

TESTOSTERONA Y EL CORAZON

CESAR M. PELLERANO MD

Prevention and Wellness

上医医未病之病
中医医将病之病
下医医已病之病

— 黄帝内经 —

Superior doctors prevent the disease.

Mediocre doctors treat the disease
before evident.

Inferior doctors treat the full-blown disease.

--Huang Dee: Nai-Ching

(2600 BC First Chinese Medical Text)

Research

Original Investigation

Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels

Rebecca Vigen, MD, MSCS; Colin I. O'Donnell, MS; Anna E. Barón, PhD; Gary K. Grunwald, PhD; Thomas M. Maddox, MD, MSc; Steven M. Bradley, MD, MPH; Al Barqawi, MD; Glenn Woning, MD; Margaret E. Wierman, MD; Mary E. Plomondon, PhD; John S. Rumsfeld, MD, PhD; P. Michael Ho, MD, PhD

CONTROVERSIA

- Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels
- ASOCIACION ENTRE LA TERAPIA CON TESTOSTERONA, INFARTOS DEL MIOCARDIO E ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN HOMBRES CON NIVELES BAJO DE TESTOSTERONA
- Vigen et. al. JAMA 2013;310(17): 1829-1836

CONCLUSION

- EL USO DE TESTOSTERONA en este grupo de veteranos con comorbilidades medicas significativas, estuvo asociado con un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares isquemico o Infartos del Miocardio.

CONSECUENCIAS

- FRENESI DE LOS MEDIOS DE COMUNICACION
- CONFUSION EN LA COMUNIDAD MEDICA
- RAMIFICACIONES LEGALES
- HORMONOFOBIA

Vigen Results

- “De los 7486 pacientes que no recibieron testosterona, 681 fallecieron, 420 sufrieron Infartos del Miocardio, y 486 tuvieron accidentes cerebrovasculares. De los 1223 pacientes que recibieron testosterona,, 67 fallecieron, 23 sufrieron Infarto, y 33 tuvieron eventos cerebrovasculares. **La tasa absoluta de eventos fue 19.9% en los pacientes del grupo SIN testosterona vs 25.7% en los pacientes del grupo CON testosterona...**”

“De 7486 pacientes que no recibieron testosterona, 681 fallecieron, 420 sufrieron infartos, y 486 sufrieron accidentes cerebrovasculares. De los 1223 que recibieron testosterona, 67 fallecieron, 23 sufrieron infartos, y 33 tuvieron eventos cerebrovasculares. **La tasa absoluta de eventos, fue 19.9% en el grupo SIN testosterona y 25.7% en el grupo CON testosterona.**

	No T (N=7486)	T (N= 1223)
Fallecieron	681	67
Infartos Cardiacos	420	23
Cerebrovascular	486	33
Total	1587	123
Tasa absoluta	$1587/7486=21\%$	$123/1223= 10.1\%$

CORRECCION DE ERRORES EN LOS DATOS DEL ESTUDIO (Mar 5, 2014)

- En respuesta al desafío a la exclusion de 1132 men, los autores revisaron los datos de este grupo y reconocieron los siguientes errores
- 1132 cambia a 128 men: error de >1000 men
 - 397 a 1301 men: error de >900 men
 - Descubrieron 100 mujeres= 9% of population!

SOCIEDADES PETICIONADORAS PARA RETRAER EL ESTUDIO DE JAMA

- American Society for Men's Health (ASMH)
- Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism
- Canadian Men's Sexual Health Council, an affiliate of the CUA
- Canadian Society for the Study of Men's Health (CSSAM)
- European Society for the Study of the Aging Male (ESSAM)
- European Society for Sexual Medicine (ESSM)
- Indonesian Andrologist Association
- International Society for Men's Health (ISMH)
- International Society for Sexual Medicine (ISSM)
- International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)
- Italian Society of Andrology
- Italian Society of Andrology and Sexual Medicine
- Japan ASEAN Council for Men's Health and Aging

