



Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos

La FDA advierte sobre el uso de productos de testosterona para combatir los bajos niveles de esta hormona debido al envejecimiento, y exige cambiar la etiqueta para que informe de la posibilidad de correr un mayor riesgo de sufrir ataques cardíacos y derrames cerebrales con su uso

Esta información es una actualización del Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA evalúa riesgo de derrame, ataque cardíaco y muerte por usar productos con testosterona aprobados por la FDA, publicado el [31 de enero de 2014](#).

Anuncio de seguridad

[03/03/2015] La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que la prescripción de productos de testosterona está aprobada únicamente para los varones que presentan niveles bajos de esta hormona a causa de ciertas afecciones médicas. No se ha establecido el beneficio ni la seguridad de estos medicamentos para el tratamiento de los niveles bajos de testosterona debido al envejecimiento, aun si los síntomas de un hombre parecen estar relacionados con este problema. Estamos exigiendo que los fabricantes de todos los productos de testosterona por receta aprobados cambian la etiqueta para aclarar cuáles son los usos aprobados de estos medicamentos. También estamos exigiéndoles que añadan información sobre la posibilidad de que los pacientes que toman testosterona corran un mayor riesgo de sufrir ataques cardíacos y derrames cerebrales. Los profesionales de la salud deben prescribir la terapia de testosterona únicamente para los varones con niveles bajos de testosterona a causa de ciertas afecciones médicas confirmadas mediante análisis de laboratorio.

La testosterona está aprobada por la FDA como una terapia de reemplazo únicamente para los hombres que tienen niveles bajos de testosterona debido a trastornos de los testículos, de la glándula pituitaria o del cerebro que causan una enfermedad conocida como hipogonadismo. Algunos ejemplos de estos trastornos son testículos que no producen testosterona debido a razones genéticas, o al daño producido por la quimioterapia o por infecciones. Sin embargo, la FDA se ha enterado de que a la testosterona se le está dando un uso difundido en un intento por aliviar los síntomas de los varones que tienen bajos niveles de testosterona sin un motivo aparente, aparte de la edad. Los beneficios y la seguridad de este uso no han sido establecidos.

Además, con sustento en las pruebas disponibles de los estudios publicados y la opinión experta recogida durante una [reunión de una Comisión Consultiva](#), la FDA ha concluido que existe la posibilidad de un mayor riesgo cardiovascular relacionado con el uso de la testosterona. Estos estudios incluyeron a hombres en proceso de envejecimiento que fueron tratados con testosterona. Algunos estudios informaron de un mayor riesgo de

sufrir ataques cardiacos, derrames cerebrales o la muerte en relación con el tratamiento con testosterona, pero otros no.

Con sustento en nuestros hallazgos, estamos exigiendo cambios a la etiqueta de todos los productos de testosterona de prescripción médica para que refleje la posibilidad de un riesgo mayor de sufrir infartos y derrames cerebrales relacionados con el uso de la testosterona. Los profesionales de la salud deben advertir a los pacientes de este posible riesgo al momento de decidir si iniciar o continuar la terapia de testosterona de un paciente o no. También estamos exigiendo a los fabricantes de productos de testosterona aprobados que lleven a cabo un ensayo clínico bien diseñado para responder más claramente a la pregunta de si existe o no un mayor riesgo de sufrir un ataque cardiaco o un derrame entre quienes usan estos productos. Estamos aconsejando a estos fabricantes trabajar de la mano en un ensayo clínico, pero pueden hacerlo por separado si así lo deciden

Los pacientes que usan testosterona deben procurar atención médica de inmediato si se presentan síntomas de infarto de miocardio o derrame cerebral, tales como:

- Dolor en el pecho
- Dificultad o problemas para respirar
- Debilidad en una parte o en un lado del cuerpo
- Arrastrar las palabras al hablar

Puede encontrarse una lista de los productos de testosterona aprobados por la FDA buscando “*testosterone*” en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.

Instamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a informar al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios que involucren a los productos de testosterona, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, que dice “Comuníquese con la FDA”.

Datos sobre la testosterona

- La FDA ha aprobado productos de testosterona para reemplazar la faltante en varones con niveles bajos de testosterona relacionados con ciertas afecciones médicas. Ejemplos de estas afecciones son:
 - Testículos que no producen testosterona debido a razones genéticas, o al daño producido por la quimioterapia.
 - Problemas con la glándula pituitaria o la parte del cerebro llamada hipotálamo, que controlan la producción de testosterona en los testículos.
- Los medicamentos con testosterona aprobados por la FDA incluyen geles, soluciones, parches transdérmicos, inyecciones intramusculares, miniesferas implantadas debajo de la piel y un sistema bucal aplicado a la encía superior o al interior de la mejilla.
- La testosterona es una hormona esencial para el crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales masculinos, y para el mantenimiento de las características masculinas secundarias, tales como el vello facial.

