



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON HIPOGONADISMO
HIPOGONADOTRÓFICO TRATADOS CON TESTOSTERONA

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
ANDRÉS ISAÍAS RAMÍREZ DE SANTIAGO

TUTORES PRINCIPALES
MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA
MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON HIPOGONADISMO
HIPOGONADOTROFICO TRATADOS CON TESTOSTERONA.**



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI





Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 05 015 034** ante
COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F., SUR

FECHA **02/11/2017**

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO TRATADOS CON TESTOSTERONA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
6-2017-3601-233

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD MEDICINA SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi madre Martha.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Camilo.

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mi compañera de vida Bertha.

Por haberme acompañado en todos los momentos, difíciles y adversos, por su apoyo infinito y su amor.

ÍNDICE

Resumen	6
Hoja de datos	8
Marco teórico	9
Pregunta de investigación	16
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Objetivos	18
Material y métodos	18
Criterios de selección	18
Variables de interés	19
Descripción del estudio	26
Análisis estadístico	26
Factibilidad	26
Aspectos éticos	27
Resultados	28
Discusión	37
Conclusión	38
Bibliografía	39
Anexos	47

RESUMEN

Antecedentes: La disminución de la testosterona asociada al envejecimiento y su sustitución hormonal de forma exógena ha sido de gran controversia durante las últimas décadas. Esto debido a que no existe suficiente evidencia sobre el riesgo/beneficio de la suplementación con testosterona y los riesgos de enfermedad de cardiovascular. En el caso del hipogonadismo hipogonadotrófico en pacientes jóvenes la sustitución con testosterona evita la pérdida de masa ósea y mantiene la función sexual semejando un envejecimiento normal. El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico se realiza bajo la sospecha clínica, la disminución de las concentraciones séricas de testosterona, así como la disminución de los niveles de las hormonas gonadotróficas (luteinizante y folículo estimulante). Se ha documentado en diversos estudios que los hombres con hipogonadismo no reemplazados con testosterona tienen aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, por lo que es importante el reemplazo correcto y en tiempo de esta deficiencia hormonal.

Objetivo del estudio: Conocer las características metabólicas y el riesgo cardiovascular en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico antes y después de la testosterona.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo analítico con pacientes menores de 65 años de edad operados de adenoma de hipófisis no funcional con hipogonadismo hipogonadotrófico a quienes se les reemplazo mensualmente con enanato de testosterona 250 mg. Se les realizó una química sanguínea completa y se les aplicaron las escalas de riesgo cardiovascular más frecuentemente utilizadas (Framingham, Score, Globo risk) antes y después de la administración con testosterona. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acordes a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilks. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de T-pareada o Wilcoxon sum Rank test de acuerdo a la distribución de las variables. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 15.0.

Resultados: Se incluyeron en el estudio a 55 pacientes. La edad al inicio de la testosterona fue de 58.6 ± 10.7 años, la media de la talla fue 1.67 ± 0.05 metros; la mediana para el peso fue de 80 kg (RIC, 72-85). No se encontraron diferencias estadísticas en las cifras de presión arterial, glucosa y proporción de diabetes durante el seguimiento. Pero si un aumento significativo en el ácido úrico 5.63 ± 1.2 mg/dL vs 6.7 ± 1.4 mg/dL, $p=0.001$ y la hemoglobina glucosilada $5.7 \pm 0.77\%$ vs $6.15 \pm 1.4\%$, $p=0.001$.

Acorde a la escala de Framingham previo a la terapia sustitutiva con testosterona de 5.6% (RIC, 2.7-10) y posterior al tratamiento 10.6% (RIC, 4.8-14.5), $p= 0.001$. Con respecto al riesgo por SCORE se obtuvo un puntaje de 4% (2-7) vs 6% (3-8) a 10 años antes y después del uso de la testosterona. Utilizando la puntuación Globorisk para determinar el riesgo cardiovascular en nuestra población de estudio. Los pacientes se estratificaron en tres grupos semejantes a los realizados en la publicación original donde se validó la escala en la población mexicana, quedando de la siguiente manera: 1) pacientes con un riesgo inferior al 3%; 2) pacientes con riesgo entre 3-10% y; 3) pacientes con riesgo superior al 10%. Antes del tratamiento 20% estaban en el grupo de riesgo de <3%, 56% entre 3-10% y 24% en el grupo de >10%. Posterior al reemplazo con testosterona la proporción fue del 5, 46, 49% respectivamente. Debido a estas observaciones significativas se buscó saber de forma intencionada si la edad al momento del diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrófico e inicio de la sustitución hormonal correspondiente estaba asociada al aumento del RCV observado, encontrando que, todos los pacientes menores de 45 años se encontraban con un puntaje menor a 10 puntos manteniéndose debajo de este puntaje durante todo el seguimiento, sin embargo pasando significativamente del grupo de menos de 3 puntos al grupo de entre 3-10. Sin embargo, casi un tercio de los pacientes (27%) mayores de 45 años se encontraban con un puntaje mayor de 10 puntos, doblando la proporción (56%) de estos al final del seguimiento. Lo que es alarmante debido a que tienen una alta probabilidad de un evento cardiovascular

Conclusión: El reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico debe ser contemplado como parte integral de la sustitución hormonal necesaria en pacientes con hipopituitarismo. Sin embargo, se debe de mantener un manejo integral de las enfermedades metabólicas, ya que los pacientes mayores de 45 años, pudieran tener predisposición para un aumento del riesgo cardiovascular. Se necesita realizar un mayor número de estudios prospectivos y controlados para poder definir si este aumento del riesgo está directamente relacionado a la aplicación de la testosterona o depende de la presencia de otros factores metabólicos.

HOJA DE DATOS

Presentada por el alumno:

Dr. Andrés Isaías Ramírez De Santiago

Medicina Interna

Matrícula: 98388369

Matrícula UNAM: 515215360

Correo: hecateodeefeso@hotmail.com teléfono: 3221272575

Investigador principal:

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Matrícula 99379784

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: gvargas_ortega@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551

Investigador asociado:

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Matrícula 99375194

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: baldogonzal@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551

Datos de la tesis:

Título: riesgo cardiovascular en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico tratados con testosterona.

Número de páginas: 54

Año: 2019

Número de registro: 17 CI 09 015 034

MARCO TEÓRICO

El control de la función reproductiva requiere una regulación precisa, cuantitativa y temporal del eje hipotálamo-hipófisis- gonadal. Dentro del hipotálamo, ciertos núcleos liberan hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) con un patrón pulsátil.¹ La GnRh es un decapeptido sintetizado por las células peptidérgicas hipotalámicas de la eminencia media, cuya secreción se halla bajo un fuerte control neuronal.² La secreción de GnRh es pulsátil, siendo dichos pulsos infrecuentes e irregulares, altamente controlados por la retroalimentación de las gonadotropinas.³ Actúa sobre una población de células gonadotropas de la adenohipófisis, las cuales liberan gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH).⁴ La liberación pulsátil rápida de la GnRh estimula a la LH, mientras que la lenta favorece la secreción de la FSH.⁵

El testículo posee dos funciones básicas: endócrina (producción de hormonas) y exócrina (producción de espermatozoides). El 85-90% del interior del volumen testicular está constituido por túbulos seminíferos y su epitelio germinal, lugar de producción de los espermatozoides⁶ (de 10 a 20 millones de gametos al día), y tan sólo el 10-15% está ocupado por el intersticio, donde se produce la testosterona⁷.

La función exocrina es controlada y estimulada por la FSH hipofisaria, que al actuar sobre los receptores específicos de las células de Sertoli, localizados en los túbulos seminíferos, dará lugar al proceso de producción de espermatozoides (espermatogénesis)⁸. Debido a la estimulación de la adenohipófisis (FSH), y por diferentes factores hormonales, esta función se desarrolla durante la vida sexual activa y hasta pasados los 80 años¹⁰. La espermatogénesis comprende una serie de fenómenos mediante los cuales las espermatogonias se transforman en espermatozoides⁹. Se calcula que este proceso dura, aproximadamente, de 65 a 70 días. Los espermatozoides, formados en los túbulos seminíferos, maduran y adquieren la capacidad para fecundar en su recorrido por el testículo y el epidídimo. La testosterona también es necesaria para el proceso de la espermatogénesis. Las células de Sertoli sintetizan una proteína fijadora de andrógenos que es necesaria para mantener una concentración adecuada de testosterona en el epitelio seminífero¹¹.

La proteína ligadora de andrógenos se segrega a la luz de los túbulos y transporta la testosterona necesaria para mantener una función normal del epitelio que reviste los túbulos eferentes y el epidídimo; así, se puede completar el proceso de la espermatogénesis¹².

El mecanismo de control de los niveles de FSH es más controvertido que el de la LH¹³. Pero sabemos que, en los casos de anorquia y tras la castración, se induce un aumento llamativo de la FSH, al no producirse la retroalimentación negativa de las secreciones testiculares¹⁴. Un factor importante que actúa sobre la hipófisis frenando la producción de FSH es la hormona llamada inhibina, producida por las células de Sertoli. En presencia de una dotación de células espermatogénicas en el epitelio

seminífero, la inhibina se va liberando de modo continuo y actúa sobre la hipófisis para frenar o suprimir la producción de FSH¹⁵. Se han aislado dos formas de inhibina, la A y la B; esta última parece ejercer un mayor freno sobre la secreción de FSH.