SOCIEDADES PETICIONADORAS PARA RETRAER EL ESTUDIO DE JAMA

- **Japanese Society for Men's Health**
- **Korean Society for Sexual Medicine and Andrology**
- **Malaysian Men's Health Initiative**
- **Malaysian Society of Andrology and the Study of the Aging Male**
- **Mens Health Initiative of British Columbia (Canada)**
- **Mexican Association of Bone and Mineral Metabolism**
- **Middle East Society for Sexual Medicine**
- **Russian Society for Men's Health**
- **South Asian Society for Sexual Medicine**
- **Sexual Medicine Society of North America**
- **Latin American Society for Sexual Medicine**
- **The Society for Men's Health, Singapore**
- **Society for the Study of Androgen Deficiency**
- **Society for the Study of Andrology and Sexology, Singapore (SSASS)**

PROBLEMAS CON EL ESTUDIO

- ESTUDIO RETROSPECTIVO.. No Prospectivo o un estudio doble ciego al azar
- Analisis de laboratorio fue inconsistente
- Niveles de testosterona inconsistente
- Eliminacion al azar de pacientes por diferentes razones.
- Administracion y dosis de Testosterona fueron inconsistente.

PROPOSITO DE ESTA PRESENTACION

- ESTABLECER UNA RELACION ENTRE EL USO DE TESTOSTERONA Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
- FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
- COMO LA TESTOSTERONA AFECTA ESTOS FACTORES DE RIESGO
- REPASO DE LA LITERATURA
- EL PUBLICO PRESENTE DECIDA A USAR LA TESTOSTERONA CON CONFIANZA Y DE UNA MANERA EFECTIVA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADO CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- HISTORIA EN LA FAMILIA
- HIPERTENSION
- RESISTENCIA A LA INSULINA (DIABETES)
- DISLIPIDEMIA
- FUMAR CIGARRILLOS
- SINDROME METABOLICO
- INFLAMACION
- DISFUNCION ERECTIL

SINDROME METABOLICO

- Hyperglicemia / Resistencia a la insulina
- Hipertension
- Grasa Abdominal
- Dislipidemia

TESTOSTERONA y EL SINDROME METABOLICO

- Todos los Componentes del Síndrome Metabólico han estado asociado INDEPENDIENTEMENTE con niveles bajos de Testosterona
 - Niveles bajo de Testosterona Total y Deficiencia Androgénica Sintomática, han estado asociados con el Desarrollo de Síndrome Metabólico en hombres SIN obesidad.
 - Existe una correlación negativa entre el número de componentes del Síndrome Metabólico y el nivel absoluto de testosterona en el suero sanguíneo.
 - Si todos los componentes del Síndrome Metabólico están presentes, el riesgo de hipogonadismo aumenta 10 veces.
-
- Corona et al. Eur Urol.2006;50:595-604
 - Kupelian et al. J Clinical Endocrinol Metab.2006;91:843-850

Testosterona y Resistencia a la Insulina

- Esta bien establecido que los niveles de Testosterona con diabetes Tipo 2 son mas bajo que los niveles en los hombres sin Diabetes
- Esto primero se informó en el 1978, y desde entonces ha sido confirmado en mas de 20 estudios

French, Osuki et al. J Am Heart Assoc: Dec 2013; 2 (6)

Testosterona y Resistencia a la Insulina

- Varios estudios Europeos han demostrado que hombres en la cuartilla mas baja de niveles de Testosterona libre estan a mayor riesgo de desarrollar Diabetes Tipo 2 y Sindrome Metabolico
- Semejantemente, hombres en la cuartilla mas alta de estos niveles estan a menor riesgo de desarrollar lo mismo.
- Significativamente, el Riesgo de desarrollar Diabetes Tipo 2 cayó aumentando los niveles de Testosterona Libre..
- Ibid.