- En los últimos 5 años, el uso de la terapia de reemplazo de testosterona ha aumentado de manera significativa, de 1.3 millones de pacientes que recibieron una receta para adquirir un producto de testosterona en 2009, a 2.3 millones en 2013. En la actualidad, aproximadamente el 70 por ciento de los hombres a los que se les surten recetas de testosterona a través de farmacias minoristas tienen entre 40 y 64 años de edad.¹ El código de diagnóstico más común que se relaciona con la terapia de testosterona es el diagnóstico inespecífico de “hipofunción testicular no clasificada en otra parte”.²
- Un diagnóstico de hipogonadismo exige pruebas de laboratorio de niveles bajos de testosterona registrados en por lo menos dos mañanas separadas. Sin embargo, en la base de datos de un plan de salud, aproximadamente 20 por ciento de los hombres a los que se les prescribió testosterona no tenía ninguna reclamación de seguro por análisis de laboratorio de los niveles de testosterona.³
- Puede encontrarse una lista de los productos de testosterona aprobados por la FDA buscando “*testosterone*” en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.

Información adicional para los pacientes

- La terapia de reemplazo de testosterona está aprobada únicamente para los varones que tienen niveles bajos de testosterona relacionados con ciertas afecciones médicas. Ejemplos de éstas incluyen problemas genéticos, y quimioterapia o infecciones que han dañado los testículos.
- Los beneficios y la seguridad de la testosterona no han sido establecidos en los hombres que tienen niveles bajos de testosterona por ningún otro motivo que no sea la edad, incluso si los síntomas parecen estar relacionados con niveles bajos de esta hormona. Los niveles de testosterona pueden disminuir de manera natural conforme los hombres envejecen, y a veces estos niveles pueden ser menores que el rango normal observado en varones jóvenes y sanos. Los hombres en proceso de envejecimiento también puede presentar síntomas tales como disminución en el nivel de energía y problemas con la función sexual, pero es incierto si éstos son causados por los niveles bajos de testosterona o por el envejecimiento normal. De ahí que la necesidad de reemplazar la testosterona en estos hombres en proceso de envejecimiento no sea evidente.
- Se ha informado de ataques cardíacos y derrames cerebrales con el tratamiento de testosterona. Procure atención médica de inmediato si presenta síntomas de infarto o de derrame cerebral, tales como:
 - Dolor en el pecho
 - Dificultad o problemas para respirar
 - Debilidad en una parte o en un lado del cuerpo
 - Arrastrar las palabras al hablar
- Lea el folleto de información o la [Guía](#) para el paciente que recibe junto con la prescripción de su producto de testosterona. Estos impresos explican los beneficios y los riesgos relacionados con el uso de la testosterona.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes acerca del tratamiento de testosterona.

- Puede encontrarse una lista de los productos de testosterona aprobados por la FDA buscando “*testosterone*” en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
- Informe al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios del tratamiento de testosterona usando la información del recuadro que aparece al final de la página, que dice “Comuníquese con la FDA”.

Información adicional para los profesionales de la salud

- La terapia de reemplazo de testosterona está aprobada únicamente para su uso en varones con hipogonadismo primario o secundario, consecuencia de ciertas afecciones médicas.
- La seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo de testosterona por hipogonadismo relacionado con la edad no ha sido establecida.
- Antes de iniciar una terapia de reemplazo de testosterona, asegúrese de que el diagnóstico de hipogonadismo haya sido confirmado con análisis de laboratorio. Verifique que las concentraciones de testosterona sérica se hayan medido en por lo menos dos mañanas separadas y que se encuentren sistemáticamente por debajo del rango normal. Evite medir las concentraciones de testosterona ya avanzado el día, cuando las mediciones pueden ser bajas incluso en hombres que no tienen hipogonadismo.
- Para cada paciente, sopesse la posibilidad de correr un riesgo mayor de sufrir consecuencias cardiovasculares adversas significativas y otros riesgos de la terapia de reemplazo de testosterona en comparación con los posibles beneficios del tratamiento contra el hipogonadismo.
- Informe a los pacientes sobre la posibilidad de correr un mayor riesgo cardiovascular relacionado con la terapia de reemplazo de testosterona.
- Inste a los pacientes a leer el folleto de información o la [Guía](#) para el paciente que reciben junto con sus prescripciones de testosterona.
- Informe al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos adversos que involucren al tratamiento de testosterona usando la información del recuadro que aparece al final de la página, que dice “Comuníquese con la FDA”.

