

Tratamiento con testosterona en el hipogonadismo de inicio tardío

Late-Onset Hypogonadism Treatment with Testosterone

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Maidelys Hernández Romero¹ <https://orcid.org/0000-0002-0982-9435>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

¹Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El uso de la terapia de reemplazo con testosterona en hombres mayores se ha incrementado en los últimos años, lo que ha generado múltiples controversias aún no resueltas acerca de sus beneficios y riesgos potenciales, sobre todo los relacionados con el desarrollo o agravamiento de la enfermedad prostática o cardiovascular.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de ofrecer un estado de la cuestión que ayude a los médicos a tomar decisiones al considerar el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos Google Académico, Medline y Pubmed.

Conclusiones: El tratamiento con testosterona en el hipogonadismo de inicio tardío es seguro, racional y basado en evidencia, pero no se recomienda ofrecerlo a todos los hombres mayores con niveles bajos de testosterona sérica. Se aconseja en aquellos con síntomas manifiestos de deficiencia androgénica, sin cáncer de próstata activo, de mama o hígado, hematocrito elevado, hiperplasia prostática benigna con síntomas obstructivos graves, nódulo o induración prostática no evaluada, antígeno prostático específico > 4 ng/mL (o > 3 ng/mL en pacientes con alto riesgo), apnea obstructiva del sueño severa no tratada, deseos de fertilidad a corto plazo, insuficiencia cardíaca no controlada, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos SEIS

meses o trombofilia. Se recomienda realizar monitoreo trimestral durante el primer año y luego según cada caso, que incluya evaluación de la respuesta clínica, de condiciones que pueden agravarse con el tratamiento y de parámetros de laboratorio.

Palabras clave: hipogonadismo de inicio tardío; terapia de remplazo con testosterona; testosterona y próstata; testosterona y enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: The use of testosterone replacement therapy in older men has increased in recent years, which has generated multiple controversies not yet resolved about its benefits and potential risks, especially those related to the development or worsening of the prostate or cardiovascular disease.

Methods: A literature review was conducted with the aim of offering a state of the art that helps clinicians make decisions when considering testosterone treatment in patients with late-onset hypogonadism. The information search was carried out with the Google Scholar, Medline and Pubmed search engines.

Conclusions: Testosterone treatment in late-onset hypogonadism is safe, rational, and evidence-based, but it is not recommended to offer it to all older men with low serum testosterone levels. It is advised in those with overt symptoms of androgen deficiency, without active prostate, breast or liver cancer, elevated hematocrit, benign prostatic hyperplasia with severe obstructive symptoms, untested prostate nodule or induration, prostate specific antigen > 4 ng / mL (or > 3 ng / mL in high-risk patients), severe untreated obstructive sleep apnea, short-term fertility wishes, uncontrolled heart failure, acute myocardial infarction or stroke in the last SIX months, or thrombophilia. It is recommended to carry out quarterly monitoring during the first year and then according to each case, which includes evaluation of the clinical response, of conditions that can be aggravated by treatment, and of laboratory parameters.

Keywords: late-onset hypogonadism; testosterone replacement therapy; testosterone and prostate; testosterone and cardiovascular disease.

Recibido: 20/01/2020

Aceptado: 05/05/2020

Introducción

El hipogonadismo de inicio tardío (HIT), cuadro clínico resultante de la declinación de la función testicular asociada al envejecimiento, se diagnostica en hombres de mediana y avanzada edad con testosterona sérica disminuida y manifestaciones clínicas de deficiencia androgénica, sin otra causa específica que explique el hipogonadismo.^(1,2) Puede presentarse desde los 40 años, pero es más frecuente a partir de los 60-65 años, con grandes variaciones interindividuales y expresión clínica no tan clara, por lo que es común que no se diagnostique ni se trate.^(3,4,5)

Dado que los andrógenos desempeñan múltiples funciones: en el desarrollo y mantenimiento del aparato reproductor, los caracteres sexuales masculinos, la función sexual, el metabolismo, el músculo esquelético, el tejido adiposo, la masa ósea;^(6,7) su disminución se relaciona con disfunción sexual, pérdida del sentido de bienestar e incremento de la incidencia de depresión, osteoporosis, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y muerte por enfermedad cardiovascular o respiratoria.^(8,9,10,11,12) Por ello, los niveles de testosterona plasmática se consideran un indicador del estado de salud, que adquiere más valor si es mayor la edad.⁽¹³⁾

Lo anterior, unido al aumento en la proporción de las personas adultas mayores que caracteriza a la población mundial actual, ha contribuido a que en los últimos años se le preste mayor atención e importancia a la declinación de la testosterona, a su efecto sobre la salud general, sexual, ósea y cardiovascular y a su relevancia como predictor de muerte prematura.^(1,2,3,4,5,8) Por otra parte, el amplio acceso a la información propio de la sociedad moderna ha hecho que el tema haya ganado importancia pública y un número creciente de hombres mayores acuda a servicios de salud en busca de la terapia de reemplazo con testosterona (TRT).^(14,15)

En consecuencia, el uso de la TRT en hombres con edad superior a los 40 años se ha incrementado exponencialmente,^(16,17) lo que suscita múltiples interrogantes y controversias que se han constituido en el reto más reconocido sobre el tema, hoy día. Este trabajo tiene como objetivo ofrecer una revisión que ayude a los médicos a tomar decisiones informadas al considerar la TRT en pacientes con HIT.

Métodos

Se realizó una investigación bibliográfica para describir el estado de la cuestión que ocupa al estudio. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos Google Académico, Medline

y Pubmed. Se incluyeron reportes de estudios que, en opinión de los autores, aportan evidencia o permiten argumentar las cuestiones planteadas: trabajos originales, revisiones, metanálisis o informes de consensos, con énfasis en las publicaciones de los últimos cinco años. Se utilizaron como palabras o frases clave: testosterona, deficiencia de testosterona, hipogonadismo de inicio tardío, tratamiento con testosterona, terapia de remplazo con testosterona, testosterona y próstata, testosterona y enfermedad cardiovascular, en español y en inglés.