DIABETES TIPO 2 Y DEPRAVACIÓN ANDRÓGENO

- Un estudio de 14597 hombres veteranos con cancer de prostate tuvieron depravación de andrógenos sostenida
- Existió un aumento estadísticamente significativo en DMT2 en los pacientes que recibieron terapia anti androgena.
- Hubo un aumento significativo en la incidencia de Infartos de Miocardio, Eventos cerebrovasculares, muerte subita y desarrollo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Keating et al. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 39-46

TESTOSTERONA Y LA GLICEMIA

- Varios autores han demostrado que la administración de testosterona a hombres diabéticos, mejora el modelo de Resistencia a la insulina y niveles de glucosa en ayunas.
- Evidencia También existe en que los niveles de testosterona total y libre, son más bajos en diabéticos que en no diabéticos.
- Tratamiento con testosterona mejora significativamente los niveles de Hemoglobina Glicosilada

Corona et al. Int J Androl. 2010; 34:528-540

French, Osuki et al. J Am Heart Assoc: Dec 2013; 2 (6)

CUAL VA PRIMERO?

- Datos Epidemiologicos demostraron que niveles bajos de Testosterona aumentan el riesgo de desarrollar DT2.
- Otros han demostrado que padecer de DT2 es un factor de riesgo para el hipogonadismo.

Ding et al. JAMA. 2006; 295:1288-1299

Corona et al. Int J Androl. 2009; 32:431-441

TESTOSTERONA Y LA OBESIDAD

- BMI (IMC) esta inversamente relacionado con los niveles de testosterona.. The Swedish MrOS study,(Un studio Sueco) que incluyo el analisis de 2416 hombres, demostro una reduccion significativa en IMC en los cuartiles mayores de aumento en nivel de testosterona.
- El promedio de ICM en el mayor cuartil de testosterona fue 24.9, comparado con 28.1 para los sujetos en el primer cuartil de testosterona total.

Ohlsson et al. Am Coll Cardiology. 2011; 58:1674-1682

TESTOSTERONA Y LA OBESIDAD

- Hombres con Síndrome Metabólico recibieron un total de tres inyecciones intramusculares de testosterona al comienzo del estudio, y después a 6 y 18 semanas.
- Los pacientes que recibieron reemplazo de testosterona demostraron una mejoría significativa en el IMC, que disminuyó 1.3 en 30 semanas.
- Terapia con Testosterona disminuye la cantidad de masa grasa.

Kalichenko et al. Clin Endocrinol. 2010; 73:602-612

Testosterona y Dislipidemia

- No existen estudios significantes en la literatura
- Los resultados que existen a veces son inconcluyentes y conflictivos
- Solo existen tres estudios importante

Efectos del Reemplazo de Testosterona

- En pacientes con niveles bajo de testosterona, testosterona exogena no afectó las subfracciones lipídicas
- En pacientes con Testosterona normal, terapia disminuyó el nivel Total de Colesterol, pero no afecto los niveles de HDL, LDL o Trigliceridos.
- En pacientes con enfermedades cronicas, el tratamiento resultó en una pequeña reducción en el HDL, pero no afectó los niveles de Colesterol Total, LDL o Trigliceridos

EFECTOS DEL REEMPLAZO DE TESTOSTERONA

- Tratamiento con Testosterona resultó en una reducción pequeña pero significativa en los niveles de Colesterol Total HDL y LDL.
- La Testosterona no afectó a los niveles de Triglicéridos
- Whitsel et al Am J Med. 2001; 111: 262-269

EFECTOS DEL REEMPLAZO DE TESTOSTERONA

- TESTOSTERONA EXÓGENA redujo los niveles de Colesterol Total
- Mejoria en el Colesterol Total fue mas significativa en esos pacientes que ya tenian bajo el nivel de testosterona.
- En paciente con niveles Normales de testosterona no hubo ningun cambio en el Colesterol Total
- Tratamiento con testosterona no afecto los niveles de LDL o HDL. Los niveles de Trigliceridos no se examinaron.

Reemplazo de Testosterona en Dislipidemia

- Reemplazo de Testosterona en pacientes con DMT2 ha demostrado reducción en los niveles de Colesterol Total, LDL y Lpa.
- En estudios de hombres hypogonadales ancianos, terapia con Testosterona ha demostrado Mejoría en el cuadro lipídico Con Reducción del Colesterol Total y LDL.