Resumen de los datos

La FDA evaluó cinco estudios de observación⁴⁻⁸ y dos metaanálisis de ensayos de control con placebo^{9,10} para examinar el riesgo de sufrir efectos cardiovasculares relacionados con la terapia de reemplazo de testosterona (TRT). Los cinco estudios de observación fueron estudios de grupo retrospectivos que arrojaron resultados contradictorios. Dos de estos estudios encontraron daños cardiovasculares estadísticamente significativos con la TRT (Vigen y Finkle),⁴⁻⁵ dos más encontraron un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la mortalidad (Shores y Muraleedharan),⁶⁻⁷ uno no fue concluyente (Baillargeon).⁸

El estudio de Vigen evaluó a varones veteranos a los que se les hizo una angiografía y tenían concentraciones bajas de testosterona. El promedio de edad de los hombres

tratados con testosterona fue de 64 años, y el de los que no recibieron tratamiento, 61. Este estudio encontró un mayor riesgo con la TRT que sin ella para el efecto cardiovascular compuesto de los infartos de miocardio, los derrames cerebrales y la muerte (índice de riesgo [IR]=1.29, 95%, con un intervalo de confianza [IC] de: 1.04-1.58).⁴

El estudio de Finkle evaluó a los usuarios de la TRT de una gran base de datos de reclamaciones. La edad promedio de los hombres incluidos en este estudio fue de 54 años. Este estudio determinó que hay un riesgo mayor de sufrir un infarto de miocardio no mortal durante los 90 días siguientes a la prescripción inicial de una TRT, en comparación con el período previo a la terapia (riesgo relativo [RR]=1.36, 95%, IC: 1.03-1.81).⁵

El estudio de Shores evaluó a un grupo de varones veteranos de más de 40 años de edad con niveles bajos de testosterona y encontró una disminución del riesgo general de mortalidad con la TRT, a diferencia de sin ella (IR=0.61, 95%, IC: 0.42-0.88).⁶

El estudio de Muraleedharan evaluó a varones con diabetes tipo 2 en el Reino Unido. El análisis principal evaluó la mortalidad en varones con concentraciones de testosterona sérica bajas, en comparación con varones con concentraciones normales. También se evaluó la mortalidad en el análisis de un subgrupo de hombres tratados y no tratados que tenían bajos niveles de testosterona sérica; se encontró un mayor riesgo general de mortalidad en los hombres que no recibieron TRT, en comparación con los que sí la recibieron (IR=2.30, 95%, IC: 1.30-3.90).⁷

Por último, el estudio de Baillargeon evaluó a varones mayores de 65 años de edad inscritos en Medicare y no halló ningún aumento general en el riesgo de hospitalización por infarto de miocardio al comparar a aquellos tratados con la TRT con quienes no recibieron esta terapia (IR=0.84, 95%, IC: 0.69-1.02).⁸

El metaanálisis de Xu incluyó 27 ensayos aleatorios de control con placebo publicados, representando a 2,994 participantes varones, en su mayoría de mediana edad y mayores (1,773 tratados con testosterona y 1,261 con un placebo), quienes presentaron 180 efectos adversos relacionados con problemas cardiovasculares.⁹ Este estudio determinó que la terapia de testosterona estaba relacionada con un mayor riesgo de sufrir efectos cardiovasculares adversos (razón de momios [RM]=1.5, 95%, IC: 1.1-2.1); sin embargo, las conclusiones fueron limitadas por problemas metodológicos. Entre estas limitaciones están el informe contradictorio e incompleto de efectos adversos; una heterogeneidad clínica substancial en el diseño y realización de los ensayos compuestos, y en los tipos de consecuencias cardiovasculares incluidas en los análisis; el posible sesgo derivado de la selección de los ensayos compuestos; y la calidad variable de los estos ensayos, particularmente con respecto a la determinación de los resultados de seguridad cardiovascular y equilibrio en los factores de riesgo cardiovascular, y las tasas de interrupción entre las diferentes secciones del estudio.