Riesgos y beneficios del tratamiento con testosterona

Existen múltiples preparados farmacéuticos que contienen testosterona en diversas formas de presentación y vías de administración. Se dispone de tabletas, inyectables, geles, parches escrotales y no escrotales y otras formas de menor uso; que pueden emplearse por vía oral, intramuscular, transdérmica, subcutánea o nasal; lo que permite ajustar el tratamiento a las condiciones, preferencias y posibilidades particulares de cada paciente.^(18,19,20,21,22)

Se reportan como beneficios de la TRT que: mejora la función sexual, la energía, la fuerza muscular, el estado emocional y cognitivo, el perfil metabólico, la anemia, la densidad mineral ósea y la grasa corporal. Se señalan como posibles riesgos el desarrollo de: policitemia, disfunción hepática, acné, sensibilidad mamaria, ginecomastia, tumores de médula ósea y apnea obstructiva del sueño. Sobre su empleo en adultos mayores existen múltiples aspectos polémicos, mitos y temores que limitan su uso; relacionados, sobre todo, con su potencial efecto en el desarrollo o agravamiento de enfermedad prostática o posibles consecuencias desfavorables cardiovasculares.^(22,23,24,25,26,27)

Asimismo, se han señalado limitaciones específicas a los diferentes preparados. El undecanoato de testosterona oral (fármaco de elección por esa vía) tiene el inconveniente de que requiere de varias dosis diarias, por lo que la continuidad de uso suele ser limitada. La metiltestosterona, además de ser menos efectiva, puede ocasionar hepatotoxicidad. La administración matinal del gel de testosterona permite niveles estables en suero y semeja el ritmo circadiano, pero requiere evitar el contacto del sitio de administración con otras personas, porque se puede transferir a ellas. El undecanoato de testosterona inyectable muestra un perfil de absorción estable, sin variaciones supra- o infra fisiológicas y un periodo de acción prolongado (tres meses), pero es de alto costo y

no se encuentra al alcance de todos. Los parches, que garantizan una suplementación eficiente y gozan de buena aceptación, con frecuencia producen alteraciones dermatológicas.^(18,19,20,21,22)

El cipionato, enantato y propionato de testosterona, que se administran por vía intramuscular, provocan niveles séricos suprafisiológicos iniciales, seguidos de un descenso que puede llegar a ser subnormal, con reaparición de los síntomas antes de la siguiente dosis; sin embargo, son los más ampliamente distribuidos y de menor costo, por lo que resultan los más accesibles para muchas personas.^(18,19,20,21,22) En Cuba, el único preparado disponible es el enantato de testosterona.

Efecto de la TRA sobre variables clínicas y metabólicas

Estudios previos han reportado beneficios de la TRT en la composición corporal, la función sexual, el estado de bienestar general, el metabolismo y la calidad de vida, aunque los resultados no son uniformes.⁽²⁸⁾

En ensayos clínicos que evalúan variables antropométricas es común que se reporte la disminución del peso corporal tras la TRT.⁽²⁸⁾ Pivonello y otros,⁽²⁹⁾ en una revisión sistemática de estudios que emplearon TRT en hombres obesos con hipogonadismo, reportaron que, en general, al normalizar la testosterona sérica se redujo el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura (CC) y mejoró el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus.

Guo y otros,⁽³⁰⁾ realizaron un metanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de la TRT en el que incluyeron 16 ensayos clínicos controlados con placebo. La respuesta clínica se analizó a través de cinco ensayos que emplearon el cuestionario AMS (*Aging Male Symptoms*) (826 participantes, 424 tratados con testosterona y 402 del grupo control) y demostraron una diferencia media (MD) de 1,52 puntos menos en los que tenían tratamiento ($p = 0,0002$). Seis ensayos que evaluaron variables metabólicas (N = 633, 365 con tratamiento y 268 controles) no demostraron un efecto significativo de la TRT para disminuir el IMC (MD = 0,10; IC 95 % = 0,62-0,82; $p = 0,78$), pero se observó disminución significativa del colesterol (MD = 0,16; IC 95 % = 0,29-0,03; $p = 0,01$).

También analizaron la frecuencia de eventos adversos, para lo que incluyeron seis ensayos (1351 participantes, 775 en tratamiento con testosterona). La frecuencia de eventos ligeros o moderados fue mayor en el grupo de tratamiento (MD = 1,58; IC 95 % = 1,07-2,33; $p = 0,02$), más en los pacientes con largo tiempo de seguimiento (MD = 3,10; IC 95 % = 1,14-8,41; $p = 0,03$) y en los que usaron la vía transdérmica. En cuanto a eventos adversos serios, se analizó la incidencia de

cáncer, mortalidad, embolismo pulmonar, infarto del miocardio, fallo cardíaco, pericarditis, y otros con menos relación causal; y no se encontró un incremento de estos en los pacientes tratados con testosterona (MD = 0,85; IC 95 % = 0,50-1,44; $p = 0,55$).⁽³⁰⁾

En relación con la eficacia para mejorar los síntomas, un metanálisis⁽³¹⁾ que incluyó cuatro ensayos clínicos controlados (1779 pacientes) en los que se comparaba testosterona vs. placebo, reportó que la terapia de reemplazo se asoció con un aumento ligero pero significativo del deseo sexual y la función eréctil, pero no tuvo efecto en el estado de ánimo y la energía e incrementó el riesgo de eritrocitosis (RR = 8,14; IC 95 % = 1,87-35,40; $n = 1579$).

Almenhadi y otros,⁽³²⁾ en un estudio prospectivo longitudinal que incluyó 261 pacientes con HIT y un promedio de edad de 58 años, que usaron undecanoato de testosterona intramuscular, reportaron mejoría de la disfunción eréctil en los primeros tres meses de tratamiento, lo que tuvo una relación positiva con el incremento en los niveles de testosterona plasmática total.

En cuanto a los síntomas psicológicos, *Gregory* y otros,⁽³³⁾ estudiaron 179 hombres entre 45 y 64 años para evaluar el efecto de la terapia de reemplazo androgénico sobre el nivel de depresión, ansiedad y/o problemas de atención; y demostraron una diferencia estadísticamente significativa y un efecto positivo en los que recibieron tratamiento con testosterona frente a los que no.

Permpongkosol y otros,⁽³⁴⁾ determinaron el efecto del undecanoato de testosterona intramuscular en 120 pacientes con edad media de 65,6 años y un tiempo de seguimiento de ocho años. Demostraron disminución significativa de la CC, la hemoglobina glucosilada y el colesterol, incremento del índice de disfunción sexual y la densidad mineral ósea, y un efecto neutro sobre el IMC o los triglicéridos. Se incrementó el hematocrito y el antígeno prostático específico, sin aumento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares o cáncer de próstata.