También se conoce que la propia testosterona y el estradiol son capaces de reducir los niveles séricos de la FSH¹⁶. La LH hipofisaria estimula la producción de testosterona por las células de Leydig situadas en el intersticio testicular, y mediante la fijación a receptores específicos existentes en la membrana de dicha célula. La liberación de LH es un proceso discontinuo y ocurre, fundamentalmente, durante la noche y de forma pulsátil¹⁷, a intervalos de unos 90 minutos. Se corresponde con la secreción pulsátil de GnRH. Los niveles disponibles de esta hormona determinarán la cantidad de secreción de testosterona¹⁸. Pero a su vez, los niveles de testosterona ejercen un efecto recíproco inhibiendo la producción de LH en la hipófisis mediante diversos mecanismos. Pero también, a la inversa, una concentración baja de testosterona permite al hipotálamo aumentar la secreción de GnRH, y ésta estimular la liberación de FSH y LH y, con ello, aumentar la testosterona. Además, el testículo es capaz de metabolizar la testosterona a estradiol mediante las enzimas aromatizantes presentes en los túbulos y el intersticio. El estradiol, en concentraciones fisiológicas, también disminuye la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH¹⁹.

El correcto funcionamiento de los testículos es importante para la virilización, la fuerza física, el comportamiento y la reproducción.²⁰ La testosterona es el principal andrógeno y se produce en las células de Leydig y con ésta se mantiene un fenotipo virilizado²¹; la espermatogénesis se lleva a cabo en los túbulos seminíferos. El término de hipogonadismo masculino hace referencia a la pérdida de alguna de estas dos funciones o de ambas, habiendo muchos factores etiológicos²².

El eje gonadal está regulado por la adenohipófisis en conjunto con las neuronas hipotalámicas, siendo éstas últimas las que secretan la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) en pulsos cada 60-90 minutos, lo cual a su vez estimula la liberación pulsátil de las hormonas gonadotrofinas (LH y FSH) al torrente sanguíneo. La LH estimula a las células de Leydig para la producción de testosterona y la FSH, en conjunto con la testosterona testicular, actúa en las células de Sertoli y en los túbulos seminíferos para estimular la espermatogénesis⁴. Se producen al día entre 3-10 mg de testosterona testicular, siendo el pico máximo de secreción durante la mañana³. La testosterona actúa directamente a través del receptor de andrógenos mediante dos metabolitos activos; el primer metabolito es la dihidrotestosterona (DHT), producto de la biotransformación por la enzima 5- α reductasa; el segundo metabolito, es el estradiol (E2), producto de la biotransformación por la enzima aromatasa. Tanto la DHT como el E2 funcionan como reguladores negativos a nivel hipotalámico ó hipofisario para suprimir la secreción de gonadotropinas⁵.

El hipogonadismo masculino es un síndrome clínico que se caracteriza por la disrupción del eje hipotalámico-hipófisis-gonadal en algún nivel de éste. En el caso de que se trate de la forma primaria los testículos son los afectados, las concentraciones de testosterona están sustancialmente bajas en suero, la espermatogénesis está disminuida y las concentraciones de gonadotrofinas están elevadas.

El hipogonadismo secundario está caracterizado por bajas concentraciones de testosterona en suero, espermatogénesis reducida y bajas o normales concentraciones de gonadotrofinas en suero, éste también se le llama hipogonadismo hipogonadotrófico.¹⁷ Ambas formas se dan debido a varios desórdenes congénitos o adquiridos. En el caso del hipogonadismo hipogonadotrófico se afectan a un grado similar tanto producción de testosterona y espermatogénesis. En el caso del hipogonadismo primario, la fertilidad no se puede recuperar aún con reposición de testosterona debido a daño en túbulos seminíferos, no así en el caso del hipogonadismo hipogonadotrófico en el que sí se puede recuperar con la administración de terapia pulsátil de GnRH en paciente con una adenohipófisis intacta y con terapia con gonadotrofinas⁸.

En la evaluación del hipogonadismo hipogonadotrófico, se deben descartar trastornos de hiperprolactinemia, hipercortisolismo, adenoma pituitario y enfermedades infiltrativas.

Causas de hipogonadismo hipogonadotrófico:

- Deficiencia aislada congénita de gonadotrofinas: puede deberse a deficiencia aislada de GnRH, mientras los ejes restantes se mantienen intactos. Aquí entra el síndrome de Kallmann, el cual se caracteriza por presentar anosmia ó hiposmia; es la causa más común (aproximadamente 60% de los casos). Los pacientes se pueden presentar con paladar hendido, ceguera al color rojo-verde y sinquinesia.²³
- Hiperprolactinemia: conlleva a un hipogonadismo hipogonadotrófico por supresión de la síntesis y secreción de GnRH. A no ser que los gonadotropos estén dañados por un efecto de masa a causa de un macroadenoma pituitario, el eje gonadal generalmente se recuperará luego de la normalización de las concentraciones de prolactina.²³
- Medicamentos: los glucocorticoides en dosis suprafisiológicas conllevan a la deficiencia de andrógenos por inhibición de la síntesis de GnRH. Prednisona en dosis diarias de 15 mg ó más pueden suprimir las concentraciones de testosterona dentro de 3 días, con la magnitud de suprimir directamente según la dosis del glucocorticoide²⁴. Analgésicos opioides además suprimen la síntesis de GnRH y concentraciones de testosterona, con declinación ocasional como en los pacientes con castración lo que conduce a reducir la calidad de vida y de pérdida

ósea, éstos son en mayoría los que son agonistas del receptor mu-opioide y antagonistas del receptor de opioide Kappa, tales como metadona, morfina o buprenorfina, en el último caso.

- Daño hipofisiario: tumores, radiación, enfermedades infiltrativas como la hemocromatosis, apoplejía hipofisiaria, cirugía, trauma encefálico y hemorragia subaracnoidea pueden resultar en deficiencia de gonadotrofinas.¹³
- Enfermedad crítica: el hipogonadismo hipogonadotrófico puede verse en hombres con alguna enfermedad aguda, pero es generalmente transitorio; las concentraciones de testosterona en suero son inversamente relacionadas a la severidad de la enfermedad y algunas veces pueden descender a niveles vistos en pacientes castrados. Lo anterior descrito puede verse debido a reducida síntesis y secreción de GnRH, hipercortisolínemia, hiperestrogenemia o restricción calórica severa³⁰.
- Idiopática: aún no se ha determinado la etiología ni el mecanismo fisiopatológico, sin embargo, se ha propuesto un decremento en la actividad del generador de pulso de la GnRh.

El diagnóstico de hipogonadismo está basado en el análisis de signos y síntomas y con la detección de bajas concentraciones de testosterona en suero en la mañana en al menos 2 ocasiones²⁵; sin embargo, este diagnóstico no se debe buscar durante una enfermedad aguda. Deben descartarse enfermedades sistémicas, desórdenes de la alimentación, uso de drogas, ejercicio excesivo, uso de analgésicos opioides, glucocorticoides y ketoconazol.

Signos y síntomas del hipogonadismo

Estos varían en función de la edad de inicio, de la severidad de la deficiencia de testosterona, la sensibilidad de andrógenos del individuo y de uso previo de terapia de remplazo con testosterona²⁹. Enfocándonos a pacientes post púberes, suele haber decremento de la libido, disminución de erecciones espontáneas, disminución del volumen testicular, ginecomastia, disminución de la masa ósea, pérdida de altura o fractura con traumas mínimos, disminución del vello axilar o púbico, galactorrea, disminución de la masa muscular, disminución de la energía y de la motivación¹⁵.

Diagnóstico bioquímico.

La testosterona se secreta de acuerdo a un ritmo circadiano, con un pico en la mañana aproximadamente a las nueve horas el cual puede estar mermado en algunos hombres.²⁸ Las concentraciones de testosterona en suero deberían medirse en la mañana porque siempre estarán

normales en pacientes sanos y porque en las noches estarían debajo del límite bajo de la normalidad²⁷.

De la testosterona total un 58% está ligado a la albúmina, 40% unida a la globulina ligadora de hormonas sexuales y el resto, 0.5-2%, circula en forma libre, la cual es la fracción tomada como biológicamente activa. El término testosterona biodisponible se refiere a la testosterona libre más la unida a la albúmina¹⁹. Debido a la unión de la testosterona con algunas proteínas, las concentraciones de ésta se pueden alterar en algunas condiciones; por ejemplo, se puede incrementar en el caso del hipertiroidismo, hiperestrogenemia, hepatopatías, infección por VIH o uso de anticonvulsivos; se puede disminuir en el caso de pacientes obesos, diabetes, resistencia a la insulina, hipotiroidismo, exceso de hormona del crecimiento, glucocorticoides, síndrome nefrótico o uso de progestágenos. El método de elección para la medición de la testosterona total es la espectrometría de masa²⁶.

HIPOGONADISMO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular (ECV) se define como el conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Se puede clasificar en hipertensión arterial sistémica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y miocardiopatías, entre otras; estas enfermedades están influenciadas en gran parte por el perfil lipídico de cada paciente. A decir de la ESC en su guía del 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, la prevención de la enfermedad cardiovascular se define como un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a una persona con el fin de eliminar o minimizar el impacto de las enfermedades cardiovasculares y las discapacidades asociadas³¹.

La prevención es eficaz: la eliminación de conductas de riesgo para la salud hace posible evitar al menos un 80% de las ECV y hasta un 40% de los cánceres^{32,33}. Todas las guías actuales sobre prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica recomiendan la evaluación del riesgo de ECV total, ya que la aterosclerosis suele ser el resultado de un conjunto de factores de riesgo. La prevención de la enfermedad cardiovascular en una persona debe adaptarse a su riesgo cardiovascular total: cuanto mayor es el riesgo, más intensamente debe aplicarse la estrategia, para lo cual existen múltiples modelos predictivos de ello, por mencionar algunos, Framingham, Euroscore, Globorisk, los cuales otorgarían un porcentaje de riesgo con una estimación a 10 años, considerando múltiples variables, como el género, la edad, el panel lipídico, las cifras tensionales y las de glucosa, para a la postre clasificar a estos pacientes en categorías de riesgo y en base a esto determinar la intensidad del tratamiento³⁴.

