¿Es seguro el uso de testosterona en varones hipogonádicos con alto riesgo cardiovas

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Martes, 15 Agosto 2023 14:30
Escrito por: Sofia
Visitas: 4509

El uso de gel de testosterona en varones de edad avanzada, y con enfermedad cardiovascular preexistente, mostró ser seguro y sin diferencias con placebo.

Cardiovascular Safety of Testosterone Replacement Therapy

Seguridad cardiovascular de la terapia de sustitución con testosterona

Lincoff A.M. y Col. The New England Journal of Medicine (2023).

Puntos de interés

Tanto la enfermedad cardiovascular como el hipogonadismo son prevalentes en varones de edad avanzada. A lo largo de los años, la incertidumbre sobre la seguridad en el reemplazo de testosterona en pacientes de elevado riesgo cardiovascular ha guiado las decisiones terapéuticas. Sin embargo, la evidencia disponible en este sentido es escasa. En este estudio, se evalúa la seguridad del uso de testosterona gel en varones de edad media y avanzada, tanto con enfermedad cardiovascular preexistente, como con alto riesgo de padecerla. Los resultados son francamente alentadores.

Resumen

ANTECEDENTES: No se ha determinado la seguridad cardiovascular del tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres de mediana y avanzada edad con hipogonadismo.

MÉTODOS: En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de no inferioridad, se incluyeron 5246 varones de 45 a 80 años de edad con enfermedad cardiovascular preexistente o con alto riesgo de padecerla, con síntomas de hipogonadismo y dos niveles de testosterona en ayunas inferiores a 300 ng por decilitro. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir diariamente un gel transdérmico de testosterona al 1,62% (dosis ajustada para mantener los niveles de testosterona entre 350 y 750 ng/dL) o un gel placebo. El objetivo primario de seguridad cardiovascular fue la primera aparición de cualquier componente de un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortales, evaluados en un análisis de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento. Un criterio de valoración cardiovascular secundario fue la primera aparición de cualquier componente de la combinación de muerte por causas cardiovasculares,

Phoca PDF

infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria, evaluado en un análisis de tiempo transcurrido hasta el acontecimiento. La no inferioridad requirió un límite superior inferior a 1,5 para el intervalo de confianza del 95% del hazard ratio entre los pacientes que recibieron al menos una dosis de testosterona o placebo.

RESULTADOS: La duración media (±SD) del tratamiento fue de 21,7±14,1 meses, y el seguimiento medio fue de 33,0±12,1 meses. Se produjo un evento cardiovascular primario en 182 pacientes (7,0%) en el grupo de testosterona y en 190 pacientes (7,3%) en el grupo placebo (hazard ratio, 0,96; intervalo de confianza del 95%, 0,78 a 1,17; P<0,001 para no inferioridad). Se observaron resultados similares en los análisis de sensibilidad en los que los datos sobre acontecimientos se censuraron en distintos momentos tras la interrupción de la testosterona o el placebo. La incidencia de acontecimientos secundarios o de cada uno de los acontecimientos del objetivo cardiovascular primario compuesto pareció ser similar en los dos grupos. Se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular, lesión renal aguda y embolia pulmonar en el grupo de testosterona.

CONCLUSIONES: En hombres con hipogonadismo y enfermedad cardiovascular preexistente o de alto riesgo, el tratamiento sustitutivo con testosterona no fue inferior al placebo en cuanto a la incidencia de acontecimientos adversos cardíacos graves.

Comentario

Los efectos cardiovasculares del tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres de edad media y avanzada con hipogonadismo aún no han sido determinados con certeza. La evidencia disponible a la fecha es de baja calidad, y ha arrojado resultados contradictorios. En respuesta a las preocupaciones y a los datos inconsistentes con respecto a la seguridad cardiovascular de la terapia de reemplazo de testosterona, la FDA emitió una guía el 3 de marzo de 2015, exigiendo a los fabricantes de productos testosterona aprobados que realizaran ensayos clínicos para determinar si el tratamiento sustitutivo con testosterona se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. El estudio TRAVERSE (Terapia de Reemplazo con testosterona para evaluar los eventos vasculares a largo plazo y la eficacia en la respuesta en hombres hipogonádicos) se diseñó para determinar los efectos del tratamiento sustitutivo con testosterona en la incidencia de eventos cardíacos adversos graves entre hombres de edad mediana y avanzada con hipogonadismo y enfermedad cardiovascular preexistente o con alto riesgo de desarrollarla.

