



Monografía

Terapia de reemplazo hormonal y enfermedad cardiovascular en el hombre adulto hipogonádico



María Victoria Ortuño^{a,*}, Pablo Knoblovits^b

^a Hospital Alemán, ^b Hospital Italiano de Buenos Aires

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de enero de 2018

Aceptado el 9 de febrero de 2018

Palabras clave:

Hipogonadismo

Terapia de reemplazo hormonal

Testosterona

Enfermedad cardiovascular

R E S U M E N

El diagnóstico de hipogonadismo requiere de la presencia de síntomas y signos sugestivos de deficiencia de testosterona asociado a la confirmación por estudios de laboratorio de valores de testosterona por debajo del valor normal. Se ha descrito un aumento en la prescripción de la terapia androgénica en el hipoandrogenismo asociado con la edad, y existe preocupación sobre los potenciales efectos adversos en especial a nivel cardiovascular relacionados con la misma.

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos en relación a los posibles efectos adversos de la testosterona sobre el sistema cardiovascular incluyen: aumento de la expresión de receptor para tromboxano A2 (TXA2), aumento de la expresión vascular en células endoteliales de la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM1), estimulación de la eritropoyesis con el desarrollo de policitemia, como también aumento de la incidencia de síndrome apnea del sueño. Pero por otra parte, existe evidencia de que el hipogonadismo no tratado se asocia a aumento de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Se sugiere considerar la administración de TRH en pacientes con hipogonadismo sintomático, tomando en cuenta los riesgos y beneficios asociados a la misma y con precaución en su indicación en los pacientes más frágiles y con alto riesgo cardiovascular.

Hormone replacement therapy and cardiovascular disease in the hypogonadal adult men

A B S T R A C T

The diagnosis of hypogonadism requires of the presence of symptoms and signs suggestive of testosterone deficiency associated with confirmation by laboratory studies of testosterone below the normal value. It has been described an increase in the prescription of androgenic therapy in late onset hypogonadism (associated with aging) and there is concern of its potential adverse effects, especially on cardiovascular events. The proposed physiopathological mechanisms, related to the adverse effects of testosterone on the cardiovascular system include: increased expression of thromboxane A2 receptors (TXA2), increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM1), stimulation of erythropoiesis with the development of polycythemia, as well as an increase in the incidence of sleep apnea syndrome. On the other hand, evidence exists on the association of not treated hypogonadism with an increase in cardiovascular disease and mortality. It is suggested to consider the use of testosterone therapy in patients with symptomatic hypogonadism, always taking into account the possible risks and benefits associated with its use and being careful on its indication in fragile patients with high cardiovascular risk.

Keywords:

Hypogonadism

Hormone replacement therapy

Testosterone

Cardiovascular disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maviortunio@gmail.com (María Victoria Ortuño)

Introducción

La población de pacientes mayores se encuentra en aumento a nivel mundial¹. Se describe un incremento de hasta 12 veces en la prescripción de terapia de reemplazo androgénico en los últimos 11 años^{2,3}. Se han comunicado múltiples beneficios del reemplazo con testosterona en pacientes con hipogonadismo manifiesto, pero existe cada vez más preocupación con respecto a la relación entre la terapia de testosterona y sus potenciales efectos deletéreos cardiovasculares en hombres mayores. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son varios e incluyen: aumento de la expresión de receptor para tromboxano A2 (TXA2)⁴, aumento de la expresión vascular en células endoteliales de la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM1), estimulación de la eritropoyesis con el desarrollo de policitemia, como también aumento de la incidencia de síndrome apnea del sueño (SAOS). Como contrapartida, existe evidencia bibliográfica que demuestra claro beneficio de la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hipogonadismo establecido contribuyendo a la disminución de peso, aumento de masa muscular y disminución de insulinoresistencia⁵, todos factores que pueden contribuir a la disminución del riesgo metabólico y cardiovascular.

Los objetivos del presente trabajo monográfico son: revisar las indicaciones de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en pacientes adultos con hipogonadismo asociado a la edad, revisar los efectos fisiopatológicos de la testosterona sobre el sistema cardiovascular y luego describir y analizar la bibliografía que correlaciona el hipogonadismo y la TRH con la enfermedad cardiovascular.

Hipogonadismo y terapia de reemplazo hormonal en el adulto mayor

El diagnóstico de hipogonadismo requiere la presencia de síntomas y signos sugestivos de deficiencia de testosterona asociado a la confirmación por estudios de laboratorio de valores de testosterona por debajo del valor normal⁶. Los principales síntomas asociados a la deficiencia de testosterona en hombres mayores de 40 años son⁷: la disminución de las erecciones matinales, la disminución de las fantasías sexuales y la disfunción eréctil. El desafío es que gran parte de los signos y síntomas suelen estar asociados a los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento normal. Cuando este cuadro clínico se acompaña de bajos niveles de testosterona circulante, el cuadro recibe el nombre de andropausia, menopausia masculina, deficiencia parcial de andrógeno del hombre mayor o hipogonadismo de aparición tardía.