Con respecto al riesgo cardiovascular específicamente hablando de los pacientes hombres a los que se les ha realizado reposición con testosterona se debe hacer mención que en el tejido vascular,

tanto las células musculares lisas vasculares como las endoteliales, contienen receptores androgénicos, por lo que la testosterona tiene un efecto directo en el sistema cardiovascular³⁵, de hecho al respecto hay más estudios en los que se menciona que la testosterona exógena podría condicionar una menor expectativa de vida en los hombres, debido a un aumento en la incidencia de las enfermedades de índole cardiovascular y por ende impactar en cuestiones de mortalidad³⁶⁻³⁹. No obstante, el mantener niveles normales de testosterona en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico ha demostrado la mejora de varios parámetros que reducirían el riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como el incremento de la masa magra, las disminuciones de la grasa visceral, disminución del colesterol total y un mejor control de los niveles de glucemia⁴⁰.

Por lo mencionado en el párrafo anterior, la relación entre la testosterona y el aumento de la mortalidad ha sido un concepto basado en algunas evidencias, desde el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en hombres con menores niveles de testosterona y en los cambios metabólicos con el reemplazo de la misma. Sin embargo, la relación es variable tanto en su existencia como en la fuerza e intensidad de la asociación, al respecto se tiene el conocimiento de algunos estudios, destacan dos estudios, los cuales fueron de cohorte, son el Massachusetts Male Aging Study (MMAS) y el estudio Rancho San Bernardo; el primero siguió a 1686 hombres durante 15 años y encontró una relación entre la dihidrotestosterona y la globulina transportadora de hormonas sexuales con la mortalidad por cardiopatía isquémica mientras que la concentración de testosterona libre se asoció con un aumento en la mortalidad respiratoria. En el análisis multivariado encontraron que niveles altos de testosterona libre y bajos de dihidrotestosterona se relacionaron con mortalidad por cardiopatía isquémica, aunque estas diferencias no resultaron sólidas. El nivel de testosterona total no tuvo relación con mayor mortalidad⁴¹. En el estudio de Rancho San Bernardo que siguió a 794 hombres por hasta 20 años (promedio 11.8) y se encontró que aquellos hombres con niveles en los cuartiles más bajos de testosterona total y biodisponible tuvieron una mayor probabilidad de morir: Odds ratio: 1.40 (1.14- 1.71), que aquellos con cifras en los cuartiles más altos, independientemente de otros factores como edad, obesidad, estilo de vida, síndrome metabólico, diabetes y presencia de enfermedad cardiovascular⁴². Hay un tercer estudio que también aporta información al respecto, se trata del estudio EPIC-Norfolk, el cual reportó los resultados de 11606 hombres entre 40 y 79 años, que fueron seguidos entre 6 y 10 años, encontrándose una relación inversamente proporcional entre los niveles de testosterona y mortalidad general⁴³. No solo se cuenta con estudios de cohortes, también se han hecho otro tipo de estudios observacionales que han demostrado asociación entre niveles bajos de testosterona y factores de riesgo cardiovascular como obesidad abdominal⁴⁴⁻⁴⁵, síndrome metabólico^{46,47}, diabetes mellitus tipo 2^{48,49}, aumento de biomarcadores inflamatorios^{50,51} y dislipidemia^{52,53} que potencialmente podrían estar asociados con mayor riesgo de mortalidad prematura, describiendo el mayor riesgo de tener aterosclerosis aórtica^{54,55} y enfermedad coronaria⁵⁶ y mayor mortalidad por eventos vasculares cerebrales⁵⁷ en pacientes con niveles bajos

de testosterona independientemente de otros factores de riesgo como niveles de colesterol o lipoproteínas, diabetes mellitus, tabaquismo o ingesta de alcohol, por lo que han concluido que la deficiencia de testosterona parece ejercer un doble mecanismo para incrementar el riesgo cardiovascular: un efecto directo en la salud vascular y un efecto indirecto a través del desarrollo de síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular.

En una revisión sistemática, Araujo compiló los resultados de 12 estudios observacionales acerca de la asociación entre niveles de testosterona y mortalidad global y cardiovascular que incluyeron 11.614 sujetos y 11.831 respectivamente, siendo el seguimiento promedio por 9.7 años y encontrándose que la reducción de testosterona se asociaba con un incremento del 35 y 25% de riesgo de mortalidad global y cardiovascular respectivamente. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y la mínima significancia estadística en mortalidad cardiovascular limitan estas conclusiones⁵⁸.

Un metanálisis incluyó 70 estudios, tanto transversales como longitudinales y de intervención. En los transversales se encontró que aquellos pacientes con cualquier enfermedad cardiovascular tenían consistentemente menores niveles de testosterona total en comparación con los sujetos sanos. Esta asociación permaneció cuando se hizo un análisis de regresión logística ajustado para IMC, diabetes e hipertensión. No hubo relación con los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales y de dehidroepiandrosterona. De manera relevante se encontró también una relación entre mayores niveles de estradiol y riesgo cardiovascular. En los estudios longitudinales los niveles basales menores de testosterona total se asociaron con mayor mortalidad global y cardiovascular³⁹.

Entonces, el hipogonadismo hipogonadotrófico está asociado claramente con obesidad central, dislipidemia, síndrome metabólico, hipertensión arterial y diabetes en varones adultos⁵⁹⁻⁶². Además el déficit de testosterona aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, así como la mortalidad global y cardiovascular^{41,63,64}. De hecho, se ha demostrado que el reemplazo hormonal en hombres con niveles bajos de testosterona total y/o libre, pueden actuar positivamente en los siguientes aspectos:

- Inflamación: reduce los niveles de proteína C reactiva y citoquinas inflamatorias como el TNF-alfa y IL-beta, con conocido papel en la formación de la placa de ateroma⁶⁶⁻⁶⁷.
- Lípidos: mantiene niveles estables o ligeramente más bajos de colesterol total y LDL además de no interferir o aumentar ligeramente los niveles de HDL^{68,69}.
- Sensibilidad a la insulina: mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles plasmáticos⁷⁰⁻⁷³.
- Composición corporal: reduce la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal (IMC), aumenta la masa corporal magra y la fuerza muscular⁷⁴⁻⁷⁶.

- Función cardiopulmonar: mejora el pico máximo de consumo de oxígeno, la clase funcional y la aptitud física durante la prueba de marcha de 6 minutos⁷⁷⁻⁷⁹.
- Sensibilidad barorrepleja: mejora significativamente la sensibilidad de los barorreceptores en hombres con insuficiencia cardíaca⁸⁰.
- Rigidez arterial: La rigidez arterial ocurre naturalmente con el envejecimiento y es un factor de riesgo cardiovascular conocido. En un estudio se demostró mejoría de la rigidez arterial con la suplementación con dehidroepiandrosterona (DHEA)⁸¹.
- Enfermedad arterial coronaria: mejoría en el umbral de la angina de pecho y potencialmente el riesgo de infarto agudo de miocardio⁸² y mortalidad asociada en pacientes con coronariopatías.

Estos cambios pueden también contribuir a la mejora de la calidad de vida, que también fue observado⁸³. La terapia de reemplazo con testosterona demostró ser beneficiosa y segura en general^{84,85}, incluso en pacientes cardiopatas, es decir, con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, con incremento del tiempo de esfuerzo y para tener una depresión del segmento ST^{5,59}. Sin embargo en un pequeño estudio aleatorizado controlado con placebo en ancianos con limitación de la movilidad se encontró un aumento de eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento activo⁵¹.

Al final, se concluye que existen discrepancias entre distintos estudios realizados probablemente debido a las diferencias de las poblaciones que incluyeron y métodos utilizados para la evaluación de los mismos. Por un lado, se habla de una reducción de hasta el 39% en la mortalidad en los pacientes a los cuales se les repuso testosterona comparados con los que no recibieron manejo de reposición, así como menor incidencia de cardiopatía; en el otro lado no se tiene conocimiento sobre los riesgos a largo plazo de la reposición hormonal con testosterona por lo que existe la posibilidad de que puede ser perjudicial⁸⁶.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es el riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico antes y después del reemplazo con testosterona?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipogonadismo hipogonadotrófico es consecuencia de alguna patología hipotálamo-hipofisario que da como resultado una ausencia de la secreción de LH y FSH. Esto deriva en baja concentraciones de testosterona y ausencia de espermatogénesis.

La disminución de la testosterona asociada al envejecimiento y su sustitución hormonal de forma exógena ha sido de gran controversia durante las últimas décadas. Esto debido a que no existe suficiente evidencia sobre el riesgo/beneficio de la suplementación con testosterona y los riesgos de presentar enfermedad de cardiovascular. En el caso del hipogonadismo hipogonadotrófico sobre todo en pacientes jóvenes se debe iniciar el reemplazo con testosterona para evitar la pérdida de masa ósea y mantener la función sexual semejando un envejecimiento normal.