Konaka y otros,⁽³⁵⁾ evaluaron los efectos a largo plazo de la TRT en 118 pacientes tratados con 250 mg de enantato de testosterona cada 4 semanas. Demostraron beneficios sobre síntomas psicológicos como la percepción de salud, de bienestar y la interacción social; se evidenció ganancia de masa muscular y mejoría de la disfunción sexual. Sin embargo, no tuvo efecto significativo en el control de la glucemia, el perfil lipídico y la densidad mineral ósea.

Yeap y otros,⁽³⁶⁾ analizaron los resultados de 790 hombres de 65 años o más con HIT incluidos en los "T-Trials" (conjunto de ensayos clínicos realizados en 12 centros de los Estados Unidos, que emplearon testosterona transdérmica a la dosis que garantizara niveles de testosterona sérica normales vs. placebo, por 12 meses). Demostraron mejoría modesta de la función sexual, la

densidad mineral ósea y la anemia; sin un efecto sobre la vitalidad, la función física, la memoria o las funciones cognitivas.

Elliott y otros, en 2017,⁽³⁷⁾ publicaron una revisión sistemática de 138 ensayos clínicos que habían empleado TRT por más de tres meses (87 controlados y aleatorizados y 51 no controlados). Demostraron que, comparada con placebo, la TRT mejora la calidad de vida (MD = -0,26, CI 95 % = -0,41 a -0,11), la libido (MD = 0,33, CI 95% = 0,16-0,50), la función eréctil (MD = 0,25, CI 95 % = 0,10-0,41) y la depresión (MD = -0,23, CI 95 % = -0,44 a -0,01). Este estudio tampoco demostró un incremento del riesgo de eventos adversos con el uso de la TRA.

Tratamiento con testosterona y enfermedad prostática

La creencia de que el incremento de la testosterona plasmática puede favorecer la aparición de cáncer de próstata (CaP), y los temores sobre los posibles efectos negativos de la TRA en el desarrollo de este, se basan en los resultados de los estudios iniciales sobre el tema,^(38,39) que probaron la dependencia androgénica del CaP y su regresión cuando se reduce la testosterona a valores de castración; los que proporcionaron el fundamento para el empleo de la deprivación androgénica como pilar en el tratamiento del CaP, sobre lo existe amplia evidencia práctica.

Sin embargo, sobre la relación de la TRT en el HIT con la enfermedad prostática existe extensa información disponible que permite afirmar que es seguro a corto plazo. Puede estimular el crecimiento y agravar los síntomas de un CaP localmente avanzado o con metástasis (por lo que está totalmente contraindicado en estos pacientes), pero no promueve el desarrollo de hiperplasia prostática benigna (HPB) o CaP en pacientes que no tengan ese antecedente.^(40,41,42,43,44,45)

Se ha señalado que, por el contrario, en sujetos con valores bajos de testosterona que tienen CaP suele ser mayor la incidencia de variantes con peor pronóstico, en un estadio más avanzado y con peor supervivencia, que en hombres eugonadales de la misma edad.^(43,44,45,46,47) Estudios básicos han demostrado que en el estado de deficiencia androgénica se incrementa la expresión de factores pro oncogénicos prostáticos, lo que aporta el argumento fisiopatogénico para explicar los hallazgos anteriores (hipótesis de Prehn).⁽⁴⁶⁾

Fuentes-Pastor y otros,⁽⁴⁷⁾ analizaron los datos de 231 408 historias clínicas del Registro Nacional de Cáncer de Próstata y el Registro de Prescripción de Medicamentos de Suecia. En 686 pacientes con edad media de 65 años a los que se les había realizado biopsia prostática demostraron que en

los que tenían HIT fue mayor la presencia de CaP que en los que tenían testosterona normal (51 % vs. 35 %; $p = 0,02$) y mayor la probabilidad de CaP con un índice de Gleason > 7 (61,54 % vs. 37,5 %; $p = 0,02$). La presencia de CaP y su agresividad tuvo una asociación significativa tanto con los niveles bajos de testosterona libre como biodisponible ($p < 0,05$) y la razón testosterona total/antígeno prostático específico (PSA) fue menor en aquellos con biopsia positiva ($p = 0,022$). En el 35 % de los hombres que se les recetó testosterona se detectó CaP en las evaluaciones iniciales, sin embargo, en los que el tratamiento se mantuvo por más de un año no hubo un aumento global del riesgo de CaP, sino que el riesgo de enfermedad agresiva se redujo en un 50 %. No hubo diferencias entre los que usaron gel de testosterona u otro preparado.

La seguridad de la TRT se ha confirmado, además, en series cortas de pacientes con CaP localizado y tratado con prostatectomía radical o braquiterapia que tienen hipogonadismo, en los que se ha empleado tratamiento con testosterona sin que se hayan demostrado recidivas tumorales.⁽⁴⁸⁾ Incluso se está cuestionando el balance riesgo-beneficio de la terapia de deprivación androgénica en el tratamiento del CaP, por su asociación con incremento del riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes mellitus.⁽⁴⁹⁾

El estudio de *Guo* y otros⁽³⁰⁾ sobre la relación de la TRT y el CaP evaluó 11 ensayos (1392 participantes, 723 tratados con testosterona y 669 con placebo). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al efecto sobre el PSA (MD = 0,10; IC 95 % = -0,03 a 0,22; $p = 0,14$) o el International Prostate Symptom Scores (MD = 0,01; IC 95 % = -0,37 a 0,39; $p = 0,96$). Se detectó un incremento del PSA a corto plazo, que fue mayor en los que emplearon la vía trasdérmica (MD, = 0,43; IC 95 % = 0,2-0,66; $p = 0,0002$) que en los que usaron la vía intramuscular (MD = -0,11; IC 95 % = -0,31 a 0,09; $p = 0,27$) o la oral (MD = 0,03; IC 95 % = -0,21 a 0,27; $p = 0,81$).