Una vez establecido el diagnóstico, será importante determinar si la TRH será de beneficio para nuestro paciente en particular. La sugerencia de la Sociedad de

Endocrinología de EE.UU.⁸ es iniciar el reemplazo solo en caso de confirmar el diagnóstico y discutiendo con el paciente la incertidumbre sobre los riesgos y beneficios. El objetivo de concentración de testosterona sérica debe ser inferior a la de los hombres más jóvenes para minimizar el riesgo potencial de enfermedades testosterona-dependiente. Se sugiere⁹ indicar TRH en pacientes sintomáticos, con dos pruebas de laboratorio con valores de testosterona inequívocamente bajos y luego de investigar los diagnósticos diferenciales (hipoandrogenismo asociado a enfermedades de la región hipotálamo-hipofisarias, a medicación, etc).

Aparato cardiovascular: efectos fisiológicos y fisiopatológicos de la testosterona

Existen varios mecanismos propuestos para explicar la acción de la testosterona sobre el aparato cardiovascular. La TRH aumenta la expresión del receptor de TXA2, expresión de VCAM1 (molécula de adhesión celular vascular 1), eritropoyesis, y empeora la respiración asociado a desórdenes del sueño, todo lo cual contribuye a la aterogénesis y empeoramiento de la salud cardiovascular¹⁰.

Efectos de la testosterona sobre el endotelio

Uno de los mecanismos propuestos que explicaría de qué manera la testosterona modifica el riesgo cardiovascular es por su acción sobre el endotelio. Hay estudios que utilizan al grado de dilatación mediado por flujo como marcador indirecto de disfunción endotelial.

Akishita¹¹ y Empen y colaboradores¹² observaron que la testosterona libre se correlacionó con el porcentaje de dilatación mediado por flujo de la arteria braquial en forma estadísticamente significativa sugiriendo que la testosterona tendría un efecto protector sobre el endotelio.

Existe también evidencia¹³ de que la testosterona podría tener acción negativa sobre el endotelio al aumentar la expresión de receptores de tromboxano A2 (TXA2) plaquetarios, lo cual se asocia a un aumento de la agregación plaquetaria.

La bibliografía también ha descrito que la testosterona aumentaría la expresión de molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) en las células endoteliales favoreciendo la adhesión de monocitos y la formación de lesiones ateroscleróticas¹⁴. Sin embargo, estudios *in vitro*^{15,16} han demostrado que la testosterona disminuye la expresión de VCAM-1 indicando, al contrario de lo previamente escrito, un potencial efecto protector de la testosterona.

Efectos de la testosterona sobre el hematocrito

Otro de los mecanismos propuestos para explicar el posible efecto negativo cardiovascular de la TRH debido

a que aumenta el hematocrito (HCT)¹⁷. En pacientes con hipogonadismo, hay una prevalencia de anemia 5 a 13 veces mayor en comparación con los pacientes eugonádicos¹⁸ y la administración de testosterona se asocia a un aumento de los niveles de HCT y hemoglobina¹⁹.

Un metaanálisis de 11 estudios²⁰ observó que los hombres tratados con testosterona presentaban mayor riesgo de desarrollar eritrocitosis (RR 3,15; IC 95% 1,56-6,35). Este metaanálisis no observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en mortalidad, eventos prostáticos/urológicos ni desenlaces cardiovasculares. Este metaanálisis tiene limitaciones metodológicas por imprecisión, heterogeneidad y limitaciones metodológicas individuales de los estudios incluidos.

La importancia del efecto de la testosterona sobre el HCT se basa en que existe evidencia que su aumento presenta correlación con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Un estudio retrospectivo observacional, por ejemplo, observó que los hombres con HCT igual o mayor a 50% estaban 2,4 veces (IC 95% 1,6-3,5) más propensos a morir por enfermedad coronaria que aquellos con HCT menor a 50%²¹.

Un estudio reciente investigó si el uso de undecanoato de testosterona mejoraba la anemia y el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipogonadismo²². Se observó que la hemoglobina y el HCT aumentaron significativamente después de la terapia con testosterona por un promedio de 2,46 gm/dl y 3,03% respectivamente (ambos con $p < 0,001$), y los pacientes tratados presentaron una reducción de elementos considerados de riesgo para la enfermedad cardiovascular como es el colesterol total.

Una conclusión probable sobre este tópico podría ser que la TRH sería beneficiosa siempre y cuando la misma no genere policitemia.