Morris and Channer, Asian J Andro. May 2012; 14(3) 428-436

Testosterona y la Hipertension

- Niveles bajo de Testosterona están asociados con la Hipertension y Rigidez Arterial
- Varios estudios de Terapia con Reemplazo de Testosterona demostraron una reducción de Presión Arterial Sistólica y diastólica por periodos de 6 meses a 10 años.

Ibid.

Observaciones en Mi Practica

- Mas de 250 pacientes por mas de ocho años
- Optimizacion Hormonal acompañada con una dieta de bajo índice glucémico; un programa de ejercicio para desarrollo muscular y pérdida de grasa .
- Uso de VO2 y DEXA
- 100 % de los pacientes optimizados toman dosis más bajas de medicamentos para los lipidos, presion alta y diabetes.
- Sin Nutricion y/ o ejercicio, hay mejoria en el Colesterol total y LDL, no en HDL. Pero no es ideal.
- La Hemoglobina Glicosilada tambien mejora un poco.
- Para llegar a niveles donde se requiere menos medicamentos, la combinacion de Testosterona, ejercicio y nutricion es necesaria

Testosterona y Enfermedad Coronaria

- Hombres con niveles de Testosterona bajo, estan a mayor riesgo de contraer enfermedad Coronaria durante sus vidas.
- Pacientes con enfermedad Coronaria DEMOSTRADO por Cateterismo Cardiaco tienen niveles de Testosterona Libre mucho mas bajo que los pacientes con coronarias normales.
- La severidad de la Enfermedad Coronaria es inversamente proporcional a los niveles endogenos de testosterona.
- Varios otros estudios reafirman esta observacion.

Rosano et al. Int J Impot res. 2007; 19:176-182

English et al. Eur heart J 2000; 21-890-894

TESTOSTERONA Y CIMT

- CIMT Significa el Grosor de la Intima de la Carotida
- El Grosor de la Intima de la Carotida tiene una correlacion directa con la incidencia de Enfermedad Cardiovascular
- Deficiencia de Testosterona ha demostrado una correlacion negative con el Grosor de la intima Carotidea.
- Es razonable asumir que tiene el mismo efecto en las arterias coronarias

Makinen et al. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 1603-1608

Niveles de Testosterona y Mortalidad

- Niveles Bajo de Testosterona, estan asociado con aumento en la incidencia de mortalidad Cardiovascular
- Aumento en Mortalidad DE TODA CAUSA, esta asociado con Niveles Bajo de Testosterona
- Disminucion de 2.1 en desviación estándar en el nivel de Testosterona total esta asociado con un aumento de 25% en la frecuencia de Mortalidad Cardiovascular
- Edad de los sujetos, niveles base de testosterona, metodologia utilizada para obtener los niveles, y la hora del dia cuando se obtuvieron las muestras de sangre, fueron considerado
- Araujo et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 3007-3019.

Estudio Sueco

- Ohlsson et al realizaron un analisis de 2416 hombres Sueco(MrOS Study) e investigaron eventos Cardiovasculares y la sobrevivencia de los que no tuvieron eventos.
- Demostraron que los niveles de la Testosterona Endogena, estaban inversamente relacionado con el riesgo de eventos Cardiovasculares Mayores.
- Pacientes en el cuartil mas alto de niveles de Testosterona, tuvieron una incidencia baja de eventos Cardiovasculares y mejor sobrevivencia SIN eventos Cardiovasculares en general y Tambien para eventos Coronarios
- Ohlsson et al. J Am Coll Cardiology. 2011; 58: 1674-1682

Testosterona y Angina de Pecho

- Varios estudios han demostrado mejoría en isquemia del miocardio en hombres con angina de pecho estable.
- Estudios no son grande(14 -47 hombres), pero los resultados son consistente.
- Terapia con testosterona mejoró el tiempo a isquemia(definido como 1 mm de depresion del segmento ST con ejercicio) de 69 to 108 segundos.
- Mejoria en la duración de ejercicio hasta 90 segundos

