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* n.d.;160:821–31. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0634>.

Levine LA. Erectile dysfunction: A review of a common problem in rapid evolution. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000;7:124–9. [https://doi.org/10.1016/S1068-607X\(00\)00033-0](https://doi.org/10.1016/S1068-607X(00)00033-0).

Mazer NA. New clinical applications of transdermal testosterone delivery in men and women. vol. 65. 2000.

Mckinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. vol. 12. 2000.

McMahon CG, Shusterman N, Cohen B. Pharmacokinetics, Clinical Efficacy, Safety Profile, and Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Subcutaneous Testosterone Pellets 900 mg for Treatment of Symptoms Associated With Androgen Deficiency. *J Sex Med* 2017;14:883–90. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.04.734>.

Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* 2018;200:423–32. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>.

Nassar GN, Leslie SW. *Physiology, Testosterone*. StatPearls Publishing; 2018.

Nieschlag E, Nieschlag S. The history of discovery, synthesis and development of testosterone for clinical use. *Eur J Endocrinol* 2019;180:R201–12. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0071>.



Pastuszak AW, Mittakanti H, Liu JS, Gomez L, Lipshultz LI, Khera M. Pharmacokinetic Evaluation and Dosing of Subcutaneous Testosterone Pellets. *J Androl* 2012;33:927–37. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.016295>.

Petering RC, Brooks NA. Testosterone Therapy: Review of Clinical Applications. vol. 96. 2017.

Plant TM, Marshall GR. The Functional Significance of FSH in Spermatogenesis and the Control of Its Secretion in Male Primates. 2001.

Ramasamy R, Masterson TA, Best JC, Bitran J, Ibrahim E, Molina M, et al. Effect of Natesto on Reproductive Hormones, Semen Parameters and Hypogonadal Symptoms: A Single Center, Open Label, Single Arm Trial 2020. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001078>.

Rogol AD, Tkachenko N, Bryson N. Natesto™, a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. *Andrology* 2016;4:46–54. <https://doi.org/10.1111/andr.12137>.

Saad F, Röhrig G, Von Haehling S, Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology* 2017;63:144–56. <https://doi.org/10.1159/000452499>.

Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:755–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x>.

Shi Z, Araujo AB, Martin S, O’Loughlin P, Wittert GA. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3289–97. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3842>.

Sooriyamoorthy T, Leslie SW. Erectile Dysfunction. 2021.

Swerdloff RS, Pak Y, Wang C, Liu PY, Bhasin S, Gill TM, et al. 2015) [press.endocrine.org/journal/jcem](http://press.endocrine.org/journal/jcem). *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3280–7.

<https://doi.org/10.1210/JC.2015-1542>.

Swerdloff RS, Wang C, White WB, Kaminetsky J, Gittelman MC, Longstreth JA, et al. A New Oral Testosterone Undecanoate Formulation Restores Testosterone to Normal Concentrations in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1–17.

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa238>.

Trost LW, Mulhall JP. Challenges in Testosterone Measurement, Data Interpretation, and Methodological Appraisal of Interventional Trials n.d.

<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.068>.

U.S. Food and Drug Administration. n.d. <https://www.fda.gov/> (accessed April 27, 2021).

Ucak S, Basat O, Karatemiz G. Functional and nutritional state in elderly men with compensated hypogonadism. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:433–6.

<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.006>.

Wang C, Berman N, Longstreth JA, Chuapoco B, Hull L, Steiner B, et al.

Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men: Application of Gel at One Site Versus Four Sites: A General Clinical Research Center Study\*. 2000.

WEB of JATENZO® (testosterone undecanoate) . n.d. <https://www.jatenzo.com/> (accessed April 27, 2021).

Yassin AA, Haffejee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. vol. 2. 2007.

Yin AY, Htun M, Swerdloff RS, Diaz-Arjonilla M, Dudley RE, Faulkner S, et al.

Reexamination of pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate in hypogonadal men with a new self-emulsifying formulation. *J Androl* 2012;33:190–201.

<https://doi.org/10.2164/jandrol.111.013169>.