Testosterona y síndrome apnea del sueño

La testosterona podría contribuir a la enfermedad cardiovascular al empeorar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). El SAOS podría contribuir en el desarrollo de enfermedad cardiovascular favoreciendo la aterosclerosis al empeorar la hipertensión, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo²³. Pero la evidencia es contradictoria. Existen estudios que encuentran asociación entre bajos niveles de testosterona y peor calidad del sueño^{24,25}. En cambio, Liu y colaboradores²⁶ observaron que la administración de testosterona disminuyó el tiempo de sueño, aumentó la duración de hipoxemia y alteró la respiración durante el sueño en comparación con placebo.

Hoyos y colaboradores²⁷ realizaron un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 18 semanas de duración, donde encontraron que la TRH en hombres obesos con SAOS severa, empeoró la respiración durante el sueño a las 7 semanas pero con posterior

resolución de dichos cambios a las 18 semanas. Los mismos autores²⁸ observaron que la TRH mejoró varios parámetros cardiovasculares y metabólicos.

Se recomienda que los médicos tratantes interroguen sobre los síntomas de SAOS en pacientes que recibirán TRH y evitar el tratamiento en pacientes con SAOS severa no tratada⁷.

Testosterona y síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico está asociado a un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (varones RR 2,88; IC 95% 1,99-4,16 y mujeres RR 2,25; IC 95% 1,31-3,88)²⁹. Diversos estudios han demostrado alta prevalencia de bajos niveles de testosterona en pacientes con síndrome metabólico. La testosterona total es dependiente de los valores de la globulina ligadora de andrógenos y estrógenos (GLAE) y hay una relación inversa entre grado de obesidad y concentración plasmática de testosterona dependiente en parte de la disminución de GLAE secundaria al hiperinsulinismo³⁰. Sin embargo, autores como Dhindsa y colaboradores³¹ observaron que independiente de los valores de GLAE, la testosterona libre era más baja en pacientes con síndrome metabólico y diabetes 2. Otros autores³² observaron que los hombres con niveles de testosterona libre en el tercio inferior presentaban 2,7 veces y 1,7 veces mayor probabilidad de tener síndrome metabólico (en el análisis ajustado por edad) e índice de masa corporal, respectivamente. Diversos estudios observacionales han descrito la alta prevalencia de hipogonadismo en pacientes con síndrome metabólico, insulinoresistencia y obesidad³³⁻³⁷. Y a la inversa, estudios en pacientes con hipogonadismo inducido por terapia de privación androgénica, han descrito aumento del índice de masa corporal y otros componentes del síndrome metabólico^{38,39}.

La TRH mejoraría el perfil metabólico en pacientes hipogonádicos. Un estudio⁴⁰ observó disminución de los niveles de leptina, insulina y de marcadores inflamatorios. Otros estudios demostraron aumento de la masa magra^{41,42}, disminución de peso e IMC^{43,44}, aumento de la sensibilidad insulínica y disminución de hemoglobina glicosilada en pacientes con síndrome metabólico y diabetes 2^{45,46}.

Hipogonadismo, mortalidad y enfermedad cardiovascular

Múltiples estudios observacionales han asociado bajos niveles de testosterona con el aumento de los eventos cardiovasculares y aumento de mortalidad⁴⁷⁻⁴⁹. Laughlin y colaboradores⁵⁰ realizaron un seguimiento prospectivo por 20 años de 794 hombres y observaron aumento de mortalidad tanto por cualquier causa (HR [hazard ratio] de 1,4) como de mortalidad cardiovascular (HR de 1,38) en pacientes con

niveles de testosterona iniciales en el cuartilo inferior. Hyde y colegas⁵¹ describen similares resultados (HR 1,71; IC 95% 1,12-2,62).

En un metaanálisis de 21 estudios⁵² que incluyó 20.000 pacientes con un seguimiento de 9,7 años, los autores concluyen que los bajos niveles de testosterona se asocian con un aumento del riesgo de mortalidad de cualquier causa HR 1,35 (1,13-1,62) y que en la mayoría de los estudios, la muerte prematura en pacientes con bajos niveles de testosterona es debida a enfermedad cardiovascular. La limitación fue la alta heterogeneidad entre los estudios incluidos.

Enfermedad coronaria y marcadores de enfermedad cardiovascular

Los bajos niveles de testosterona podrían influir en el desarrollo de enfermedad coronaria^{53,54} como también en la severidad de la misma⁵⁵⁻⁵⁸. En una revisión sobre enfermedad cardiovascular y testosterona, se observó que existen múltiples estudios casos/control que evalúan la relación de bajos niveles de testosterona con la presencia de enfermedad coronaria habiendo resultados diversos (20 de 42 estudios no observaron correlación entre ambos y en los restantes se informan valores más bajos de testosterona en los casos que en los controles)⁵⁹.