Con respecto al riesgo cardiovascular específicamente hablando de los pacientes hombres a los que se les ha realizado reposición con testosterona se debe hacer mención que en el tejido vascular, tanto las células musculares lisas vasculares como las endoteliales, contienen receptores androgénicos, por lo que la testosterona tiene un efecto directo en el sistema cardiovascular, de hecho al respecto hay estudios en los que se menciona que la testosterona exógena podría condicionar una menor expectativa de vida en los hombres, debido a un aumento en la incidencia de las enfermedades de índole cardiovascular y por ende impactar en cuestiones de mortalidad. No obstante, el mantener niveles normales de testosterona en hombres jóvenes con hipogonadismo hipogonadotrófico ha demostrado que mejora varios parámetros que reducirían el riesgo de enfermedades cardiovasculares; tales como el incremento de la masa magra, la disminución de la grasa visceral, la disminución del colesterol total y un mejor control de los niveles de glucemia.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI", se cuentan con más de 200 pacientes que han sido diagnosticados con hipogonadismo hipogonadotrófico debido al antecedente de una cirugía en la región selar debido a la presencia de un macroadenoma hipofisiario. Una gran parte de estos pacientes cursan con una o más deficiencias hormonales por lo que ameritan la sustitución de las mismas de forma específica, es el caso del hipogonadismo hipogonadotrófico el cual es suplementado con enantato de testosterona.

Es bien sabido que el hipogonadismo en pacientes jóvenes impacta directamente en la salud ósea, impidiendo que alcancen su pico de masa ósea ideal o que tengan riesgo de osteoporosis, además de influir en las enfermedades cardio-metabólicas, ya que se encuentran en riesgo de desarrollar aumento de la grasa visceral y alteraciones en el perfil de lípidos, así como aumento de la glucosa.

Debido a que somos un centro de concentración de tercer nivel, llevamos la vigilancia, control y seguimiento de los pacientes con este diagnóstico, a los cuales iniciamos tratamiento sustitutivo con testosterona por lo que también es necesario establecer el riesgo cardiovascular antes y después del tratamiento con testosterona y así poder tomar las medidas preventivas necesarias para cada caso específico.

OBJETIVO PRIMARIO

1. Determinar el riesgo cardiovascular que tienen los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico tratados con testosterona antes y después de 12 meses de la sustitución hormonal con enantato de testosterona.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar y comparar el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico antes y después del reemplazo hormonal a través de la escala de Framingham.
2. Determinar y comparar el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico antes y después del reemplazo hormonal a través de la escala de Euroscore
3. Determinar y comparar el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico antes y después del reemplazo hormonal a través de la escala de Globorisk.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio observacional, transversal, analítico en dos tiempos.

Universo de trabajo. Servicios de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco: Pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico tratados con testosterona.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de los pacientes que acudan a la consulta externa de endocrinología con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico mayores de 18 años tratados con enantato de testosterona, solución inyectable 250 mg cada 21 días.
2. Que cuenten con un estudio hormonal hipofisario completo al diagnóstico, donde se corroboró que se trata de un hipogonadismo hipogonadotrófico; testosterona total <300 ng/dL con gonadotropinas bajas o inapropiadamente normales.
3. Que tengan al menos 12 meses consecutivos de tratamiento con testosterona.
4. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con hipogonadismo no hipogonadotrófico.
2. Pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico debido a otros tumores selares no adenomatosos, como por ej. Craneofaringioma, disgerminomas, astrocitomas, meningiomas.
3. Pacientes con antecedente de radiación en el área hipotálamo-hipofisaria durante la infancia.
4. Pacientes con antígeno prostático mayor de 3.5 ng/mL al inicio del tratamiento.
5. Pacientes con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (sobre todo TGO o TGP fuera del rango de normalidad).
6. Pacientes con tabaquismo intenso.
7. Pacientes con poliglobulia (con hematocrito >50 mg/dL).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que durante la administración de la testosterona presenten un efecto secundario que impida continuar con la administración del remplazo hormonal como: poliglobulia (hematocrito >50 mg/dL) , elevación de transaminasas, elevación del antígeno prostático en más de 1.4 ng/mL con respecto al basal.
2. Pacientes que retiren su consentimiento de participar en el estudio.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Edad:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: años.
- Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Definición operacional: número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrófico.

Género:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente.

Metabolismo de la glucosa

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada, intolerancia a la glucosa, normal.
- Definición conceptual: estado del metabolismo de la glucosa, definido por la presencia o ausencia de diabetes mellitus o de estados con incremento del riesgo para diabetes mellitus.
- Definición operacional: se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicados en el 2003 para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada e intolerancia a la glucosa.

	Glucemia en ayuno	Glucemia 2 horas CTOG*	Glucemia al azar
Diabetes mellitus	≥126mg/dl	≥200mg/dl	≥200mg/dl**
Categorías de incremento del riesgo para diabetes			
Glucemia en ayuno alterada	100-125mg/dl		
Intolerancia a la glucosa		140-199mg/dl	

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación aguda, el diagnóstico de diabetes mellitus debe confirmarse repitiendo la prueba en un día diferente.

* CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa

**En presencia de síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de diagnóstico para alguna de estas categorías se consideraron con metabolismo de la glucosa normal.

Tabaquismo:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.

- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: consumo de tabaco.
- Definición operacional: consumo de al menos un cigarrillo en el último mes, determinado al momento del diagnóstico de HH.

Presión arterial sistólica:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: milímetros de mercurio (mmHg).
- Definición conceptual: presión arterial sistémica máxima medida durante la sístole cardiaca. En clínica se mide habitualmente en una arteria periférica. Se define como hipertensión arterial el antecedente de más de una determinación de presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg acompañada por presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg.
- Definición operacional: valor de presión arterial sistólica al momento del diagnóstico de acromegalia, medida con un esfigmomanómetro por método auscultatorio en cualquiera de las dos arterias braquiales.

Uso de antihipertensivos:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí o no.
- Definición conceptual: consumo de medicamentos para el control de la presión arterial.
- Definición operacional: uso al momento del diagnóstico de HH de uno o más fármacos antihipertensivos.

Colesterol total:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: el colesterol es un hidrocarburo formado por cuatro anillos y una cadena lateral de ocho carbonos. Es uno de los componentes más importantes de las membranas celulares y un precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis dentro del organismo (hígado, piel, glándulas suprarrenales, gónadas, cerebro, intestino). En la circulación, dos terceras partes del colesterol total se encuentran en forma esterificada y se une a apolipoproteínas para formar partículas lipoproteicas, que facilitan su difusión a través del torrente circulatorio. Los

trastornos del metabolismo del colesterol se asocian generalmente con aumento del riesgo cardiovascular.

- Definición operacional: concentración de colesterol en suero al momento del diagnóstico del HH. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Cholesterol CHOD-PAP* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*.

Colesterol HDL:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: las HDL son partículas de pequeño tamaño que flotan a densidades entre 1.063 y 1.21g/ml. Contienen aproximadamente 50% de lípidos (25% de fosfolípidos, 15% de ésteres de colesterol, 5% de colesterol libre y 5% de triglicéridos) y 50% de proteínas. Sus apolipoproteínas principales son apo-AI (65%), apo-AII (25%) y cantidades menores de apo-CI, apo-CII, apo-CIII y apo-E. Presentan movilidad electroforética α . Son las principales partículas implicadas en el transporte reverso del colesterol, por lo que se les considera antiaterogénicas (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol HDL en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas HDL-C plus 3rd generation* de *Roche Diagnostics®* ® en un analizador *Roche/Hitachi®*.

Colesterol LDL:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: las LDL son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol: alrededor del 70% del colesterol plasmático se encuentra en las LDL. Están compuestas por aproximadamente 75% de lípidos (35% de ésteres de colesterol, 10% de colesterol libre, 10% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos) y 25% de proteínas. Apo-B100 es su apolipoproteína principal, con pequeñas cantidades de Apo-E. Presentan movilidad electroforética β . Son partículas de colesterol importantes para la producción de aterosclerosis.
- Definición operacional: concentración de colesterol LDL en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta concentración se calcula en el laboratorio de nuestro hospital utilizando la fórmula de Friedewald: $\text{colesterol LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{colesterol VLDL} - (\text{triglicéridos}/5)$. Esta fórmula se basa en la estimación de que el colesterol LDL corresponde

a 20% de la concentración de triglicéridos y es confiable sólo si el nivel de triglicéridos es igual o menor a 400mg/dl.

Triglicéridos:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: los triglicéridos están formados por tres moléculas de ácidos grasos esterificadas en una molécula de glicerol. Funcionan como un almacén de ácidos grasos, formando grandes depósitos de lípidos en el tejido adiposo. Cuando son hidrolizados en los tejidos, se liberan moléculas de ácidos grasos libres que se utilizan como fuente de energía.
- Definición operacional: concentración de triglicéridos en suero al momento del diagnóstico del HH. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Triglycerides GPO-PAP®* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*.

Hipercolesterolemia:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol total.
- Definición operacional: colesterol total ≥ 200 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Colesterol LDL elevado:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol LDL.
- Definición operacional: colesterol LDL > 130 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Hipoalfalipoproteinemia:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: disminución concentración sérica de colesterol HDL.
- Definición operacional: colesterol HDL < 40 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Hipertrigliceridemia:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de triglicéridos.
- Definición operacional: triglicéridos ≥ 150 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Hiposomatotropismo:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual:

Riesgo de enfermedad coronaria a diez años:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: porcentaje (%).
- Definición conceptual: probabilidad de que un paciente presente enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable, angina inestable) a diez años, medida a través de un algoritmo de predicción que toma en cuenta múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, manejándolos como variables categóricas. El resultado permite predecir el riesgo multivariado de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes que aún no presentan enfermedad coronaria abierta, lo cual es útil para diseñar estrategias de prevención.
- Definición operacional: puntaje obtenido por la escala de Framingham, SCORE y Globo Risk al momento del diagnóstico de HH y al final del tratamiento con testosterona.

Enfermedad coronaria:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: enfermedad caracterizada por disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias en forma aguda o crónica, que se manifiesta por datos clínicos derivados de la isquemia del miocardio.
- Definición operacional: antecedente documentado en el expediente clínico del paciente de haber presentado infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable o angina inestable. Estos diagnósticos deberán haber sido establecidos con base en

datos clínicos de isquemia miocárdica, electrocardiograma y enzimas cardíacas, o bien, por prueba de esfuerzo y/o ecocardiograma.