Una revisión sistemática publicada por *Miah* y otros en 2019,⁽⁵⁰⁾ en la que analizaban en detalle los resultados acumulados hasta el momento, concluyó que hoy día existe suficiente evidencia que permite asegurar que el tratamiento con testosterona es seguro en relación con la enfermedad prostática. Así mismo se considera en las guías de atención consensadas por múltiples sociedades científicas.^(1,2,3,4,5,44,45)

Tratamiento con testosterona y enfermedad cardiovascular (ECV)

El posible efecto adverso cardiovascular (CV) de la TRT en el HIT se reportó por primera vez en el ensayo TOM, en 2010,⁽⁵¹⁾ pero los temores se generalizaron a partir de dos estudios publicados en 2013⁽⁵²⁾ y 2014,⁽⁵³⁾ tras los cuales, en marzo de 2015, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) emitió una declaración de advertencia sobre los posibles riesgos cardiovasculares de la TRT en hombres mayores,⁽⁵⁴⁾ lo que ha creado un gran debate y confusión. El estudio publicado por *Vigen* y otros en 2013,⁽⁵²⁾ analizó una cohorte retrospectiva de 8709 hombres con testosterona < 300 ng/dL que se realizaron angiografía coronaria en el servicio de atención a veteranos de los Estados Unidos (1223 habían usado TRT). En tres años de seguimiento reportó mayor frecuencia de eventos CV (muerte, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) en el grupo que recibió TRT (19,9 vs. 25,7 %; HR = 1,29; IC 95 % = 1,04-1,58). Este artículo ha sido objeto de múltiples cuestionamientos en relación con que el manejo de los datos lleva a señalar aumento del riesgo cuando los datos brutos sugieren lo contrario; lo que condujo a que los autores publicaran una corrección posterior⁽⁵⁵⁾ cuyos resultados no se corresponden con los del reporte inicial.

El estudio de *Finkle* y otros, de 2014,⁽⁵³⁾ en una base de datos de 55 953 hombres a los que se prescribió testosterona en los Estados Unidos, comparó la tasa de infarto agudo de miocardio (IMA) no fatal en el año anterior con la de los 90 días después de la prescripción. Reportaron una relación entre tasas (post / pre) de 1,36 (IC 95 % = 1,03-1,81) para la muestra total; de 2,19 (IC 95 % = 1,27-3,77) para los mayores de 65 años y de 3,43 (IC 95 % = 1,54-7,56) para los mayores de 75. A este estudio se le señalan como limitaciones que no tenía un grupo control, el seguimiento por tres meses pudo no haber sido adecuado, no se verificó si el paciente empleó el tratamiento, ni los niveles de testosterona antes y/o después de este, y no se capturaron datos sobre otros eventos CV graves.⁽⁵⁶⁾

En 2015, como refutación a la comunicación de la FDA, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE),⁽⁵⁷⁾ así como un panel de expertos internacionales,⁽¹⁾ analizaron en profundidad los estudios disponibles y concluyeron que no hay evidencia convincente de que la TRT incremente el riesgo de ECV y que esta es segura y razonable en pacientes con HIT. Varios reportes posteriores, algunos de ellos en grandes muestras, no concuerdan con que la TRT incremente el riesgo de ECV.^(58,59,60,61,62,63) Numerosas revisiones y metanálisis^(24,56,64,65,66,67,68,69,70) coinciden en señalar que la evidencia sobre la relación

TRT-ECV es contradictoria. En 2018, el Asian Journal of Andrology dedicó un número especial en el que varios autores aportaron revisiones de la evidencia disponible.^(71,72,73,74,75,76,77) Sin embargo, sigue existiendo incertidumbre y el debate continúa.

La utilidad de la TRT para la salud CV se sustenta, en primera instancia, en que se ha demostrado que los niveles séricos bajos de testosterona endógena son un factor de riesgo para ECV. Holmegard y otros⁽⁷⁸⁾ estudiaron 4615 hombres que participaron en una intervención sobre salud CV en Dinamarca, con seguimiento hasta por 29 años. De ellos, 524 tuvieron accidente cerebrovascular isquémico, la razón de riesgo fue de 1,34 (IC 95 % = 1,05-1,72) en los que tenían testosterona en el percentil 10 vs. percentil 90, de 1,46 (IC 95 % = 1,09-1,95) en los que eran sobrepeso/obesos e hipertensos y de 1,43 (IC 95 % = 1,21-1,70) en el metaanálisis. Concluyen que los niveles extremos bajos de testosterona endógena en hombres se asocian con alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, ya sea porque la testosterona es un factor causal o es un biomarcador de mala salud metabólica.

Un estudio reciente, que analizó 567 138 muestras de genoma en el Reino Unido, reportó que en los hombres la testosterona endógena genéticamente predicha por variantes en la región del gen JMJD1C se asocia positivamente con insuficiencia cardíaca (7,81; 2,56-23,8) y tromboembolismo (OR = 2,09; IC 95 % = 1,27- 3,46), pero no con infarto del miocardio (1,17; 0,78-1,75). Proponen que la testosterona endógena podría ser un factor de riesgo modificable para tromboembolismo y fallo cardíaco, que pudiera controlarse con los tratamientos.⁽⁷⁹⁾

En cuanto al riesgo de ECV asociado a la TRT, varios estudios en hombres con hipogonadismo aportan evidencia contraria. *Francomano* y otros⁽⁵⁸⁾ realizaron un ensayo clínico controlado en hombres con hipogonadismo y obesidad severa, asignados a dos grupos de tratamiento durante 54 semanas (dieta y ejercicio vs. dieta y ejercicio más undecanoato de testosterona). Los que recibieron TRT tuvieron mejoría significativa en la fracción de eyección cardíaca, grosor de la íntima-media carotídea, función endotelial y grasa epicárdica; no así los del grupo de dieta y ejercicio. A 24 semanas de cesar la TRT reaparecieron las alteraciones, lo que sugiere una contribución directa de esta a la salud cardiovascular.

Maggi y otros⁽⁵⁹⁾ analizaron los datos de 999 pacientes inscritos en el registro prospectivo multinacional RHYME (Registry of Hypogonadism in Men), que fueron atendidos en 25 sitios clínicos de seis países europeos durante 2-3 años (750 iniciaron alguna forma de TRT). No encontraron evidencia de aumento de la mortalidad o eventos CV en los que recibieron TRT en

comparación con los no tratados ($p = 0,70$). Las tasas de eventos CV fueron mayores en los ancianos y en aquellos con mayores factores de riesgo CV o antecedentes de ECV. Concluyeron que la edad y la historia previa son los predictores de eventos CV, no la TRT.

Traish y otros⁽⁶⁰⁾ publicaron un estudio prospectivo en el que incluyeron 656 hombres con diagnóstico clínico y hormonal de hipogonadismo (360 usaron undecanoato de T parenteral y 296, que optaron en contra de la TRT, sirvieron como controles). La mediana de edad fue 60,7 años y la del seguimiento siete años. Hubo 30 accidentes cerebrovasculares (ACV) y 26 IMA no fatales en el grupo control y ninguno en el grupo con tratamiento. Hubo dos muertes en el grupo tratado, ninguna relacionada con eventos CV, y 21 en los controles, 19 relacionadas con eventos CV. La incidencia de muerte en 10 años-paciente fue de 0,0092 (IC 95% = 0,0023-0,0368; $p < 0,000$) en el grupo con TRT y 0,1145 (IC 95 % = 0,0746-0,1756; $p < 0,000$) en el grupo control; con una diferencia estimada de 0,0804, IC 95 % = 0,0189-0,3431; $p < 0,001$ y reducción estimada de mortalidad para el grupo con TRT entre 66-92 %.