El metaanálisis de Corona incluye 26 ensayos controlados aleatorios publicados, 20 de

los cuales también se incluyeron en el metaanálisis de Xu. Los estudios incluidos representaron a 3,236 varones (1,895 tratados con testosterona y 1,341 con un placebo) que presentaron 51 efectos cardiovasculares adversos graves, definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral, y síndromes coronarios agudos graves o insuficiencia cardiaca.¹⁰ Este estudio no encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de sufrir estos efectos cardiovasculares relacionados con el tratamiento de testosterona. De manera parecida al primer metaanálisis, este estudio tuvo problemas metodológicos que limitaron las conclusiones. Entre estos temas están el informe incompleto de efectos adversos en los ensayos publicados, la heterogeneidad de los ensayos clínicos, posibles desequilibrios en los factores de riesgo cardíaco entre las diferentes secciones de tratamiento, tasas de interrupción altas o desequilibradas en algunos ensayos compuestos, y posibles sesgos en la selección de los ensayos y la interpretación de los efectos adversos informados.

Los cinco estudios de observación y el metaanálisis de Xu se abordaron el 17 de septiembre de 2014, en una reunión conjunta de la Comisión Consultiva sobre Medicamentos Óseos, Reproductivos y Urológicos, y la Comisión Consultiva sobre Seguridad y Gestión de Riesgos de los Medicamentos. Con sustento en estas conclusiones, los miembros de las comisiones consultivas fueron del parecer general que los indicios de riesgo cardiovascular son débiles, y que sólo un posible ensayo clínico bien controlado podría determinar si la testosterona provoca daños cardiovasculares. El estudio de Corona se publicó hace poco y no pudo analizarse a tiempo para ser presentado en la reunión de las comisiones consultivas; sin embargo, hemos revisado el estudio y tomado en cuenta sus conclusiones en nuestras evaluación general.

Para ver las evaluaciones completas, los antecedentes y las actas de la reunión de las comisiones consultivas del 17 de septiembre de 2014, pulse [aquí](#).

Referencias

1. Symphony Health Solutions Anonymous Patient Longitudinal Database®. De 2010 a 2013. Consultado en mayo de 2014.
2. Encuity Research, LLC Treatment Answers™. De 2009 a 2013. Consultado en mayo de 2014.
3. Base de datos de reclamaciones del Plan de Salud Lifelink de IMS. Informes de 2008 a 2013. Consultada en junio de 2014.
4. Vigen R., O'Donnell C.I., Baron A.E., y otros, *Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels* (Relación entre la terapia de testosterona y la mortalidad, los infarto de miocardio y los derrames cerebrales en hombres con niveles bajos de testosterona). JAMA 2013;310:1829-36.
5. Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., y otros, *Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men* (Mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio no mortal después de la prescripción de una terapia de testosterona en los hombres). PLoS One 2014;9:e85805.
6. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W., Anawalt B.D., Matsumoto A.M.,

- Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels (El tratamiento de testosterona y la mortalidad en los hombres con niveles bajos de testosterona).* J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2050-8.
7. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H., *Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes* (La deficiencia de testosterona está relacionada con un riesgo mayor de mortalidad, y el reemplazo de testosterona mejora la supervivencia en los hombres con diabetes tipo 2). Eur J Endocrinol 2013;169:725-33.
 8. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F., y otros, *Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy* (Riesgo de sufrir un infarto de miocardio en los hombres mayores que reciben terapia de testosterona). Ann Pharmacother 2014.
 9. Xu L, Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M. (2013), *Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials* (La terapia de testosterona y los efectos cardiovasculares entre los hombres: una evaluación y metaanálisis sistemáticos de ensayos aleatorios con control de placebo). BMC Med, 11, 108. Se pueden consultar archivos adicionales en línea, en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648456/>.
 10. Corona G., Maseroli E., Rastrelli G., Isidori A.M., Sforza A., Mannucci E., y otros (2014), *Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis* (Riesgo cardiovascular relacionado con los medicamentos que refuerzan la testosterona: una evaluación y metaanálisis sistemáticos). Expert Opin Drug Saf, 13, 1327-1351.

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en druginfo@fda.hhs.gov.

Información relacionada (en español)

1/31/2014: [La FDA evalúa riesgo de derrame, ataque cardiaco y muerte por usar productos con testosterona aprobados por la FDA](#)

Información relacionada (en inglés)

3/3/2015: [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

1/31/2014: Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products

Contáctenos

Para informar de un problema serio

1-800-332-1088
1-800-FDA-0178 Fax

MedWatch Online

Correo normal: Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

Enviar por correo a: MedWatch 5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857