Categoría de riesgo de enfermedad coronaria:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: bajo, intermedio o alto.
- Definición conceptual: estratificación de los pacientes que cuentan con riesgo de enfermedad coronaria similar entre ellos, agrupados de acuerdo con la magnitud de dicho riesgo en las categorías definidas por el NCEP-ATPIII.
- Definición operacional: de acuerdo con el puntaje obtenido en la escala de riesgo de enfermedad coronaria de Framingham/ATPIII, se consideran con riesgo bajo los pacientes con menos de 10 puntos, con riesgo intermedio los pacientes con 10 a 20 puntos y con riesgo alto los pacientes con más de 20 puntos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captaron los pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI operados de un macroadenoma de hipófisis no funcional que durante la primera visita posquirúrgica se encontraron con concentraciones séricas menores a 300 mg/dL de testosterona total. Una vez verificada la presencia de hipogonadismo hipogonadotrófico se inició el reemplazo hormonal con enantato de testosterona solución inyectable de 250 mg, la cual se aplicó de forma intramuscular profunda cada 21 días. Durante la visita de inicio se llenó la hoja correspondiente de datos donde se incluyeron las variables de estudio y se realizó la antropometría correspondiente. Se le dio una cita cada tres meses durante 12 meses para vigilancia de la evolución clínica y la posible presencia de efectos secundarios, así como para verificar la continuidad del tratamiento. Al término de los 12 meses de tratamiento se tomaron todos los datos clínicos necesarios para la realización de las escalas a evaluar y el análisis correspondiente de los datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilks. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de T-pareada o la de Wilcoxon sum Rank test de acuerdo a la distribución de las variables. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0.

FACTIBILIDAD

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentan 2-3 casos nuevos al mes de paciente operados de un macroadenoma de hipófisis no funcional con hipogonadismo hipogonadotrófico. El IMSS cuenta en el cuadro básico de medicamentos con el enantato de testosterona necesario para la suplementación hormonal correspondiente.

Contamos con los recursos humanos necesarios para la atención integral de estos pacientes en el área de la consulta externa del hospital de Especialidades. El residente en formación participará tanto en la atención y evaluación clínica de los pacientes, así como la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitará una carta de consentimiento informado (Anexo 3).

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que de no haber aceptado participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionó copia del consentimiento informado.

RESULTADOS

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a un estudio de tipo transversal, analítico, comparativo, en dos tiempos en el que se incluyeron a 55 pacientes del género masculino, los cuales cumplieron los criterios de inclusión detallados en el marco teórico. Todos los pacientes tuvieron el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico y se les administró 250 mg de enantato de testosterona mensualmente por 12 meses y en quienes se determinó el riesgo cardiovascular antes y después de la terapia de reemplazo hormonal. Para establecer el riesgo cardiovascular se les aplicó diversas escalas de riesgo cardiovascular como Framingham, Score y Globorisk.

CARCATERISTICAS CLINICAS Y ANTROPOMETRICAS

La edad al inicio de la T fue de 58.6 ± 10.7 años, la media de la talla fue 1.67 ± 0.05 metros; la mediana para el peso fue de 80 kg (RIC, 72-85).

Las características tumorales del adenoma al momento del diagnóstico fueron las siguientes: diámetro cefalocaudal de 3.1 cm (RIC, 2.4-3.7), diámetro transversal 2.6 cm (RIC, 2-3.3), diámetro anteroposterior 2.6 cm (RIC, 2.1-3.1). En 16 pacientes (29%) se documentó gran extensión tumoral supraselar con un diámetro cefalocaudal de más de 3.5 cm, por lo que se les denominó adenomas gigantes.

Al momento del diagnóstico del MAHNF, el 96.4% de los pacientes refirieron cefalea y el 90.9% hemianopsia bitemporal, siendo estas dos las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron la parálisis de la musculatura extraocular en 12.7% y datos de hipertensión endocraneana en 9.1%. En 3.6% (n=2) de los pacientes, el diagnóstico de MAHNF fue incidental.

Con respecto a las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior previo al tratamiento quirúrgico se documentó que el 51% de los pacientes presentaron hipotiroidismo central; 27% hipocortisolismo y 38% hipogonadismo hipogonadotrófico. Tres pacientes (5%) tuvieron panhipopituitarismo y 24 pacientes (44%) no tenían ninguna deficiencia hormonal previa a la cirugía.

El tratamiento realizado para el MAHNF fue la cirugía transesfenoidal con abordaje endonasal en 52 de los pacientes; la cirugía transcraneal fue llevada a cabo en los 3 pacientes restantes. Uno de los pacientes presentó fístula de líquido cefalorraquídeo como complicación post quirúrgica y 5 más presentaron diabetes insípida permanente.

Con respecto de los antecedentes heredo-familiares oncológicos, 5.45% tuvieron antecedente de cáncer de mama y un 12.73% algún otro tipo de patología neoplásica (cérvico-uterino, pulmonar, piel y hematológico).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n=55)

Edad , años (media \pm DE)	58.6 \pm 10.7
Defecto visual campimétrico, n (%)	50 (90.9)
Panhipopituitarismo, n (%)	3 (5)
Hipocortisolismo, n(%)	15 (27)
Hipotiroidismo, n (%)	28 (51)
Hipogonadismo n (%)	21 (38)

CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS

De los 55 pacientes, un 36.3% (n=20) eran hipertensos previa a la sustitución con testosterona; no se presentó cambio en dicha proporción posterior a 12 meses de tratamiento. La tensión arterial sistólica antes de la administración de la testosterona tuvo una media de 117.01 \pm 11 mmHg y posterior a la aplicación de testosterona de 118.83 \pm 12 mmHg. La tensión arterial diastólica antes de la aplicación de testosterona tuvo media de 73.7 \pm 8.9 mmHg y posteriormente de 74 \pm 9.9 mmHg. No se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en TA sistólica ni TA diastólica antes y después de la administración de testosterona. Todos los pacientes hipertensos recibieron tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA, ARA II o calcioantagonista según cada caso.

Un 30.91% (n=17), eran diabéticos previo a la terapia androgénica persistiendo la misma proporción en el seguimiento con un aumento en el uso de insulina del 7.27% a 9.09% y con el resto de los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales (glibenclamida y/o metformina). La hemoglobina glucosilada es un parámetro bioquímico utilizado para el monitoreo y pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus 2 ya que refleja la glucemia media sobre el largo de vida de los eritrocitos, 120 días, y que por ello correlaciona mejor con la glucemia media sobre las previas 8 a 12 semanas. El valor normal de la hemoglobina glucosilada es menor a 5.7%, considerándose, según la ADA 2018, criterio diagnóstico de diabetes mellitus una cantidad mayor de 6.5% y en pacientes con diabetes mellitus considerándose en meta control con una cifra menor de 7% o inclusive pudiéndose dar tolerancia hasta 8% en pacientes seleccionados. En este rubro, la hemoglobina glucosilada previa a la suplementación con testosterona tuvo una media de 5.7 \pm 0.77% y con medición posterior a la aplicación de testosterona de 6.15 \pm 1.14%, p=0.001.

La cifra de glucosa en ayuno fue de 92 mg/dl (RIC, 86 - 107) contrastando con la medición posterior a la suplementación con testosterona con una mediana de 91 mg/dl (RIC, 85 - 102).

Respecto al peso se observó que previo al inicio de testosterona el 36.36% (n=20) de los pacientes tenían obesidad mórbida, observándose una reducción no significativa a los 12 meses de seguimiento, 32.73% (n=18).

Siendo la dislipidemia una patología de impacto directo en el riesgo cardiovascular, se documentó un 63.64%, de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia con un descenso en el seguimiento a 61.82%.

De los 55 pacientes incluidos en el estudio en 31 de ellos (56.36%) se diagnosticó síndrome metabólico no habiendo cambio en esta proporción posterior a la aplicación de terapia con testosterona. así también.

Con respecto al perfil lipídico se observó que el C-HDL antes de la aplicación de testosterona fue de 41.2 ± 10.58 mg/dL y de 43.61 ± 9.31 mg/dl al final del estudio. El colesterol total previo a la suplementación con testosterona tuvo una media de 210.8 ± 39 mg/dL, posterior a la suplementación, se obtuvo media de 210.7 ± 41 mg/dL. La cifra de triglicéridos previa a la suplementación tuvo una mediana de 207 (RIC, 143-280) mg/dL y posterior a la suplementación con testosterona la cifra de triglicéridos fue de 210 (RIC, 141-258) mg/dL. Pese al ligero aumento de las cifras de lípidos no se encontró significancia estadística entre estos resultados.

Una variable bioquímica que ha tomado un papel importante en la fisiopatogenia la las enfermedades cardiometabólica es el ácido úrico; Las concentraciones elevadas de ácido úrico pueden exacerbar el proceso de aterosclerosis por lo cual se conoce a la hiperuricemia como un factor de riesgo cardiovascular. De igual forma hay información acerca de que niveles elevados de ácido úrico pueden relacionarse con la presencia de disfunción eréctil, pudiéndose ésta asociarse con una alta probabilidad de una futura enfermedad arterial coronaria en pacientes jóvenes. En nuestros pacientes se observó un ácido úrico basal de 5.63 ± 1.2 mg/dL con un aumento significativo posterior a la testosterona a 6.7 ± 1.4 mg/dL ($p=0.001$).