Estos resultados se han confirmado, además, en estudios con grandes muestras poblacionales. *Cheetham* y otros⁽⁶¹⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 8808 hombres con deficiencia de andrógenos que se les prescribió algún tipo de TRT (edad media 58,4 años; 1,4 % con ECV previa) y 35 527 controles (edad media 59,8 años; 2,0 % con ECV previa), con seguimiento medio de 3,4 años. Reportaron una tasa de eventos CV y/o cerebrovasculares combinados de 23,9 por 1000 personas-año en el grupo sin TRT y 16,9 en los que usaron TRT (HR 0,67, IC 95 % = 0,62-0,73). Para eventos cerebrovasculares combinados (ACV y accidente isquémico transitorio) el HR = 0,72 (IC 95 % = 0,62-0,84) y para eventos CV combinados (IMA, muerte súbita CV, revascularización coronaria o angina inestable) HR = 0,66 (IC 95 % = 0,60-0,72); con lo cual concluyen que en pacientes hipogonádicos la TRT tiene un efecto cardioprotector. Los sujetos con testosterona sérica superior a 400 ng/dL tenían mayor riesgo de ECV (HR = 1,64; IC 95 % = 1,06-2,54), lo que permite sugerir el uso de la TRT en dosis no excesivas, y con precaución en hombres con niveles normales de testosterona.

Wallis y otros⁽⁶²⁾ estudiaron hombres con 66 años o más, identificados en bases de datos poblacionales de Ontario, Canadá. Incluyeron 10 311 sujetos que recibieron TRT y 28 029 controles pareados por edad, región de residencia, comorbilidades y año de seguimiento; con una mediana de seguimiento de 5,3 años en el grupo con TRT y 5,1 años en el grupo control. Los pacientes con TRT tuvieron menor mortalidad (HR = 0,88; IC 95 % = 0,84-0,93). Los de más baja

exposición a testosterona tuvieron mayor mortalidad (HR = 1,11; IC 95 % = 1,03-1,20) y eventos CV (HR = 1,26; IC 95 % = 1,09-1,46) y, por el contrario, la exposición a largo plazo se asoció a menor mortalidad (HR = 0,67; IC95 % = 0,62-0,73) y eventos CV (HR = 0,84; IC 95 % = 0,72-0,98).

Baillargeon y otros⁽⁶³⁾ en una muestra de beneficiarios de Medicare, en EE. UU., identificaron 6355 pacientes de 65 años o más tratados con testosterona intramuscular y 19 065 no usuarios de testosterona pareados con los casos. Un análisis de regresión de Cox que ajustó las características demográficas y clínicas no demostró incremento del riesgo de IMA (HR = 0,84; IC 95 % = 0,69-1,02); por el contrario, la testosterona tuvo un modesto efecto protector en los que tenían riesgo elevado de sufrir IMA (HR = 0,69; IC 95 % = 0,53-0,92).⁽⁴²⁾

Del mismo modo, existen estudios que reportan que la TRT tiene un efecto neutro sobre el riesgo de ECV. *Pantalone* y otros⁽⁸⁰⁾ estudiaron 165 pacientes mayores de 40 años con hipogonadismo secundario que recibieron TRT, y 210 controles con edad e IMC similar a los casos. La prevalencia de ECV fue del 20 % en el grupo de tratamiento frente a 17,1 % en el grupo de comparación ($p = 0,478$). Hubo 12 (7,3 %) eventos CV en el grupo de tratamiento y 16 (7,6 %) en el grupo de comparación (HR = 0,81; IC 95 % = 0,38-1,71; $p = 0,57$). Concluyeron que la TRT no tiene un efecto ni protector ni adverso sobre el riesgo de IMA, ACV o mortalidad por cualquier causa.

También existe evidencia que demuestra la seguridad de la TRT en pacientes con ECV. *Haider* y otros⁽⁸¹⁾ en un estudio que incluyó 77 hombres con hipogonadismo y antecedentes de ECV que recibieron tratamiento con undecanoato de testosterona inyectable hasta por ocho años, observaron un efecto positivo significativo de la TRT en los factores de riesgo cardiometabólico, y no se presentó ningún evento CV adverso durante el tiempo de observación.

Sharma y otros⁽⁸²⁾ estudiaron 83 010 veteranos con testosterona baja e historia de eventos cardiovasculares, divididos en 3 grupos: I) no recibieron tratamiento, II) recibieron tratamiento y normalizaron los niveles de testosterona; III) recibieron tratamiento pero no normalizaron los niveles de testosterona. Demostraron que los pacientes con TRT que lograron niveles normales de testosterona tuvieron significativamente menor mortalidad por todas las causas y menor riesgo de IMA o ACV que los que no recibieron TRT o la emplearon en dosis insuficientes.

Corona y otros, en 2014,⁽⁶⁴⁾ hicieron un metaanálisis que incluyó 75 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, con una duración media de 34 semanas (N = 3016 para los que recibieron TRT y 2448 en el grupo con placebo). El estudio indicó que la TRT no se relaciona con

aumento en el riesgo de eventos adversos CV compuestos ni únicos (OR = 0,98; IC 95 % = 0,70-1,34; $p = 0,92$); y que en sujetos con trastornos metabólicos la TRT tiene un efecto protector sobre el riesgo de ECV. Por lo que opinan que los resultados no apoyan que exista un papel causal entre TRT y eventos adversos CV.

Morgentaler y otros⁽²⁴⁾ revisaron los estudios disponibles en Medline desde 1940 hasta agosto de 2014. Identificaron 4 artículos que sugieren aumento del riesgo de ECV asociada a TRT y varias docenas que señalan un efecto beneficioso. Concluyeron que la mortalidad y la incidencia o gravedad de la enfermedad coronaria están inversamente asociadas con las concentraciones séricas de T (evidencia IIa) y la TRT reduce la obesidad, la masa grasa y la circunferencia de la cintura (evidencia Ib) y mejora el control glucémico (evidencia IIa). Por lo que resumen que no existe evidencia convincente de un mayor riesgo de ECV con la TRT, al contrario, parece haber una reducción del riesgo en aquellos con enfermedad metabólica y una fuerte relación beneficiosa entre los niveles normales de T y la salud CV.