Los niveles de testosterona baja se han relacionado con marcadores indirectos de enfermedad cardiovascular incluyendo índice tobillo/braquial como marcador de enfermedad arterial periférica⁶⁰, ateromatosis carotídea y engrosamiento de la íntima media⁶¹⁻⁶⁴.

Evidencia a favor del uso de TRH

Tomando en cuenta los efectos ya mencionados, de un nivel más bajo de testosterona tanto sobre la mortalidad así como sobre la enfermedad cardiovascular, podría ser razonable pensar que el uso de TRH en los pacientes mayores con hipogonadismo puede ser beneficioso.

Se han publicado estudios que asocian el uso de testosterona a menor mortalidad. Shores y colaboradores⁶⁵ investigaron en forma retrospectiva el uso de testosterona en hombres con hipogonadismo y observaron una mortalidad de 10,3% versus 20,7% en pacientes no tratados ($P < 0,0001$). En forma similar, Muraleedharan y colaboradores⁶⁶ observaron mayor mortalidad en pacientes hipogonádicos no tratados (17,2% vs 9,0%, $p = 0,003$). La evaluación prospectiva de los pacientes mostró que los pacientes con TRH tenían una reducción significativa de la mortalidad (8,4% vs 19,2%, $p = 0,002$).

Existen también estudios que evalúan diferentes factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular. En un trabajo observacional se observó que el uso de TRH se correlacionó con mejoría de la circunferencia abdominal,

mejoría de peso, mejoría de la glucemia, descenso de hemoglobina glicosilada, como también mejoría en la presión arterial y perfil lipídico lo que en forma indirecta disminuiría de riesgo de enfermedad cardiovascular⁶⁷. Los mismos autores⁶⁸ evaluaron los efectos a largo plazo de la TRH (hasta 8 años) y observaron similares resultados. Ningún paciente presentó un evento cardiovascular adverso mayor.

Se han realizado varios estudios retrospectivos que analizan como resultado mortalidad y eventos cardiovasculares⁶⁹. Sharma y colaboradores por ejemplo⁷⁰ observaron en un total de 83.010 hombres que el grupo con TRH y testosterona normal presentó menor mortalidad (HR 0,44; IC 95% 0,42-0,46), menor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) (HR 0,76; IC 95% 0,63-0,93) y menor prevalencia de accidente cerebrovascular (HR 0,64; IC 95% 0,43-0,96) al compararlo con el grupo sin TRH. Un estudio similar⁷¹ concluyó no solo que la prescripción no se asoció a más riesgo de IAM (HR 0,84; IC 95% 0,69-1,02) sino que en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de IAM, el uso de testosterona fue protector (HR 0,69; IC 95% 0,53-0,92). Similares resultados se encontraron en un estudio publicado en 2016⁷² donde se observó que aquellos pacientes suplementados presentaron reducción de los eventos cardiovasculares mayores en comparación al grupo de testosterona baja (HR 0,74; IC 95% 0,56-0,98; $p = 0,04$).

Recientemente se publicó un estudio observacional de una cohorte de hombres mayores tratados con TRH y sus controles⁷³. Este estudio incluyó un total de 10.311 hombres y 28.029 controles, con un seguimiento medio de 5,3 años. Los pacientes tratados presentaban menor mortalidad que los controles (HR 0,88; IC 95% 0,84-0,93). Aquellos con el tercilo más alto de exposición a testosterona, presentaban menor riesgo de mortalidad (HR 0,67; IC 95% 0,62-0,73) y de eventos cardiovasculares (HR 0,84; IC 95% 0,72-0,98) con una tendencia significativa en los diferentes tercillos ($p < 0,0001$).

Un estudio reciente⁷⁴ retrospectivo evaluó pacientes mayores de 40 años con evidencia de deficiencia androgénica. Se observó que la tasa combinada de eventos cardiovasculares fue de 23,9 versus 16,9 eventos por 1000 personas/año cuando compararon el grupo que nunca recibió testosterona versus el grupo tratamiento. El HR para eventos cardiovasculares combinados fue de 0,67 (IC 95% 0,62-0,73) y similares resultados se encontraron cuando el resultado considerado era la presencia de accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio con un HR de 0,72 (IC 95% 0,62-0,84).

Recientemente, en 2016, se ha publicado un estudio que evaluó en forma prospectiva, randomizada y doble ciego, los posibles beneficios que podría tener la testosterona en pacientes mayores⁷⁵. Se asignó a 790 hombres mayores de 65 años que presentaban testosterona sérica menor a 275 ng/dl y síntomas de hipoandrogenismo a recibir gel de testosterona (50 mg diarios) o gel con placebo por 1 año. Se excluyeron aquellos con alto riesgo cardiovascular. Se observó que el tratamiento aumentó los niveles de testosterona a valores

séricos normales para hombres de 19-40 años. Se observó un aumento de por lo menos 50 metros en caminata de 6 minutos en el 20,5% de los pacientes tratados con testosterona versus el 2,6% de los pacientes que recibieron placebo $p = 0,003$. En el grupo que evaluó la función sexual, se observó mayor deseo sexual y aumento de función eréctil en forma significativa ($p < 0,001$). A pesar de estos posibles beneficios y a pesar de ser un estudio prospectivo, se considera que el número de pacientes incluidos y el tiempo de tratamiento son insuficientes para poder obtener conclusiones sobre los verdaderos riesgos o beneficios relacionados con la TRH.