De los factores de riesgo cardiovascular, en específico a lo referido a la “enfermedad del endotelio vascular”, el tabaquismo (comorbilidad definida por la organización mundial de la salud como una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas) estuvo presente al inicio de la testosterona en el 20% de los pacientes, es decir, 11 pacientes fumaban, cifras que se lograron declinar al final del seguimiento a 4 pacientes, lo que correspondió al 7.27% del total, lográndose esta reducción con el empleo de distintas medidas como, parches o goma de mascar de nicotina y cigarrillos electrónicos.

Tabla 2. Variables bioquímicas asociadas con el aumento del riesgo cardiovascular (n=55)

	Antes de la T	Después de la T	<i>P</i>
Glucosa (mg/dL), mediana (RIC)	92 (86-107)	91 (85-102)	0.93
HbA1c (%), mediana (RIC)	5.7 ± 0.77	6.15 ± 1.4	0.001
TA sistólica (mmHg), media ± DE	117 ± 11	118 ± 12	0.23
TA diastólica (mmHg), media ± DE	73.7 ± 8.9	74 ± 9.9	0.45
Colesterol total, (mg/dL), media ± DE	210 ± 39	210 ± 41	0.61
C-HDL (mg/dL), mediana (RIC)	41.2 ± 10.5	43.6 ± 9.3	0.03
C-LDL, (mg/dL), media ± DE	121.8 ± 50	120 ± 31	0.52
Triglicéridos, media ± DE	207 (143-280)	210 (141-258)	0.89
Acido úrico, mg/dL, media ± DE	5.63 ± 1.2	6.7 ± 1.4	0.001

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA

Uno de los efectos esperados de la terapia con testosterona es el aumento en la cifra de hemoglobina y hematocrito, esto derivado de un aumento en la eritropoyesis, lo cual quedó de manifiesto ya que previo a la sustitución con testosterona se tuvo una media de hemoglobina de 14.78 ± 1.42 g/dL, contrastando con la medición posterior a la terapia con testosterona en la que se mostró una media de 16.23 ± 1.34 g/dl. Aunado a lo anterior descrito se tiene la cifra de hematocrito previo el cual fue

ligado con la cifra de hemoglobina ya que tuvo media de $43.52 \pm 3.93\%$ y posteriormente a la terapia de sustitución un aumento estadísticamente significativo con media de $48.14 \pm 3.73 \%$ ($p=0.01$)

Dicho aumento de eritropoyesis está regulado al menos por dos hormonas, la eritropoyetina y la testosterona, haciendo énfasis en esta última dado que, aunque la primera es la principal estimuladora de la eritropoyesis, la testosterona también actúa en cierta medida directamente a nivel de los eritroblastos policromatófilos mejorando la síntesis de RNA ribosomal o de sus precursores estimulando así una ribonucleasa nuclear. Lo anterior es cierto, no obstante, la testosterona también tiene un efecto a nivel de la ventilación de tipo inhibitorio lo cual puede asociarse, sobre todo en pacientes de la tercera edad, a un menor tiempo de sueño, mayores episodios hipóxicos y aumento en el índice de los trastornos respiratorios, como apnea e hipopnea que repercutirían a nivel de ventrículo derecho imitando a la fisiopatología del síndrome de apnea obstructiva del sueño condicionando a falla cardíaca. lo presentado en nuestro estudio demuestra una de las acciones de la testosterona exógena, la eritrocitosis, la cual es independiente del nivel sérico de eritropoyetina, así también se ha demostrado que la testosterona inhibe los niveles de hepcidina y por ende su acción de inhibición de la absorción de hierro a nivel intestinal resultando en un aumento de la disponibilidad de hierro dada su mayor absorción proveniente de la dieta y teniendo mayor sustrato para la eritropoyesis.

Otra variable a valorar de manera estricta durante la administración de testosterona es el antígeno prostático específico el cual es una glicoproteína que se expresa tanto en células normales como en tejido prostático neoplásico, utilizado como escrutinio sobre todo del segundo. En el estudio se encontró que previo a la aplicación de testosterona se tenía una mediana de 0.425 ng/mL (RIC, $0.295 - 0.78$) en contraste con la medición posterior a la aplicación de testosterona con una mediana de 0.71 ng/ml (RIC, $0.39 - 1.38$, $p=0.01$); siendo así notorio el efecto de la testosterona sobre el tejido prostático. Durante el estudio en curso se encontró que un paciente tuvo un delta de cambio de más de 1.4 ng/mL en el antígeno prostático al comparar las determinaciones de antes y después de la testosterona por lo cual fue suspendida su aplicación de manera inmediata y el paciente referido al servicio de urooncología en donde fue valorado y diagnosticado con carcinoma in situ. Fue operado y actualmente persiste en vigilancia urológica libre de recurrencia tumoral.

El enantato de testosterona o alguna otra presentación de testosterona sistémica tiene metabolismo a nivel hepático por conjugación con ácido glucurónico y sulfúrico dando metabolitos el conjugado de testosterona glucurónico, conjugado de testosterona sulfúrico y testosterona-19-d₃; como parte del monitoreo de la función hepática se recabaron las cifras séricas de TGO y TGP previos a la terapia sustitutiva y posterior a ésta, obteniéndose TGO previa con mediana 27 u/l (RIC, $22 - 36$) en comparación con la toma posterior con mediana de 22 u/l (RIC, $19 - 29$); el valor correspondiente de TGP previa fue de una mediana 27 u/l (RIC, $21-38$) y posterior a la aplicación de la testosterona

con mediana de 24 u/l (RIC 18-32), concluyéndose que, de manera general, no tuvimos afección hepática alguna relacionada al uso de la testsoterona.

RIESGOS CARDIOVASCULARES

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en México según el INEGI y la OMS, destacando que la diabetes mellitus juega un papel importante en la fisiopatología. Ante esto, y desde ya hace mucho tiempo, las distintas sociedades científicas en su afán de prevenir la arterioesclerosis, causa fundamental de la enfermedad cardiovascular, y dado su origen multifactorial, han recomendado la estimación del riesgo cardiovascular global para clasificar a las personas en los distintos grupos de riesgo, en base a poder priorizar las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que puedan incidir en la historia natural de la enfermedad y con ello lograr una mejor calidad de vida y disminuir los factores de riesgo, dicho de otra forma, el riesgo cardiovascular puede iniciar mucho antes que las manifestaciones clínicas, pero afortunadamente existen diversas herramientas diagnósticas y farmacológicas para su reducción.

a) Escala de Framingham

Con el fin de estimar el riesgo cardiovascular (RCV) en nuestros pacientes se utilizaron tres escalas ampliamente conocidas. En primer lugar, se determinó el RCV según la escala de Framingham. Esta escala constituye una herramienta de gran utilidad, misma que decidimos incluir en este estudio como medida de comparación de los resultados con otras etnias diferentes a las nuestras y con resultados de otras escalas de RCV aplicadas a nuestros pacientes.

Observando que el RCV se elevó significativamente durante la sustitución hormonal, con un porcentaje previo a la terapia sustitutiva con testosterona de 5.6% (RIC, 2.7-10) y posterior al tratamiento 10.6% (RIC, 4.8-14.5), $p= 0.001$.

Esta escala utiliza un método de puntuación en base a las variables edad, sexo, HDL colesterol, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo e hipertrofia ventricular izquierda; con ello es posible calcular el riesgo coronario a los 10 años, el cual puede incluir angina inestable, infarto de miocardio y muerte coronaria. Tiene como ventajas que podemos asumir si no tenemos datos de HDL-colesterol una cifra de 39 mg/dl en varones y de 43 mg/dl en mujeres; además si no se cuenta con un electrocardiograma, consideraremos que no presenta hipertrofia del ventrículo izquierdo, por lo que, con datos de su hábito tabáquico, colesterol total y presión arterial sistólica, es posible realizar un cálculo aproximado del riesgo cardiovascular del paciente, asumiendo lo anteriormente comentado. Las desventajas que tiene esta herramienta es que está basada en el estudio de

Framingham, una población americana con una prevalencia y riesgo de enfermedad cardiovascular distinta a la nuestra; algunos autores creen que por ello sobrestima el riesgo en otras poblaciones por lo que se tendría que tener algo de cautela. Es útil para comparar poblaciones, pero plantea cierto grado de incertidumbre a la hora de valorar el riesgo individual, además de que no considera dentro de sus variables la historia familiar de enfermedad coronaria precoz. Tampoco contempla otros factores de riesgo como triglicéridos, fibrinógeno, homocisteína u otros. No se puede aplicar en pacientes con una enfermedad cardiovascular manifiesta, predice mejor el riesgo en sujetos de mayor edad que en jóvenes, no son adecuadas para individuos que presenten un único factor de riesgo como dislipemia, hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus.

b) SCORE

SCORE (systematic coronary risk evaluation) es una escala para el cálculo del riesgo cardiovascular desarrollada por la Sociedad Europea de Cardiología. Este score estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo. En comparación con Framingham, SCORE estima no solo el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, sino por eventos aterotrombóticos y enfermedades cardiovasculares, incluyendo el ictus, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia arterial periférica o ciertos aneurismas. La lógica de este cambio es que los mismos factores de riesgo están asociados con diversas enfermedades y que las personas con alto riesgo de muerte cardiovascular también lo están de episodios no mortales.