Se trató de un estudio en fase 4, randomizado, doble ciego y

Phoca PDF

controlado por placebo, de no inferioridad desarrollado en 316 centros de los Estados Unidos. Se seleccionaron hombres de entre 45 y 80 años de edad, con enfermedad cardiovascular preexistente o con riesgo elevado de padecerla, que refirieran uno o más síntomas de hipogonadismo (incluyendo disminución del deseo sexual o la libido, disminución de la erecciones espontáneas, fatiga, ánimo deprimido, disminución del vello corporal o tuforadas) y que tuvieran 2 mediciones de testosterona sérica en ayuno menor a 300 ng/dL (10.4 nmol/L) en muestras obtenidas entre las 5 y las 11 am.

La enfermedad cardiovascular se definió como evidencia clínica o angiográfica de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. El aumento del riesgo cardiovascular se definió como la presencia de tres o más de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, dislipidemia, tabaquismo actual, enfermedad renal crónica en estadio 3, diabetes, nivel elevado de proteína C reactiva, edad de 65 años o más, o un *score* coronario de calcio superior al percentilo 75 para la edad y etnia. Se excluyeron a las personas con antecedente de hipogonadismo congénito o severo adquirido (testosterona < 100 ng/dL), historia de cáncer de próstata, trombofilia o insuficiencia cardíaca no controlada. En caso de haber padecido un síndrome coronario agudo, ictus o revascularización coronaria o periférica, no pudieron ser reclutados hasta pasados 4 meses, y no debían haber recibido testosterona o esteroides androgénicos por al menos 6 meses.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir diariamente un gel transdérmico de testosterona al 1,62 % o un gel placebo equivalente suministrado en bombas dosificadoras. La aleatorización se estratificó según presencia o ausencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes. De forma automatizada, se realizaron ajustes de dosis para mantener los niveles de testosterona entre 350 y 750 ng/dL. La testosterona o el placebo se interrumpieron en pacientes con niveles de testosterona superiores a 750 ng/dL o con un hematocrito > 54%, incluso después de ajustar a la dosis más baja, así como en pacientes con un diagnóstico nuevo de cáncer de próstata o en quienes se considerara riesgo de suicidio.

El *endpoint* primario de seguridad fue la aparición por primera vez de cualquier componente de eventos adversos cardíacos graves, un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal en el análisis de tiempo transcurrido hasta el evento. El *endpoint* cardiovascular secundario fue la aparición de cualquier componente de la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria en un análisis de tiempo transcurrido hasta el evento. Los *endpoints* terciarios incluyeron

Phoca PDF

muerte por cualquier causa, hospitalización o visita urgente por insuficiencia cardíaca, revascularización arterial periférica y eventos tromboembólicos venosos.

De los 5204 pacientes incluidos en el análisis completo, 2601 fueron asignados a recibir testosterona y 2603, placebo. Los datos ciegos de los primeros 2669 pacientes mostraron una tasa de eventos primarios por debajo de la tasa prevista del 1,5% anual. Por lo tanto, en una segunda etapa, se interrumpió la inscripción de pacientes que cumplían los requisitos en función de factores de riesgo cardiovascular y, a partir de entonces, solo se inscribieron aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente. Posteriormente, sobre la base de evaluaciones ciegas de eventos cardíacos adversos mayores, se suspendió el reclutamiento de pacientes con eventos cardíacos adversos graves.

Del total de participantes, 2847 tenían enfermedad cardiovascular preexistente y 2357 pacientes presentaban riesgo cardiovascular elevado. El nivel testosterona medio en suero al inicio fue de 227 ng/dL; y el rango intercuartílico, 6,5 a 8,9) en los grupos de ensayo combinados. Las características demográficas fueron representativas de la población de hombres de edad media y avanzada con hipogonadismo y un alto riesgo de eventos cardiovasculares. Las duraciones medias (±SD) del tratamiento y el seguimiento, respectivamente, fueron de 21,8±14,2 y 33,1±12,0 meses en el grupo de testosterona y de 21,6±14,0 y 32,9±12,1 meses en el grupo placebo. Las tasas de abandono fueron similares en los dos grupos del ensayo. La dosis diaria media (±SD) de testosterona fue de 65±22 mg. A los 12 meses, el aumento medio en los niveles de testosterona sérica fue de 148 ng/dL (5,1 nmol/L) en el grupo de testosterona, en comparación con un aumento medio de 14 ng/dL (0,5 nmol/L) en el grupo placebo.