Por último, cabe mencionar que hay un metaanálisis⁷⁶ que incluyó un total de 39 estudios randomizados controlados y 10 estudios observacionales, donde se concluye que el uso de testosterona exógena comparado a placebo no evidenció ningún aumento significativo de IM (OR 0,87; IC 95% 0,39-1,93), accidente cerebrovascular (OR 2,17; IC 95% 0,63-7,54) o mortalidad (OR 0,88; IC 95% 0,55-1,41). Se debe tomar en cuenta que la calidad de evidencia sigue siendo baja por presentar alto riesgo de sesgo, imprecisión e inconsistencia.

Evidencia en contra del uso de TRH

De la misma manera que hemos evaluado la evidencia que concluye que la TRH podría ser beneficiosa o sin efecto a nivel cardiovascular, existen también alertas a nivel mundial sobre el posible prejuicio del uso del reemplazo hormonal en particular en los pacientes mayores.

Uno de los primeros estudios que ha descrito posibles efectos perjudiciales a nivel cardiovascular fue el denominado "TOM trial"⁷⁷ que evaluó pacientes ancianos, mayores de 65 años con limitaciones de movilidad y valores de testosterona entre 100-350 ng/dl o testosterona libre de menos de 50 pg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo versus testosterona en gel. Dicho estudio fue suspendido tempranamente por la presencia de mayor tasa de eventos cardiovasculares en el grupo tratamiento. Sin embargo, este trabajo presenta varias limitaciones. La principal es la presencia de sesgo de selección, ya que la indicación de testosterona no siguió los lineamientos sobre los criterios para iniciar tratamiento que establece la guía de la sociedad de endocrinología de Estados Unidos⁷⁸ y consideramos que el riesgo basal de los pacientes es mayor al de la población que potencialmente podríamos tratar. Otra característica de este trabajo es que los valores de testosterona sérica obtenidos en el grupo bajo tratamiento fueron mayores al del rango fisiológico que uno establece como objetivo.

Un estudio posterior retrospectivo, publicado por Vigen y colaboradores⁷⁹, demostró aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron testosterona en comparación con pacientes sin tratamiento (25,7% vs 19,9%). Sin embargo también presenta varias limitaciones metodológicas. En primer lugar, los pacientes

tenían documentado los valores de testosterona basal pero no hubo registro sobre el motivo de la indicación o si hubo adherencia en el tratamiento y no hubo seguimiento de los valores séricos de testosterona en 40% de los pacientes. En el 60% de los restantes, la concentración plasmática de testosterona presentaba niveles inadecuados de reemplazo. En segundo lugar, cuando observamos la tasa de eventos reportados, observamos que fue de 10,1% en el grupo tratado con testosterona versus 21,2% en el control, mostrando en realidad una reducción de tasa de eventos por más de un 50% en el grupo tratado. Al realizar un ajuste estadístico por más de 50 variables se convierte en las tasas informadas en el texto de 25,7 (grupo tratado) versus 19,9% (grupo no tratado). Las diferencias de riesgo al año fueron de 1,3% (IC 95% -7,1-9,7%), 3,1% a los 2 años (IC 95% -4,9-11%), y 5,8% (IC 95% -1,4-13,1%) a los 3 años siendo todos estadísticamente no significativos. Sin embargo, cuando se reporta la curva de sobrevida de Kaplan Meier basado en los estimados de los 3 años sugieren un HR 1,29 (IC 95% 1,04-1,58; $p = 0,02$). En tercer lugar, no se realizaron ajustes estadísticos tomando en cuenta los valores de testosterona basal. Por último, este estudio presenta la limitación de ser un estudio retrospectivo, con todos los sesgos que esto conlleva y el seguimiento extendido fue realizado solo en un bajo número de pacientes (267 pacientes luego de 2000 días de la coronariografía). Otro estudio relevante que debemos analizar es el publicado por Finkle y colaboradores⁸⁰. Este estudio retrospectivo evaluó las tasas de infarto de miocardio (IM) no fatal en un período de 90 días luego de la prescripción de testosterona y las comparó a la tasa de eventos en los 12 meses previos a la prescripción. Describen un aumento de tasa de IM de 1,36 entre ambos grupos y una tasa de 2,19 en los pacientes mayores a 65 años. Sin embargo, existen varias fallas en este trabajo. En primera instancia, no hay descripción de los factores de riesgo cardiovasculares, valores de testosterona ni perfiles lipídicos previos al inicio del estudio. A nivel metodológico, es inapropiado comparar tasas de IM pretratamiento y postratamiento, ya que habrá pacientes con IM al que no se les indicó tratamiento, así habiendo un claro sesgo de selección. Otra característica es que no había un grupo control. Por último, cabe aclarar que la deficiencia de testosterona en sí es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que cualquier riesgo de IM puede ser por el riesgo basal y no por el tratamiento en sí. Tomando en consideración todo lo mencionado, este trabajo no sería concluyente para poder decir que hay mayor riesgo de IM con la TRH.