Extrapolando el cálculo de riesgo cardiovascular con esta escala a nuestros pacientes se obtuvo un puntaje de 4% (2-7) vs 6% (3-8) a 10 años antes y después del uso de la testosterona. El resultado obtenido en la medición previa a la implementación de la terapia androgénica tuvo una mediana incluida en el rubro de bajo riesgo, con rango intercuantílico que los coloca dentro del bajo riesgo hasta riesgo intermedio. posterior a la terapia con testosterona presentaron una mediana colocada en el rubro de riesgo intermedio con mismo rango intercuantílico que previo a la testosterona, es decir, en rango de riesgo bajo a intermedio, no obstante, se encontró que hubo aumento de los pacientes clasificados como de alto riesgo cardiovascular según esta escala, pero sin mostrar significancia estadística.

c) Globorisk

Como se ha mencionado anteriormente distintas escalas para la evaluación del riesgo cardiovascular de gran utilidad limitan su aplicabilidad por las diferencias genéticas y culturales de cada población. La escala de evaluación de riesgo cardiovascular Globorisk, fue diseñada para diferentes poblaciones incluida la población mexicana, y se basa en una calificación de riesgo cardiovascular

asignada en función del género, diagnóstico de diabetes mellitus, tabaquismo, cifra de presión arterial sistólica, valor de colesterol total y la edad; en este sentido, la escala Globorisk. está dirigida a la población de países específicos, por ello hago mención a lo que el doctor Danaei expuso para The Lancet, “Globorisk es un avance importante en el campo de la prevención global de la enfermedad cardiovascular. Hasta ahora, la mayoría de las muestras de la predicción fueron desarrolladas usando un único estudio ficticio y nunca validadas para la exactitud en las poblaciones nacionales para los países inferiores y con ingresos medios. Por lo tanto, dejaron los clínicos y los fabricantes públicos de la política sanitaria en estos países sin una herramienta segura para predecir riesgo cardiovascular en sus pacientes, comunidad, o país”.

Utilizamos la puntuación Globorisk para determinar el riesgo cardiovascular en nuestra población de estudio. Los pacientes se estratificaron en tres grupos semejantes a los realizados en la publicación original donde se validó la escala en la población mexicana, quedando de la siguiente manera: 1) pacientes con un riesgo inferior al 3%; 2) pacientes con riesgo entre 3-10% y; 3) pacientes con riesgo superior al 10%. Antes del tratamiento 20% estaban en el grupo de riesgo de <3%, 56% entre 3-10% y 24% en el grupo de >10%. Posterior al reemplazo con testosterona la proporción fue del 5, 46, 49% respectivamente. Observándose diferencias estadísticamente significativas en el primer y tercer estrato. (Tabla 3)

Debido a estas observaciones significativas se buscó saber de forma intencionada si la edad al momento del diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrófico e inicio de la sustitución hormonal correspondiente estaba asociada al aumento del RCV observado, encontrando que, todos los pacientes menores de 45 años se encontraban con un puntaje menor a 10 puntos manteniéndose debajo de este puntaje durante todo el seguimiento, sin embargo pasando significativamente del grupo de menos de 3 puntos al grupo de entre 3-10. (Tabla 3)

Sin embargo, casi un tercio de los pacientes (27%) mayores de 45 años se encontraban con un puntaje mayor de 10 puntos, doblando la proporción (56%) de estos al final del seguimiento. Lo que es alarmante debido a que tienen una alta probabilidad de un evento cardiovascular. (Tabla 3)

Tabla 3. Globorisk antes y después del reemplazo con testosterone en el grupo total y estratificado por edad.

	Grupo total	Menores de 45 años	Mayores de 45 años
	n=55	n=	n=

Glorisk score	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
< 3 puntos	20%	6%**	86%	43%*	10%	0%
3-10 puntos	56%	45%	14%	57%**	63%	44*
> 10 puntos	24%	49%*	0	0	27%	56**

*p = 0.01 antes y después del tratamiento con testosterona.

**p=0.001 antes y después del tratamiento con testosterona.

DISCUSIÓN

El efecto del tratamiento con testosterona sobre el riesgo cardiovascular es incierto. Algunos estudios retrospectivos que usan registros médicos electrónicos han informado más eventos adversos cardiovasculares en hombres que están bajo tratamiento con testosterona en lugar de hombres que no la usan, pero otros no. Un ensayo clínico de la testosterona en hombres ancianos frágiles se suspendió temprano debido a que más eventos adversos cardiovasculares ocurrieron en los hombres tratados en comparación con los hombres con placebo, pero otro ensayo similar informó pocos eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, estos estudios están realizados en hombres adultos mayores de 65 años con descenso normal de la testosterona asociada al envejecimiento normal.

En el caso de los pacientes jóvenes (es decir menores de 65 años) con hipogonadismo hipogonadotrófico la falta de reemplazo hormonal los excluye de los efectos benéficos de la testosterona como son: mayor fuerza y masa muscular, ganancia en la densidad mineral ósea, mejoría en la sensibilidad a la insulina y mantenimiento de la libido.

Ensayos previos de los efectos de los ésteres de testosterona inyectables en los lípidos séricos en hombres hipogonádicos también han demostrado pequeñas reducciones en el colesterol total, HDL y LDL. En un estudio clínico aleatorizado doble ciego cruzado con testosterona y placebo en 24 hombres hipogonadales con diabetes tipo 2, el tratamiento con testosterona se asoció con una mejoría de la sensibilidad y reducciones en la glucosa de ayuno y hemoglobina glucosilada, pero los metanálisis generalmente no arrojan un efecto de la testosterona en el metabolismo de la glucosa. Varios estudios han demostrado que no hay efectos claros del tratamiento con testosterona en varios marcadores inflamatorios.

Es sabido que la población mexicana tiene un aumento en la prevalencia de enfermedades cardiometabólicas en comparación con otras etnias. Los pacientes de este estudio, no fueron la excepción. Si bien se consideró que al reemplazar el hipogonadismo de los participantes se tendría una mejoría o reducción del riesgo cardiovascular, no fue así. Por el contrario, se observa de forma alarmante como los pacientes pasan de un 24% a un 49% en el estrato superior del riesgo cardiovascular según la escala Globorisk. Llama la atención también, que al usar la escala de Framingham, la cual no es adecuada para nuestra población, se observa la misma tendencia.

Algunas de las posibilidades de este aumento del riesgo, podrían ser aumento significativo en la hemoglobina glucosilada y el ácido úrico, variables directamente relacionadas al riesgo cardiovascular. De tal forma que se debe dar tratamiento de forma integral a estos pacientes,

cuidando no solo el aspecto hormonal, relacionado a su patología de fondo, si no también haciendo medicina preventiva, monitoreando y tratando todas las alteraciones metabólicas.

CONCLUSIÓN

El reemplazo hormonal con testosterona en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico debe ser contemplado como parte integral de la sustitución hormonal necesaria en pacientes con hipopituitarismo. Sin embargo, se debe de mantener un manejo integral de las enfermedades metabólicas, ya que los pacientes mayores de 45 años, pudieran tener predisposición para un aumento del riesgo cardiovascular. Se necesita realizar un mayor número de estudios prospectivos y controlados para poder definir si este aumento del riesgo está directamente relacionado a la aplicación de la testosterona o depende de la presencia de otros factores metabólicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young LS, Speight A, Charlton HM, et al. Pituitary gonadotropin-releasing hormone receptor regulation in the hypogonadotrophic hypogonadal (hpg) mouse. *Endocrinology* 1983;113(1):55–61.
2. Charlton HM, Halpin DM, Iddon C, et al. The effects of daily administration of single and multiple injections of gonadotropin-releasing hormone on pituitary and gonadal function in the hypogonadal (hpg) mouse. *Endocrinology* 1983;113(2):535–44.
3. Santen RJ, Bardin CW. Episodic luteinizing hormone secretion in man. Pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanisms. *J Clin Invest* 1973; 52(10):2617–28.
4. Wetsel WC, Valenc,a MM, Merchenthaler I, et al. Intrinsic pulsatile secretory activity of immortalized luteinizing hormone-releasing hormone-secreting neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4149–53.
5. Marshall JC. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men: dependence of the hormone responses to gonadotropin- releasing hormone (GnRH) on the magnitude of the endogenous GnRH secretory defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(6):1118–25.
6. Wetsel WC, Valenc,a MM, Merchenthaler I, et al. Intrinsic pulsatile secretory activity of immortalized luteinizing hormone-releasing hormone-secreting neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4149–53.
7. Marshall JC. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men: dependence of the hormone responses to gonadotropin- releasing hormone (GnRH) on the magnitude of the endogenous GnRH secretory defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(6):1118–25.
8. Trarbach EB, Silveira LG, Latronico AC. Genetic insights into human isolated gonadotropin deficiency. *Pituitary* 2007;10(4):381–91.
9. O’Shaughnessy PJ, Monteiro A, Verhoeven G, et al. Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophin-deficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction* 2010;139(1):177–84.
10. Means AR, Fakunding JL, Huckins C, et al. Follicle stimulating hormone, the Sertoli cell, and spermatogenesis. *Recent Prog Horm Res* 1976;32:477.

11. Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. *Med J Aust* 2006;185(8):436–9.
12. LouiseMB, Blount AL, LealAMO, et al. Autocrine/paracrine regulation of pituitary function by activin, inhibin and follistatin. *Mol Cell Endocrinol* 2004;225:29–36.
13. Russel D, Wilson J. Steroid 5 α reductase two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994;63:25–61.
14. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990;126(2):1165–72.
15. Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. The effect of 5 α -reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. *J Urol* 2008; 179(6):2333–8.
16. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, et al. The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Sterility* 2014;101(2):310–6.
17. Zhu Y-S, Imperato-McGinley JL. 5 α -reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155(1):43–56.
18. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest* 1969;48(12):2191–201.
19. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):204–10.
20. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AM, et al. Gonadal Steroids and Body Composition, Strength, and Sexual Function in Men. *N Engl J Med* 2013;369(11):1011–22.
21. Waldhauser F, Weibenbacher G, Frisch H, et al. Pulsatile secretion of gonadotropins in early infancy. *Eur J Pediatr* 1981;137:71–4.
22. Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, et al. Human puberty. Simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. *J Clin Invest* 1974;54(3):609–18.
23. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson L, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4388–95.