• Webb et al. Am J of Cardiol 1999 Feb 1;83(3)437-9

English et al. Circulation 2000 Oct 17; 102: 1906-11

Mathur et al. Eur J Endocrinology 2009; 161: 443-9

Malkin et al. Heart 2004; 90: 871-6

Rosano et al. Circulation 1999; 99:1666-1670

Testosterona y Angina de Pecho

- Testosterona disminuye el nivel de angina de pecho en hombres con Enfermedad Coronaria causando dilatación de las arterias coronarias
- Est fue demostrado por infusión intra coronaria de
- Testosterona en hombres con Enfermedad Coronaria
- El mecanismo es probablemente a través de canales de iones similar a los Bloqueadores de Calcio.
- Resultados similares fueron observado en estudios de animales con infusiones de la arteria braquial.

Webb et al. Circulation. 1999; 100: 1690-1696

French et al. J Am heart Assoc. 2013 December;2(6) Published online 12/19/13

Testosterone and QT Interval

- El Intervalo QT es la medida aceptada para la repolarización ventricular
- Prolongación del Intervalo QT está asociado con arritmias ventriculares y Torsade de Pointes.
- La relación del QT con edad y sexo es bien conocida.
- En los hombres, el intervalo QT se acorta de la edad de 9 a 50 años. (En las mujeres, no)
- Después de los 60 años el QT es similar en los hombres y las mujeres.
- Los hombres castrados tienen el QT más largo que los hombres normales.

Testosterona y el Intervalo QT

- Mujeres virilizada tienen el intervalo QT mas corto que las mujeres normales.
- Todos los estudios han demostrado que la Testosterona acorta el Intervalo QT
- Benzion et al. Circulation.1989; 80: 1301-1308
- Bidoggia et al. Am Heart J 2000; 140:678-683
- Charbit et al. Am J Cardiology. 2009; 103: 887-890
- Van Noord et al. Eur J Epidemiol. 2010; 25: 21-28
- Pecori et al Int J Androl. 2010; 22:e 132-e138

Testosterona y la Insuficiencia Cardiaca

- Un estudio de 208 pacientes con Insuficiencia Cardiaca y un promedio de Fracción de Eyección de 33%. En este estudio se observó una prevalencia en la deficiencia de testosterona relacionado a the fracción de eyección : <45 (62%), 46-65 (22%), >65 (36%)
- Niveles de Testosterona Libre También estaban reducido.
- Cuando la Insuficiencia Cardiaca era peor, los niveles de Testosterona estaban reducido.

Jankowska et al. Circulation. 2006; 114:1829-1837

Testosterona en Insuficiencia Cardíaca

- El Gasto Cardíaco cuando los niveles de Testosterona aumentan
- En otro estudio la capacidad de ejercicio y los síntomas de Insuficiencia Cardíaca mejoraron después de 12 semanas de tratamiento con Testosterona.
- VO₂ Max y fuerza muscular También mejoraron en este estudio.

Pugh et al. Heart 2004; 90:446-447

Malkin, Pugh et al. Eur Heart J. 2006; 27: 57-64

Testosterona en Insuficiencia Cardíaca

- Este estudio de 2078 hombres referido por angiografía cardíaca, los investigadores descubrieron una relación directa entre niveles bajo de Testosterona u Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca
- La mortalidad aumento significativamente entre el primer y cuarto cuartil de niveles de Testosterona
- La Fracción de Eyección Ventricular Izquierda en este estudio vario entre normal y reducida severamente.
- Wehr et al. Eur J Heart Failure. 2011; 13: 482-488

OTRO ESTUDIO DE VETERANOS

- 1031 veteranos en un estudio retrospectivo y observativo.
- El grupo Tratado con Testosterona tuvo una mortalidad MAS BAJA que el grupo de placebo
- Todas formulaciones de Testosterona(IM, crema o gel)
- Mortalidad en el grupo tratado fue 10.3%
- Mortalidad en el grupo no tratado fue 20.7%