Lin y colaboradores realizaron otro trabajo que ha concluido que la testosterona podría ser perjudicial. Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de estudios randomizados controlados de pacientes que han recibido TRH⁸¹. La terapia de reemplazo hormonal mostró un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares con un OR 1,54 (IC 95% 1,09-2,18). Sin embargo, una de las críticas a este estudio es que el efecto de la terapia se vio alterada según cuál era la fuente de la financiación.

Un artículo reciente de Budoff y colaboradores⁸² evaluó

170 pacientes mayores con hipogonadismo establecido. Se evaluó como resultado el volumen de placa no calcificada de la arteria coronaria por medio de angiotomografía y observaron que el tratamiento con testosterona fue asociado con mayor aumento del volumen de la placa no calcificada con una diferencia de 41 mm³ (IC 95% 14 a 67 mm³; p = 0,003) entre ambos grupos. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en el número de eventos cardiovasculares en cada grupo por lo que las conclusiones, sobre las consecuencias clínicas de estos hallazgos, podrían ser limitadas.

Conclusiones

Como hemos visto en las guías y al revisar la evidencia, hemos observado que la bibliografía es conflictiva cuando consideramos el uso de TRH en la población de mayor edad en donde el beneficio no solo no es claro, sino que la TRH podría ser considerado perjudicial.

Existen metaanálisis y revisiones a favor del tratamiento, pero se considera que los trabajos incluidos son de baja calidad de evidencia, con sesgos y limitaciones que no nos permiten realizar una recomendación generalizada. Hemos analizado también una serie de estudios que muestran perjuicio cardiovascular, pero estos tienen deficiencias en cuanto a la selección de los pacientes, el análisis realizado en cada estudio, gran heterogeneidad en los estudios incluidos en los metaanálisis, y por lo tanto la calidad de evidencia es también baja.

En nuestra opinión, la evidencia disponible es insuficiente para poder indicar el tratamiento en forma indiscriminada a la población mayor. Es esencial informar al paciente la disponibilidad de la TRH como opción terapéutica, que conozca los posibles beneficios y riesgos y considerar evitar el tratamiento en aquellos pacientes frágiles con alto riesgo cardiovascular hasta que dispongamos de mejor calidad de evidencia.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe Mundial Sobre el Envejecimiento y la Salud. OMS 2015 (www.who.int)
- Handelsman, DJ. Global trends in testosterone prescribing, 2000-2011: Expanding the spectrum of prescription drug misuse. *Med J Aust.* 2013;199:548-51.
- Malik RD, Lapin B, Wang CE, et al. Are we testing appropriately for low testosterone?: Characterization of tested men and compliance with current guidelines. *J Sex Med* 2015;12:66-75.
- Avinash M, Kovac JR, Ramasamy R. The putative mechanisms underlying testosterone and cardiovascular risk. *F1000 Research* 2014;3:87.
- Smith MR, Finkelstein JS, Mcgovern FJ, Zietman, AL, Fallon MA, Schoenfeld, DA, Kantoff PW. Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):599-603.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori MV. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95:2536-2559.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-35.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
- Goodman N, Guay A, Paresch Dandona, Sandeep Dhindsa, Charles Faiman, Glenn R. Cunningham, for the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and Cardiovascular Risk. *Endocr Pract.* 2015;21:1066-73.
- Maganty A, Kovac JR, RamasamyR. The putative mechanisms underlying testosterone and cardiovascular risk. *F1000 Res.* 2014;4:3:87.
- Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al: Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res* 2007;30:1029-1034.
- Empen K, Lorbeer R, Dorr M, et al: Association of testosterone levels with endothelial function in men: results from a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:481-486.
- Ajayi AA, Mathur R, Halushika. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995 1;91:2742-7.
- McCrohon JA, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgen Exposure Increases Human Monocyte Adhesion to Vascular Endothelium and Endothelial Cell Expression of Vascular Cell Adhesion Molecule-1. *Circulation* 1999;99:2317-22.
- Dinh H, Chaudhuri G, Nathan L. Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2002;99:4055-60.
- Haruhiko Hatakeyama, Nishizawa, Nakagawa, Shiger N, Toshikazu K, Kenzo Uchida. Testosterone inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells *FEBS Letters* 2002;530:129-132.
- Beggs LA, Yarrow JF, Conocer CF, Meuleman JR, Beck DT, Morrow M, You B, Shuster JJ, Borst Se. Testosterone alters

