

Testosterona:

riesgo potencial de fibrilación auricular

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

<https://doi.org/10.63105/PAM9>

La agencia reguladora de Arabia Saudí ha publicado una alerta relativa a riesgo de posibles casos de fibrilación

auricular durante los tratamientos con medicamentos con testosterona por vía sistémica.

La La agencia reguladora de medicamentos de Arabia Saudí, la *Saudi Food & Drug Authority* (SFDA) ha publicado una señal de seguridad sobre el uso de testosterona y el riesgo potencial de fibrilación auricular (SFDA, 2024).

La testosterona es una terapia de reemplazo para afecciones masculinas asociadas con síntomas de deficiencia o ausencia de testosterona endógena. Durante la administración exógena de andrógenos, la liberación endógena de testosterona se ve impedida a través de la inhibición por retroalimentación de la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis. En dosis altas de andrógenos exógenos, la espermatogénesis también puede suprimirse a través de la inhibición por retroalimentación de la hormona foliculo estimulante (FSH) de la hipófisis (DailyMed, 2018). La fibrilación auricular (FA), es el tipo más común de arritmia cardíaca tratada. Una arritmia se produce cuando el corazón late demasiado lento, demasiado rápido o de forma irregular. Cuando una persona tiene FA, el latido normal en las cámaras superiores del corazón (las dos aurículas) es irregular y la sangre no fluye tan bien como debería desde las aurículas hasta las cámaras inferiores del corazón (los dos ventrículos). La FA puede ocurrir en episodios breves o puede ser una afección permanente (CDC, 2022). El objetivo de la revisión fue evaluar el

riesgo de FA asociado con el uso de testosterona y sugerir recomendaciones regulatorias si fuera necesario.

La SFDA inició esta investigación después de detectar un artículo publicado que vinculaba la fibrilación auricular con la testosterona (Lincoff *et al.*, 2023). El equipo de detección de señales de la SFDA realizó una revisión de señales utilizando la base de datos de su Centro Nacional de Farmacovigilancia y la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), VigiBase, con revisión bibliográfica para recuperar toda la información relacionada con el fin de evaluar la causalidad entre la fibrilación auricular y el uso de testosterona. La búsqueda se realizó en enero de 2024. La búsqueda en la base de datos VigiBase de la OMS arrojó 330 notificaciones de casos globales, mientras que no se encontraron casos locales. Los autores utilizaron VigiLyze, la herramienta de detección de señales para recuperar todos los casos globales notificados en VigiBase.

Los autores también aplicaron los criterios de evaluación de causalidad de la OMS en los casos individuales de seguridad (ICSR, por sus siglas en inglés) con una puntuación de completitud de 0,8 y superior ($n=19$) (WHO, 2013). Entre ellos, 3 casos de fibrilación auricular posiblemente estaban relacionados con la testoste-

rona, 15 no fueron evaluables debido a la falta de información importante y, finalmente, solo un caso se evaluó como improbable.

La desproporcionalidad de la tasa de notificación observada y esperada para el par fármaco/RAM se estimó utilizando el “componente de información” (CI), una herramienta desarrollada por el UMC (*Uppsala Monitoring Centre*) de la OMS, como indicador de desproporcionalidad. Un CI positivo refleja una asociación estadística más alta, mientras que los valores negativos indican una asociación estadística menor. El resultado de CI es 1,6 para esta combinación de fármaco/RAM, lo que refleja una asociación estadística positiva (WHO, 2013).

Además, la fibrilación auricular figura en la sección de RAM notificadas, en la monografía del medicamento canadiense (*Health Canada*, 2018). Por el contrario, en ninguna ficha técnica de los medicamentos autorizados en España figura ningún dato relativo a fibrilación auricular. Los medicamentos en España con testosterona inyectable son: Reandron® 1000 mg/4 ml solución, Testex® 25 mg/1 ml solución, Testex® Prolongatum 100 mg/2 ml solución, Testex® Prolongatum 250 mg/2 ml solución, Testosterona SIT® 1000 mg/4 ml solución.

En estos medicamentos, solamente se describe como uso con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas como insuficiencia cardíaca, o con hipertensión arterial. En la UE, en 2014, el PRAC inició un proceso de arbitraje (*referral*) con los medicamentos con testosterona, que resultó en unas recomendaciones que se resumen así (EMA, 2015):

- Los cambios en la información de los medicamentos con testosterona se basan en una revisión del PRAC de los datos disponibles de ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, datos posteriores a la comercialización y otros datos publicados sobre los riesgos cardiovasculares asociados con la terapia con testosterona.
- Algunos estudios recientes han demostrado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en hombres tratados con testosterona. En particular, se han planteado inquietudes con

respecto a un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, en particular infarto de miocardio, en hombres tratados con testosterona y que tienen una enfermedad cardíaca preexistente (EMA, 2015).

- Sin embargo, otros hallazgos (EMA, 2015) no aportan evidencia de una asociación entre la testosterona y los eventos cardiovasculares, y los datos de un estudio de registro observacional multinacional (RHYME) (Rosen, 2013) que analizó los resultados de salud de la próstata en hombres tratados con testosterona durante más de 2 años también indican eventos cardiovasculares dentro del rango anticipado.
- Se seguirá monitoreando la seguridad cardiovascular de los medicamentos con testosterona y los hallazgos de los estudios en curso se reflejarán en las próximas evaluaciones regulares de beneficio-riesgo cuando estén disponibles.

- Faltan datos relevantes sobre seguridad y eficacia en pacientes con hipogonadismo relacionado con la edad y valores de referencia fisiológicos establecidos en pacientes de edad avanzada, y se necesitan más estudios.

RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La investigación de la SFDA concluyó que la evidencia disponible actual podría respaldar una relación entre la testosterona y la fibrilación auricular. Esta señal necesita más investigación para confirmar el riesgo, sin embargo, los profesionales de la salud deben ser conscientes de esta posible reacción adversa, tal como se advierte en la ficha técnica de Canadá y en el *referral* del PRAC de la EMA.

Referencias

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atrial fibrillation. 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/heartdisease/atrial_fibrillation.htm (consultado 27 de enero de 2025).

DailyMed. Testosterone cypionate injection (no date) U.S. National Library of Medicine. 2018. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d7b57b68-dca6-4df2-b3f2-7017d7b69f17> (consultado 27 de enero de 2025)

European Medicines Agency (EMA). Testosterone-containing medicines – referral. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. CMDh final position. 2015. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/testosterone-containing-medicines> (consultado 30 de enero de 2025)

Health Canada. Depo-Testosterone Product information. 2018. Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition> (consultado 27 de enero de 2025).

Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE K et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2023; 389(2): 107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2215025 (consultado 27 de enero de 2025).

Rosen RC, Wu FC, Behre HM, Roehrborn CG, Schröder FH, Siami FS et al. Registry of Hypogonadism in Men (RHYME): design of a multi-national longitudinal, observational registry of exogenous testosterone use in hypogonadal men. *Aging Male.* 2013; 16(1): 1-7. DOI: 10.3109/13685538.2013.765403 (consultado 30 de enero de 2025).

Saudi Food & Drug Authority (SFDA). Safety Signal of Testosterone and the Risk of Atrial Fibrillation. Safety Alert, 5 March 2024. Disponible en: <https://www.sfda.gov.sa/sites/default/files/2024-03/Testosterone%20and%20the%20Risk%20of%20Atrial%20fibrillation%20-%20Signal%20communication.pdf> (consultado 27 de enero de 2025).

World Health Organization (WHO). WHO-UMC system for standardized case causality assessment. 2013. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment> (consultado 27 de enero de 2025).