Elagizi y otros,⁽⁶⁵⁾ en una intensa revisión de la literatura, señalan que la evidencia general sugiere que un nivel fisiológico normal de testosterona es beneficioso para el sistema CV masculino y la deficiencia de testosterona está asociada con un perfil metabólico desfavorable, aumento de eventos de ECV y mayor mortalidad. Sobre el posible riesgo de ECV en usuarios de TRT no existe claridad de si se trata de una relación causal o debida a múltiples factores de confusión resultantes de que la testosterona disminuida se asocia con mala salud general, aumento de la carga de enfermedades crónicas y progresión aterosclerótica, por lo que la ECV ocurre más comúnmente en ancianos con testosterona sérica disminuida.

Diversos argumentos se han propuesto para entender las discrepancias entre los estudios y lo controvertido de la cuestión. *Kloner* y otros⁽⁵⁶⁾ analizaron los reportes hasta 2015 y señalaron que: en algunos estudios la duración fue demasiado corta o los criterios de selección pudieron no haber sido adecuados; en varios no se consideran los niveles de T basales y/o en el seguimiento, el grado de hipogonadismo clínico, la edad, el peso o factores de riesgo CV subyacentes. Además, existe gran variabilidad en la definición de evento CV mayor, el tipo de TRT, el ensayo empleado en la medición de la T y los análisis estadísticos; lo cual pudo conducir a que algunas asociaciones resultaran de confusión residual.

Corona y otros, en 2017,⁽⁶⁷⁾ hicieron una nueva revisión de estudios observacionales, intervenciones y ensayos clínicos controlados aleatorizados y concluyeron que la información

disponible no es compatible con que la TRT condicione un mayor riesgo de ECV. En casos de tromboembolismo fue frecuente que tuvieran una trombofilia-hipofibrinólisis no diagnosticada previamente; por lo que recomiendan la anamnesis de estos trastornos antes de indicar el tratamiento, tal y como se hace para el uso de anticonceptivos orales.

Diversos autores^(24,56,59,65) reconocen que los estudios realizados hasta el momento no permiten establecer con seguridad la relación de causalidad o excluir causalidad inversa, y queda cierta incertidumbre. Se precisan ensayos grandes, prospectivos, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de larga duración y con un diseño adecuado para evaluar los eventos CV como variable principal de respuesta. Con este fin, en 2018 se inició el ensayo TRAVERSE⁽⁸³⁾ en 389 sitios clínicos de EE. UU. y Puerto Rico, en el que 6000 hombres con HIT se asignarían de forma aleatoria para recibir Androgel[®] o placebo durante 60 meses. Está previsto para terminar en junio de 2022.

Entretanto, aun cuando existe consenso a favor de la utilidad de la TRT y la falta de evidencia para los temores sobre su asociación con incremento del riesgo de ECV, se acepta que el tema sigue siendo controvertido y los hombres con IMA reciente, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca mal controlada, o ACV en los últimos 6 meses no se consideran buenos candidatos para TRT.^(56,84)

Consideraciones finales

El posicionamiento actual en cuanto a TRA en el HIT acepta que el tratamiento es seguro, racional y basado en evidencia, pero no recomienda ofrecerla a todos los hombres mayores con testosterona disminuida. Se reconoce que, aunque existe seguridad del uso a corto plazo, la toxicidad y efectos indeseables a largo plazo aún se discuten. Se aconseja en pacientes con hipogonadismo confirmado (con síntomas y/o signos más testosterona disminuida en al menos dos ocasiones), especialmente si existe: disfunción eréctil, manifestaciones severas de deficiencia de testosterona, componentes del síndrome metabólico u osteoporosis.^(1,2,3,4,5,84,85,86,87)

En ausencia de contraindicación, la edad no es una limitante, pero no se debe ignorar que los ancianos son más vulnerables en su estado de salud y, por ello, cuando se decida tratar, se deberá involucrar al paciente en la toma de decisiones, analizar los riesgos y beneficios potenciales para cada caso particular, estar razonablemente seguro de que no existen condiciones que puedan

agravarse o traer consecuencias fatales y ofrecer la dosis mínima necesaria para lograr mejoría clínica y niveles de testosterona en el rango medio normal.⁽²⁾

Se consideran como contraindicaciones absolutas: CaP activo, cáncer de mama o hígado y el hematocrito elevado; y como contraindicaciones relativas: la HPB con síntomas obstructivos graves, nódulo o induración prostática no evaluada, PSA > 4 ng/mL (> 3 ng/mL en pacientes con alto riesgo), apnea obstructiva del sueño severa no tratada, deseos de fertilidad a corto plazo, insuficiencia cardíaca no controlada, IMA o accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses y la trombofilia.^(2,3,85,86,87)

Como consideraciones prácticas se recomienda que si existen factores reversibles (como obesidad, alcoholismo o administración de fármacos) la primera línea de tratamiento sea el control de aquellos, y la TRT se indicará solo si persiste el hipogonadismo tras controlar los primeros. La sustitución androgénica se comenzará con presentaciones de acción corta para que exista cierta seguridad de que, en caso de reacción adversa, los efectos cesen rápido al retirar el medicamento.^(2,3,4,5)

Por los riesgos potenciales, se recomienda realizar seguimiento trimestral durante el primer año de la TRT y luego según consideraciones particulares. El monitoreo incluirá la evaluación de la respuesta clínica, la vigilancia de las condiciones que pueden agravarse con el tratamiento y el control de los parámetros de laboratorio (testosterona, PSA, pruebas de función hepática, hematocrito y lipidograma). Cuando se detecte alguna alteración deberá suspenderse la TRT y hacer la evaluación correspondiente.^(2,3,4,5,85,86,87,88,89)

Referencias bibliográficas

1. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox AW, Jones TH, Maggi M, *et al.* Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International expert consensus resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):881-96. DOI: [10.1016/j.mayocp.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.007)
2. Bhasin SH, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, *et al.* Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44.

3. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EJ, Redmon JB, Chiles KA, *et al.* Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urology*. 2018;200:423-32. DOI: [10.1016/j.juro.2018.03.115](https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115)
4. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, *et al.* The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med*. 2015;12:1660-86.
5. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, *et al.* Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male*. 2015;18:5-15.
6. Traish A, Goldstein I, Kimb N. Testosterone and Erectile Function: From Basic Research to a New Clinical Paradigm for Managing Men with Androgen Insufficiency and Erectile Dysfunction. *Eur Urol*. 2007;52(1):54-70.
7. Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(11):1140-52.
8. Diya K, Emad K, Bayumi S. The clinical relevance of serum testosterone and sexual activity in the ageing male. *J Dental Medical Sciences*. 2015;14(8):109-16.
9. Ríos R, Jara N, Ratkman B, Valenzuela A, Palavecino C. Prevalence of Hypogonadism in a Male Population below 60 Years of Age with Metabolic Syndrome. *Advances in Andrology*. 2015;2015:1-7.
10. Tang W, Zhuang X, Shu R, Guan D, Ji Y, Zhang B, *et al.* The prevalence of erectile dysfunction among subjects with late-onset hypogonadism: a population-based study in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13901-10.
11. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, *et al.* Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-16.
12. Celec P, Ostatníková D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Rev Neurociencia*. 2015;9(12):1-12.
13. Saad F, Yassin A, Haider A, Doros G, Gooren L. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. *Korean J Urol*. 2015;56:310-17.

14. Jakiel G, Makara M, Ciebiera M, Słabuszewska A. Andropause – state of the art 2015 and review of selected aspects. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(1):1-6.
15. Lowenstein L, Shechter A, Porst H, Tripodi F, Reisman Y. Physicians' attitudes towards androgen replacement therapy for male and female sexual dysfunction. *Int J Impotence Research*. 2016; 28:57-61.
16. Handelsman DJ. Global trends in testosterone prescribing, 2000-2011: expanding the spectrum of prescription drug misuse. *Med J Aust*. 2013;199(8):548-51.
17. Bandari J, Ayyash OM, Emery SL, Wessel SB, Davies BJ. Marketing and Testosterone Treatment in the USA: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3:395-402.
18. Carrasquillo R, Chu K, Ramasamy R. Novel Therapy for Male Hypogonadism. *Curr Urol Rep*. 2018;19:63-71. DOI: [10.1007/s11934-018-0816](https://doi.org/10.1007/s11934-018-0816)
19. An Q, Gu YQ. Testosterone replacement therapy: dilemmas and challenges in China and Asia. *Asian J Androl*. 2018;20:149-51.
20. Saad F, Yassin A, Haider A, Doros G, Gooren L. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. *Korean J Urol* 2015;56:310-17.
21. Aversa A, Morgentaler A. The practical management of testosterone deficiency in men. *Nat Rev Urol*. 2015;12:641-50.
22. Sivabalasundaram V, Millar AC. Testosterone replacement therapy in the aging male. *CGS Journal of CME*. 2015;5(2):2-3.
23. Khera M. Controversies in testosterone supplementation therapy. *Asian J Androl*. 2015;17:175-6.
24. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):224-51. DOI: [10.1016/j.mayocp.2014.10.011](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.10.011)
25. Morgentaler A, Feibus A, Baum N. Testosterone and cardiovascular disease –the controversy and the facts. *Postgrad Med*. 2015;127:159-65.
26. Hwang K, Miner M. Controversies in testosterone replacement therapy: Testosterone and cardiovascular disease. *Asian J Androl*. 2015;17:187-91.
27. Morgentaler A. Controversies and advances with testosterone therapy: A 40-year perspective. *Urology*. 2016;89:27-32.

28. Saad F, Yassin A, Haider A, Doros G, Gooren L. Elderly men over 65 years of age with late-onset hypogonadism benefit as much from testosterone treatment as do younger men. *Korean J Urol.* 2015;56:310-7.
29. Pivonello R, Menafra D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis, *et al.* Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:345-8. DOI: [10.3389/fendo.2019.00345](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345)
30. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B, *et al.* Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med.* 2016;11(3):853-63. DOI: [10.3892/etm.2015.2957](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2957)
31. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, Serrano V, Singh-Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R. The Efficacy and Adverse Events of Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1745-54. DOI: [10.1210/jc.2018-00404](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00404)
32. Almealmadi Y, Yassin A, Nettleship J, Saad F. Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism. *Arab J Urol.* 2016;14(1):31-6.
33. Coles GE. The Psychological Impact of Testosterone Replacement Therapy in Middle-Aged Men. Walden Dissertations and Doctoral Studies Collection. Walden University. 2019. [acceso: 15/04/20]. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/0741/412501497802d23dfafcd0312eff7675d8e6.pdf?_ga=2.119281353.1933192452.1587025804-1220900639.1587025804
34. Permpongkosol S, Khupulsup K, Leelaphiwat S, Pavavattananusorn S, Thongpradit S, Petchthong T. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men with Late-Onset Hypogonadism. *J Sex Med.* 2016;13(8):1199-211.
35. Konaka H, Sugimoto K, Orikasa H, Iwamoto T, Takamura T, Takeda Y. Effects of long-term androgen replacement therapy on the physical and mental statuses of aging males with late-onset hypogonadism: a multicenter, randomized controlled trial in Japan. *Asian J Androl.* 2016;18:25-3.
36. Yeap BB, Page ST, Grossmann M. Testosterone treatment in older men: clinical implications and unresolved questions from the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:659-72. DOI: [10.1016/S2213-8587\(17\)30416-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30416-3)

37. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, *et al.* Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e015284. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-015284](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015284)
38. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293-7.
39. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43:209-23.
40. Dupree JM, Langille GM, Khera M, Lipshultz LI. The safety of testosterone supplementation therapy in prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2014;11:526-30.
41. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17:132-43.
42. Baas W, Kohler TS. Testosterone replacement therapy and BPH/LUTS. What is the evidence? *Curr Urol Rep.* 2016;17:46.
43. Moore A, Butcher MJ, Köhler TS. Testosterone replacement therapy on the natural history of prostate disease. *Curr Urol Rep.* 2015;16:51.
44. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology. 2015 [acceso: 05/08/2019]. Disponible en: http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf
45. Alcántara A. Management of male hypogonadism and testosterone therapy: European Association of Urology position statement on the role of the urologist. *Actas Urol Esp.* 2018;42(3):212-3. DOI: [10.1016/j.acuro.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.08.003)
46. Pérez C, Puigvert A, Vargas IB. ¿La disminución en la testosterona sérica es una causa de cáncer de próstata? La hipótesis de Prehn 10 años después. *Rev Int Androl.* 2008;6:1-3.
47. Fuentes-Pastor J, Pellejero P, Ortiz I, Ramírez-Backhaus M, de Gracia A, Marrugo C, *et al.* Asociación del síndrome de hipogonadismo tardío y síndrome metabólico con el cáncer de próstata y su agresividad. *Actas Urol Esp.* 2016;40(7):440-5. DOI: [10.1016/j.acuro.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.acuro.2016.02.001)
48. Pomerol JM. Evidencias actuales acerca de la relación entre el tratamiento de reemplazo hormonal en el síndrome del déficit de testosterona y el CaP. *Rev Int Androl.* 2008;6(4):249-54.