- iron metabolism and stimulates red blood cell production independently of dihydrotestosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307:E456-61.
18. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, Valenti G, Ershler WB, Guralnik JM, Longo DL. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006;166: 1380-1388.
 19. Bachman E, Travis TG, Basaria S, David MN, Gun W, Li M, Connor Westfall J, Bee H. Testosterone Induces Erythrocytosis via Increased Erythropoietin and Suppressed Hcpidin: Evidence for a New Erythropoietin/Hemoglobin Set Point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:725-235.
 20. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2560-75.
 21. Kunnas T, Solakivi T, Huuskonen K, et al.: Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality in the TAMRISK study, a 28-year follow-up. *Prev Med.* 2009;49:45-7.
 22. Li Tao Zhang, Yu Seob Shin, Ji Yong Kim, Jong Kwan Park, Could Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men Ameliorate Anemia, a Cardiovascular Risk Factor? An Observational, 54-Week Cumulative Registry Study. *J Urol.* 2016;195:1057-64.
 23. Drager LF, Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140:534-42.
 24. Bercea RM, Patacchioli FR, Ghiciuc CM, Cojocaru E, Mihaescu T. Serum testosterone and depressive symptoms in severe OSA patients. *Andrologia.* 2013;45:345-50.
 25. Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2602-9.
 26. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3605-13.
 27. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:599-607.
 28. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:531-41.
 29. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
 30. Ebrahimi F, Christ-Crain M, Metabolic syndrome and hypogonadism – two peas in a pod. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14283.
 31. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5462-8.
 32. David E, Laaksonen, Leo Niskanen, Kari Punnonen, Kristiina Nyyssonen, Tomi-Pekka Tuomainen, Riitta Salonen, Rainer Rauramaa Jukka T Salone. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study *European Journal of Endocrinology* 2003;149:601-8.
 33. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 2007;30:911-7.
 34. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:657-63.
 35. Biswas M, Hampton D, Newcombe R, Rees D. Total and free testosterone concentrations are strongly influenced by age and central obesity in men with type 1 and type 2 diabetes but correlate weakly with symptoms of androgen deficiency and diabetes-related quality of life. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:665-73.
 36. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL; Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care.* 2002;25:55-60.
 37. Cheung KK, Lau ES, So WY, Ma RC, Ozaki R, Kong AP, Chow FC, Chan JC, Luk AO. Low testosterone and clinical outcomes in Chinese men with type 2 diabetes mellitus - Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:97-105.
 38. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2006;1;106:581-8.
 39. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J clinical endocrinology & metabolism* 2001;86:4261-4267.
 40. Svetlana Y. Kalinchenko, Yuliya A. Tishova, George J. Mskhalaya, Louis J. G. Gooren, Erik J. Giltay, Farid Saad. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study *Clinical Endocrinology* 2010;73, 602-612.
 41. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:639-50.
 42. Bhasin S, Travison TG, Storer TW, Lakshman K, Kaushik M, Mazer NA, et al. Effect of testosterone supplementation with and without a dual 5alpha-reductase inhibitor on fat-free mass in men with suppressed testosterone production: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:931-9.
 43. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial

- and sustained weight loss. *Obesity* (Silver Spring, Md) 2013;21:1975-81.
44. Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clinical obesity*. 2013;3:73-83.
 45. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34:828-37.
 46. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European J Endocrinology* 2006;154:899-906.
 47. Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, et al; EMAS Study Group. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1357-1366.
 48. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:629-634.
 49. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2482-2488.
 50. Laughlin GA, BarrettConnor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:68-75.
 51. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:179-89.
 52. Andre B. Araujo, Dixon J. M., A. Suarez E, Hassan Murad, Lin T. Guey, Wittert G. Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:3007-3019.
 53. Rosano G, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercurio G, Volterrani M, Aversa A, Fini M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res*. 2007;19:176-82.
 54. Hu X, Rui L, Zhu T, et al. Low testosterone level in middle-aged male patients with coronary artery disease. *Eur J Intern Med*. 2011;22:e133-e136.
 55. Gururani K, Jose J, George PV. Testosterone as a marker of coronary artery disease severity in middle aged males. *Indian Heart J*. 2016;68 Suppl3:S16-S20.
 56. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercurio G, Volterrani M, Aversa A, Fini M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007; 19:176-182.
 57. Dobrzycki S, Serwatka W, Nadlewski S, Korecki J, Jackowski R, Paruk J, Ladny JR, Hirnle T. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. *The journal of medical investigation: JMI* 2003; 50:162-169.
 58. Li L, Guo CY, Jia EZ, Zhu TB, Wang LS, Cao KJ, Ma WZ, Yang ZJ. Testosterone is negatively associated with the severity of coronary atherosclerosis in men. *Asian J Androl* 2012; 14:875-878.
 59. Dixit KCS, Wu J, Smith LB, Hadoke PWF, Wu FCW. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Androgens and Coronary Artery Disease*. Endotext 2015. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Jul 15.
 60. Peter P. Liu, MD, FACC, Masahiro Fukuoka, MD, PHD Sex Hormones as Novel Risk Biomarkers for Atherosclerosis in Peripheral Vascular Disease Toronto and Ottawa, Ontario, Canada *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 50, No. 11, 2007.
 61. Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, et al. Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in middle-aged Japanese men. *Endocr J*. 2012;59:809-815.
 62. Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: the Tromso study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:289-295.
 63. Mäkinen J, Järvisalo MJ, Pöllänen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, Mäkinen J, Huhtaniemi I, Raitakari OT. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17;45(10):1603-8.
 64. A. W. van den Beld, M. L. Bots, J. A. M. L. L. Janssen, H. A. P. Pols, S. W. J. Lamberts, D. E. Grobbee Endogenous Hormones and Carotid Atherosclerosis in Elderly Men. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 1;157(1):25-31.
 65. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:2050-2058.
 66. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:725-33.
 67. Ahmad Haider, Aksam Yassin, Gheorghe Doros, Farid Saad. Effects of Long-Term Testosterone Therapy on Patients with 'Diabetes': Results of Observational Studies of Pooled Analyses in Obese Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*, 2014;2014:683515.
 68. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F, Giuseppe MC. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long term testosterone therapy, observational real life data from registry study. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12: 251-261.
 69. Ramasamy R, Scovell J, Mederos M, Ren R, Jain L, Lipshultz L. Association Between Testosterone supplementation therapy and thrombotic events in elderly men. *Urology* 2015; 86: 283-286.
 70. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, Sharma R, Parashara D, Savin VJ, Ambrose JA, Barua RS. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2706-15.

71. Jacques Baillargeon, Randall J. Urban, Yong-Fang Kuo, Kenneth J. Ottenbacher, Mukaila A. Raji, Fei Du, MS, Yu-li Lin, MS, James S. Goodwin. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1138-1144.
72. Jeffrey Anderson, Heidi T. May, Donald L. Lappe, Tami Bair, Viet Le, PA, John F. Carlquist, Joseph B. Muhlestein. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol.* 2016;117:794-9.
73. Wallis CJ, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, Herschorn S, Kodama RT, Cheung P, Narod SA, Nam RK. 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.
74. T. Craig Cheetham, PharmD, MS; Jae Jin An, BPharm, PhD; Steven J. Jacobsen, MD, PhD; Fang Niu, MS; Stephen Sidney, MD, MPH; Charles P. Quesenberry, PhD; Stephen K. Van Den Eeden, PhD. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med.* 2017;177:491-499.
75. Snyder PJ, Bhasin R, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, Gill TM, Barrett-Connor E, Swerdloff RS, Wang C, Ensrud KE, Lewis CE, Farrar JT, Cella D, Rosen RC, Pahor M, Crandall JP, Molitch ME, Cifelli D, Dougar D, Fluharty L, Resnick SM, Storer TW, Anton S, Basaria S, Diem SJ, Hou X, Mohler ER, Parsons JK, B Wenger, Zeldow, Landis JR, Ellenberg, SS for the Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med.* 2016;374:611-24.
76. Alexander GC, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S. Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2017;130:293-305.
77. Basaria S. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New England J Medicine.* 2010. 363:109-122.
78. Bhasin S, Glenn R. Cunningham, FH, Alvin M. Matsumoto, Peter J. Snyder, Ronald S. Swerdloff. The Endocrine Society. Evidence-based guidelines for use of testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes Expert Panel Members. *J Clin Endocrinol Metab,* 2010;95:2536-2559.
79. Vigen R, O'Donnell C, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Al Barqawi, Woning G, Wierman ME, Mary E. Plomondon, Rumsfeld JS, P. Michael Ho. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. *JAMA.* 2013;310:1829-1836.
80. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One.* 2014;9:e85805.
81. Lin X, Guy F, J Cowling B, C Mary Schooling. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013;11:108.
82. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, Mohler ER, Wenger NK, Bhasin S, Barrett-Connor E, Swerdloff RS, Stephens-Shields A, Cauley JA, Crandall JP, Cunningham GR, Ensrud KE, Gill TM, Matsumoto AM, Molitch ME, Nakanishi R, Nezarat N, Matsumoto S, Hou X, Basaria S, Diem SJ, Wang C, Cifelli D, Snyder PJ. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA.* 2017;317:708-716.