En 182 pacientes (7%) del grupo de testosterona se produjo un evento primario de seguridad (el primer acontecimiento cardíaco adverso grave) y en 190 pacientes (7,3%) del grupo placebo (HR 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78 a 1,17; P<0,001 para la no inferioridad). En el análisis de sensibilidad principal (con censura de los datos sobre acontecimientos ocurridos >365 días después de la última dosis), se produjo un evento primario final de seguridad en 154 pacientes (5,9%) en el grupo de testosterona y en 152 pacientes (5,8%) en el grupo placebo (HR 1,02; IC 95%, 0,81 a 1,27; P<0,001 para la no inferioridad). Se observaron resultados similares en los análisis de sensibilidad en los que los datos sobre acontecimientos fueron censurados más de 30 días después de la última dosis o después de la interrupción de testosterona o placebo, en el análisis de confirmación que incluyó a la población total del análisis y entre los subgrupos preespecificados; el análisis del tiempo medio de supervivencia

Phoca PDF

restringido a los 3 años cumplió los criterios de no inferioridad.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares secundarios entre los grupos del ensayo. En el grupo testosterona se observó una mayor incidencia de embolia pulmonar, un componente de la variable principal terciaria de eventos tromboembólicos venosos, 0,9% frente a 0,5% en el grupo placebo.

Con respecto a los eventos adversos, se produjo cáncer de próstata en 12 pacientes (0,5%) en el grupo de testosterona y en 11 pacientes (0,4%) en el grupo placebo (P=0,87). Se trató de cánceres de próstata de alto grado en 5 y en 3 pacientes, respectivamente (P=0,87). A su vez, el aumento de los niveles de PSA desde el inicio fue mayor en los pacientes del grupo de testosterona que en los del grupo placebo. También en el grupo tratado se observó un empeoramiento en el perfil de tensión arterial. Por otro lado, se produjeron arritmias no mortales que requirieron intervención en 134 pacientes (5,2%) en el grupo de testosterona y en 87 pacientes (3,3%) en el grupo placebo (P=0,001); la fibrilación auricular se produjo en 91 pacientes (3,5%) y 63 pacientes (2,4%), respectivamente (P=0,02), y lesión renal aguda en 60 pacientes (2,3%) y 40 pacientes (1,5%), respectivamente (P=0,04).

Este estudio se llevó a cabo para determinar si el uso de testosterona en hombres de edad media y avanzada con hipogonadismo aumenta el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares. Se incluyeron hombres con enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardíaco, quienes serían más vulnerables a presentar resultados adversos. **Entre los 5198 pacientes que recibieron testosterona o placebo durante una duración media de 22 meses, el tratamiento sustitutivo con testosterona no fue inferior al placebo en cuanto a la incidencia de acontecimientos cardiacos adversos graves**. El *hazard ratio* de un acontecimiento final primario fue de 0,96 (IC del 95%: 0,78 a 1,17), un resultado de no inferioridad que se confirmó en los análisis de sensibilidad ajustados por la influencia de interrupciones del tratamiento con testosterona o placebo. Ensayos llevados a cabo con anterioridad habían arrojado resultados discordantes, mayormente por la heterogeneidad en la población seleccionada y el diseño de los estudios.

La incidencia de embolia pulmonar fue mayor con testosterona que con placebo. Aunque la mayoría de los casos notificados de trombosis asociada al tratamiento con testosterona se han dado en varones con trombofilia subyacente, un metaanálisis de ensayos aleatorizados no mostró una asociación entre los acontecimientos tromboembólicos venosos y el uso de testosterona en poblaciones más amplias. Los

Phoca PDF

resultados de este estudio respaldan las directrices actuales de que la testosterona debe utilizarse con precaución en hombres que hayan tenido episodios tromboembólicos previos. También se observaron más casos de arritmias y lesión renal aguda entre los pacientes que recibieron testosterona que entre los que recibieron placebo; estos acontecimientos adversos no eran de esperarse. Además, el pequeño aumento de la presión arterial observado en el grupo de testosterona fue similar al observado anteriormente con otras formulaciones de testosterona.

Los ensayos controlados han demostrado que el uso de testosterona en varones de edad avanzada mejora la función sexual, aumenta la densidad mineral ósea volumétrica y areal, corrige la anemia inexplicada, y reduce moderadamente los síntomas depresivos. Sin embargo, dado que la deficiencia de testosterona no es una afección potencialmente mortal, la incertidumbre sobre los resultados cardiovasculares ha influido en las decisiones de tratamiento de médicos y pacientes. Los hallazgos de este estudio sobre la seguridad cardiovascular de la testosterona pueden facilitar una consideración más informada de los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con testosterona entre los pacientes de mediana y avanzada edad con hipogonadismo.

> **En conclusión, entre los varones con hipogonadismo y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo de eventos cardíacos incidentes, el tratamiento sustitutivo con testosterona, en comparación al placebo, no se asoció a mayor aparición de acontecimientos cardíacos adversos graves durante un seguimiento medio de 22 meses, y la incidencia global de eventos adversos fue baja.**

Copyright 2023. Endoweb.net

Phoca PDF