Shores et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 2050-2058

ARTICULO DE JAMA

- DEMOSTRO UN AUMENTO DE RIESGO ABSOLUTO DE 5.8% PARA TODA CLASE DE MORTALIDAD, INFARTO Y EVENTOS CEREBROVASCULARES ISQUEMICO EN VETERANOS MASCULINO CON TERAPIA DE TESTOSTERONA.
- SIGNIFICANTE ESTADISTICAMENTE PERO LOS AUTORES ADMITIERON CULPA Y FALLOS EN EL ESTUDIO
- ESTUDIO RETROSPECTIVO Y NO AL AZAR
- ADMINISTRACION DE TESTOSTERONA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES FUE INCONSISTENTE
- NO REVISARON LOS RESULTADOS VERIFICANDOLOS CON LAS FICHAS CLINICAS
- SOLO VETERANOS CON ENFERMEDAD CORONARIA FUERON INCLUIDO

CONCLUSIONES

DEL TRATAMIENTO DE REEMPLAZO DE TESTOSTERONA

- MEJORA COMPOSICION CORPORAL Y PERDIDA DE GRASA
- MEJORA LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1C)
- AUMENTA LA MASA MUSCULAR
- MEJORA EL LIBIDO
- MEJORA EL SINDROME METABOLICO
- AUMENTA LA CAPACIDAD DE EJERCICIO
- MEJORA LA INSUFICIENCIA CARDIACA
- MEJORA LA PRESION ARTERIAL Y LIPIDOS (CON EJERCICIO Y NUTRICION)
- MEJORA EL GROSOR DE LA MEDIA CAROTIDEA (CIMT)
- MEJORA LOS SINTOMAS DE ANGINA DE PECHO
- MEJORA EL INTERVALO QT

RECOMENDACIONES

- MODIFICACION DEL ESTILO DE VIDA CON REEMPLAZO DE TESTOSTERONA SIEMPRE DEBE DE ESTAR ACOMPAÑADO CON CONSEJO DE EJERCICIO Y NUTRICION
- CAUTELA CON PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA E HISTORIA DE EVENTOS CEREBROVASCULARES
- EVALUEN LOS PACIENTES POR FACTORES DE RIESGO CORONARIO
- EVALUEN LOS PACIENTES POR ALTERACIONES DE COAGULACION
- EXTREMA CAUTELA CON PACIENTES CON CARDIOMIOPATIAS HIPERTROFICAS Y CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA
- NO USE TESTOSTERONA EN PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA
- DISCONTINUE LA TERAPIA EN PACIENTES QUE NO CUMPLEN CON SU TERAPIA
- DISCONTINUE SI APARECEN ARRITMIAS CARDIACAS
- CONSIDERE LA EDAD Y ESTILO DE VIDA DEL PACIENTE

RESUMEN: TESTOSTERONA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

- No existe evidencia clinica que tratamiento con Testosterona aumenta el Riesgo Cardiovascular
- No existen estudios prospectivos grande
- Muchos estudios observacionales indican la asociacion entre niveles bajos de testosterona y aumento en Mortalidad
- Un modesto número de pequeños estudios indican un beneficio de tratamiento con testosterona a los pacientes con enfermedad cardiovascular.
- Terapia con T mejora los riesgos Cardiovasculares

RESUMEN

- No existe NINGUN estudio que concluye de manera desafiante que existen efectos NEGATIVO en el Sistema Cardiovascular con el uso de Terapia de Reemplazo de Testosterona
- La literatura médica cuenta con más estudios que muestran efectos BENEFICIOSOS de la Terapia de Reemplazo de Testosterona
- Definitivamente se necesitan mas estudios al azar, controlados con placebo para correlacionar Beneficios Cardiovasculares vs Riesgo de Terapia de Reemplazo de Testosterona
-

OBSERVACION FINAL

- PAUTAS MEDICAS Y LOS ESTUDIOS BASADO EN EVIDENCIAS MEDICA SON SUMAMENTE IMPORTANTE
- SIN EMBARGO, SU JUICIO CLÍNICO Y SENTIDO COMÚN SON IGUALMENTE, SI NO MÁS, IMPORTANTE

MUCHAS GRACIAS