49. Bosco C, Crawley D, Adolfsson J, Rudman S, Hemelrijck VM. Quantifying the Evidence for the Risk of Metabolic Syndrome and Its Components following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015;10(3):1-12.
50. Miah S, Tharakan T, Gallagher KA, Shah TT, Winkler M, Jayasena CN, *et al.* The effects of testosterone replacement therapy on the prostate: a clinical perspective. F1000 Research. 2019;8:217-25.
51. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, *et al.* Adverse Events Associated with Testosterone Administration. N Engl J Med. 2010;363:109-22. DOI: [10.1056/NEJMoa1000485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485)
52. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald G, Maddox TM, Bradley SM, *et al.* Association of Testosterone Therapy with Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men with Low Testosterone Levels. JAMA. 2013;310(17):1829-36. DOI: [10.1001/jama.2013.280386](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386)
53. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, *et al.* Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One. 2014 [acceso: 05/08/2019];9(1):e85805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905977>
54. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. 2015. [acceso: 05/08/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm>
55. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald G, Maddox TM, Bradley SM, *et al.* Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels (correction). JAMA. 2014;311(9):967.
56. Kloner RA, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER. Testosterone and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67:545-57. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.005)
57. Goodman N, Guay A, Dandona P, Dhindsa S, Fajman C, Cunningham GR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. Endocr Pract. 2015;21(9):1066-73.
58. Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, Lenzi A, Aversa A. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition

outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2014; 37(4): 401-11.

59. Maggi M, Wu FC, Jones TH, Jackson G, Behre HM, Hackett G, *et al.* Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *Int J Clin Pract.* 2016;70(10):843-52. DOI: [10.1111/ijcp.12876](https://doi.org/10.1111/ijcp.12876)

60. Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F. Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(5):414-33. DOI: [10.1177/1074248417691136](https://doi.org/10.1177/1074248417691136)

61. Cheetham TC, An JJ, Jacobsen SJ, Niu F, Sidney S, Quesenberry CP, *et al.* Association of Testosterone Replacement with Cardiovascular Outcomes Among Men with Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):491-9. DOI: [10.1001/jamainternmed.2016.9546](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9546)

62. Wallis CJD, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, *et al.* Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:498-506. DOI: [10.1016/S2213-8587\(16\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00112-1)

63. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, *et al.* Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother.* 2014;48(9):1138-44.

64. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, *et al.* Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1327-51.

65. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(1):83-100. DOI: [10.1016/j.mayocp.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.006)

66. Desroches B, Kohn TP, Welliver C, Pastuszak AW. Testosterone therapy in the new era of Food and Drug Administration oversight. *Transl Androl Urol.* 2016;5(2):207-12.

67. Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, Maseroli E, Lotti F, Sforza A, *et al.* Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017;65:964-73.

68. Jones TH. Testosterone and cardiovascular disease. *Heart Metab.* 2015;66:7-12.

69. Rosano G, Vitale C. Testosterone in men with hypogonadism and high cardiovascular risk, Pros. Endocrine. 2015;50:320-5.
70. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. Nature Reviews Cardiology. 2019;16:555-74.
71. Yeap BB, Anawalt BD. Why is understanding the relationship of testosterone to cardiovascular risk so important? Asian J Androl. 2018;20:107-8.
72. Yeap BB. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. Asian J Androl. 2018;20:109-14.
73. Meyer EJ, Wittert G. Endogenous testosterone and mortality risk. Asian J Androl. 2018;20:115-9.
74. Jones TH, Kelly DM. Randomized controlled trials - mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. Asian J Androl. 2018;20:120-30.
75. Gagliano-Juca T, Basaria S. Trials of testosterone replacement reporting cardiovascular adverse events. Asian J Androl. 2018; 20:131-7.
76. Shores MM. Testosterone treatment and cardiovascular events in analyses of prescription databases. Asian J Androl. 2018;20: 138-44.
77. An Q, Gu YQ. Testosterone replacement therapy: dilemmas and challenges in China and Asia. Asian J Androl. 2018;20:149-51.
78. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjærg-Hansen A, Benn M. Sex Hormones and Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study and Meta-Analyses. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:69-78.
79. Luo S, Yeung SLA, Zhao JV, Burgess S, Schooling M. Association of genetically predicted testosterone with thromboembolism, heart failure, and myocardial infarction: mendelian randomisation study in UK Biobank. BMJ. 2019;364:1476. DOI: [10.1136/bmj.1476](https://doi.org/10.1136/bmj.1476)
80. Pantalone KM, George J, Ji X, Kattan MW, Milinovich A, Bauman JM, *et al.* Testosterone replacement therapy and the risk of adverse cardiovascular outcomes and mortality. Basic Clin Andrology. 2019;29:5-13. DOI: [10.1186/s12610-019-0085-7](https://doi.org/10.1186/s12610-019-0085-7)
81. Haider A, Yassin A, Haider KS, Doros G, Saad F, Rosano GM. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. Vasc Health Risk Manag. 2016 [acceso: 05/08/2019]; 12:251-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913536>.

82. Sharma R, Olurinde A, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, *et al.* Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;10:1-10.
83. US National Institute of Health. Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men (TRAVERSE) Study. 2018 [acceso: 28/10/2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518034>
84. Nieschlag E. Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:77-90.
85. Dimopoulou C, EMAS Study Group. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas.* 2016;84:94-9.
86. Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health.* 2017;35(2):65-76. DOI: [10.5534/wjmh.2017.35.2.65](https://doi.org/10.5534/wjmh.2017.35.2.65)
87. Shin YS, Park JK. The Optimal Indication for Testosterone Replacement Therapy in Late Onset Hypogonadism. *J. Clin. Med.* 2019;8(2):209-20. [10.3390/jcm8020209](https://doi.org/10.3390/jcm8020209)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Gilda Monteagudo Peña: redacción, revisión y aprobación de la versión final del documento.

Maidelys Hernández Romero: redacción, revisión y aprobación de la versión final del documento.

Manuel Gómez Alzugaray: redacción, revisión y aprobación de la versión final del documento.

Gisel Ovies Carballo: redacción, revisión y aprobación de la versión final del documento.