24. Soussi-Yanicostas N, Faivre-Sarrailh C, Hardelin JP, et al. Anosmin-1 underlying the X chromosomelinked Kallmann syndrome is an adhesion molecule that can modulate neurite growth in a cell-type specific manner. *J Cell Sci* 1998;111:2953–65.
25. Quinton R, Duke VM, de Zoysa PA, et al. The neuroradiology of kallmann's syndrome: a genotypic and p henotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3010–7.
26. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
27. Fernández-Balsells HM, Murad MH, Melanie L, Lampropulos JF, Albuquerque F, Erwin PJ, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2560–2575.
28. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolon ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29–39.
29. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:20–28.
30. Matsumoto AM 2001 The testis. In: Felig P, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 635–705.
31. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. New York: Oxford university Press.
32. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012;125:996–1004.
33. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH25>.

34. World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. Data by country. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>.
35. Dandona P.; Rosenberg M. T.. A Practical Guide to Male Hypogonadism in the Primary Care Setting *Int J Clin Pract.* 2010;64 (6):682-696.
36. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):337-53.
37. Jones TH. Testosterone deficiency: A risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010;21: 496–503.
38. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1557–64.
39. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165 (5):687-701.
40. Stanworth RD, Jones TH . Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice». *Clin Interv Aging* 2008, 3 (1): pp. 25–44.
41. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med.* 2007;167:1252–1260.
42. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J.: Low serum testosterone and mortality in older men. *J ClinEndocrinolMetab.* 2008; 93:68–75.
43. Khaw K, Dowsett M, Folkard E, et al.: Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study. *Circulation* 2007; 116: 2694–2701.
44. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, et al.: Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2006; 65:125–131

45. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, et al: The effect of changes in adiposity of testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:443– 452
46. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al: Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40:189 –207 23.
47. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, et al.: Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3403–3410
48. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al.: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288 –1299
49. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2010; 65:503–509
50. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al.: Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am GeriatrSoc* 1999; 47:639 – 646
51. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, et al: Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:527–533
52. Haring R, Baumeister SE, Völzke H, et al: Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J CardiovascPrevRehabil* 2011; 18: 86 –96
53. Page ST, Mohr BA, Link CL, et al: Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J Androl* 2008; 10:193–200
54. Hak A, Witteman J, de Jong F, et al: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J ClinEndocrinol Metab.*2002; 87: 3632– 3639.
55. Jones RD, Malkin CJ, Channer KS, et al: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: further supportive data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1403–1404.

56. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM, et al: Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens.* 1993; 11:699–702.
57. Jeppesen LL, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 1996;16:749–754
58. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al: Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3007-3019
59. Traish AM, Guay A, Feely R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. I: Metabolic Syndrome and erectile dysfunction. *J Androl* 2009; 30:10–22.
60. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency. II: Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009; 30:23–32.
61. Traish AM, Guay A, Feely R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency. III: Vascular disease. *J Androl* 2009; 30:477–94.
62. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(3):226–34.
63. Kapoor D, Jones TH. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for investigation? *Drugs Aging* 2008; 25:357–69.
64. Chock B, Lin TC, Li CS, Swislocki A. Plasma testosterone is associated with Framingham risk score. *Aging Male.* 2012 Sep;15(3):134-9.
65. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 11; 58(16):1674-81.
66. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3313–8.
67. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):602-12.

68. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(3):167-71.

69. Bhasin S: Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression. *Clin Infect Dis* 2003, 37(Suppl 2):S142-S149.

70. Gruenewald DA, Matsumoto AM: Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51:101-115.

71. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, et al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C - reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:136-143.

72. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al; TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):828-37

73. Permpongkosol S, Tantirangsee N, Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints. *J Sex Med*. 2010;7(11):3765-74.

74. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:407.

75. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010; 363(2):109-22.

76. Permpongkosol S, Tantirangsee N, Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints. *J Sex Med*. 2010;7(11):3765-74.

77. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex

sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 1; 54(10):919-27.

78. Weiss EP, Villareal DT, Ehsani AA, et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults improves indices of arterial stiffness. *Aging Cell.* 2012 Jun 19. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00852.x

79. Mathur A, Malkin C, Saeed B, et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep; 161(3):443-9.

80. Ho CC, Tong SF, Low WY, Ng CJ, Khoo EM, Lee VK, Zainuddin ZM, Tan HM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2):260-5.

81. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(1):29-39.

82. Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. IPASS: A Study on the Tolerability and Effectiveness of Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Male Hypogonadism in a Worldwide Sample of 1,438 Men. *J Sex Med.* 2012 Jul 19.

83. Toma M, Mc Alister F, Coglianese E et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure A Meta-Analysis *Circ Heart Fail.* 2012;5:315-321

84. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, et al: Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a metanalysis. *Heart* 2011; 97: 870-875

85. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. ClinOncol* 2006; 24: 4448-4456.

86. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. Rebecca Vigen, *JAMA.* 2013;310(17):1829-1836. Doi:10.1001/jama.2013.280386.

ANEXO 1. ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

ESCALA FRAMINGHAM

FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT
ST ALBANS & HEMEL HEMPSTEAD NHS TRUST : CARDIOLOGY DEPARTMENT

This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease. Patients who already have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous SECONDARY PREVENTION. People with a Family History of premature vascular disease are at higher risk than predicted: Southern Europeans and some Asians may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1,1 in Males, 1,4 in Females)

Age	Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP		Diastolic BP					Diabetes		Smoking			
	M	F	M	F	M	F	Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	Yes	M	F	
30-34	-1	-9	< 4.1	-3 -2	0.9	2 3	<120	0	0	1	2	3	No	0	0	No	0
35-39	0	-4	4.1 - 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1 2	120-129	0	0	1	2	3	Yes	2	4	Yes	2
40-44	1	0	5.2 - 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0 1	130-139	1	1	1	2	3					
45-49	2	3	6.3 - 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0 0	140-149	2	2	2	2	3					
50-54	3	6	7.2	2 3	≥1.65	-2 -3	≥160	3	3	3	3	3					
55-59	4	7					Female	<80	80-84	85-89	90-99	≥100					
60-64	5	8					<120	-3	0	0	2	3					
65-69	6	8					120-129	0	0	0	2	3					
70-74	7	8					130-139	0	0	0	2	3					
							140-149	2	2	2	2	3					
							≥160	3	3	3	3	3					

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male	<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	24%	28%	31%	37%	45%	53%	63%	73%	83%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	28%	32%

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

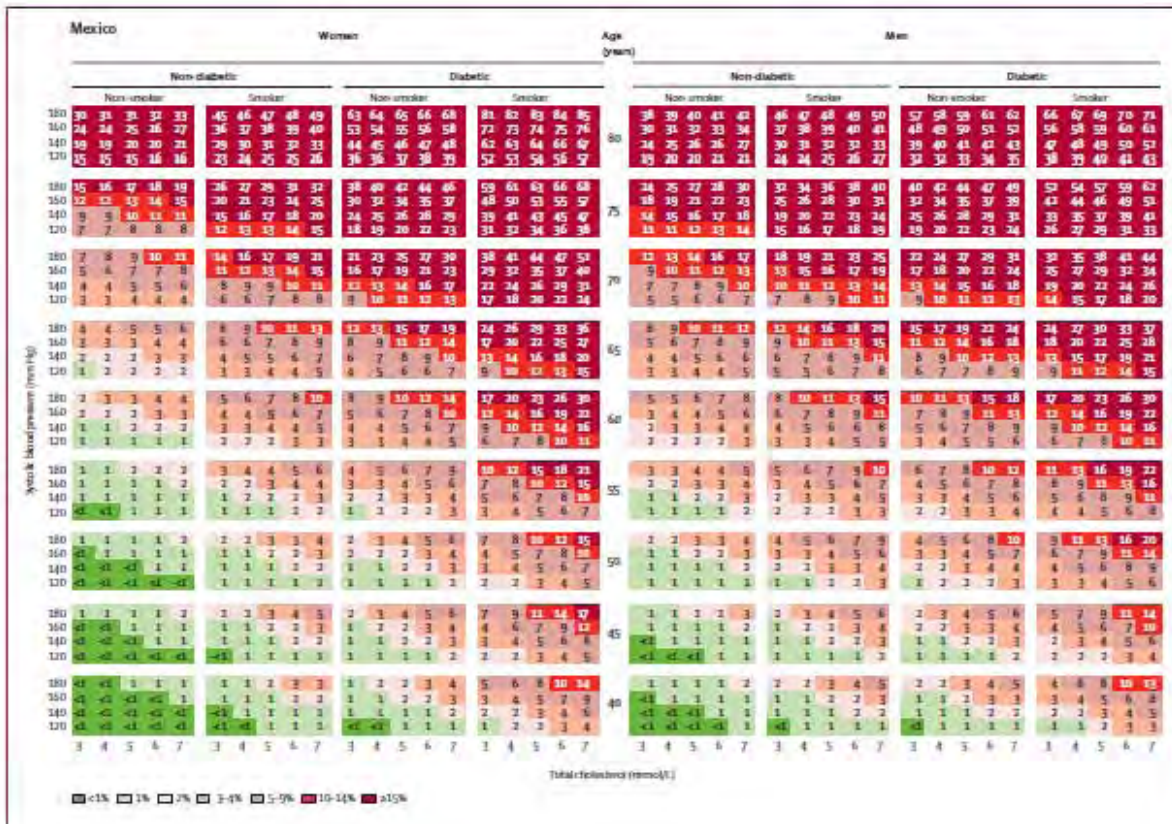
Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	18%	23%	28%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	3%	4%	6%	8%	10%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	4%	6%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents
 Total Cholesterol = 4.1 - 5.1
 HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)
 BP < 120/80
 No Diabetes, Non Smoker

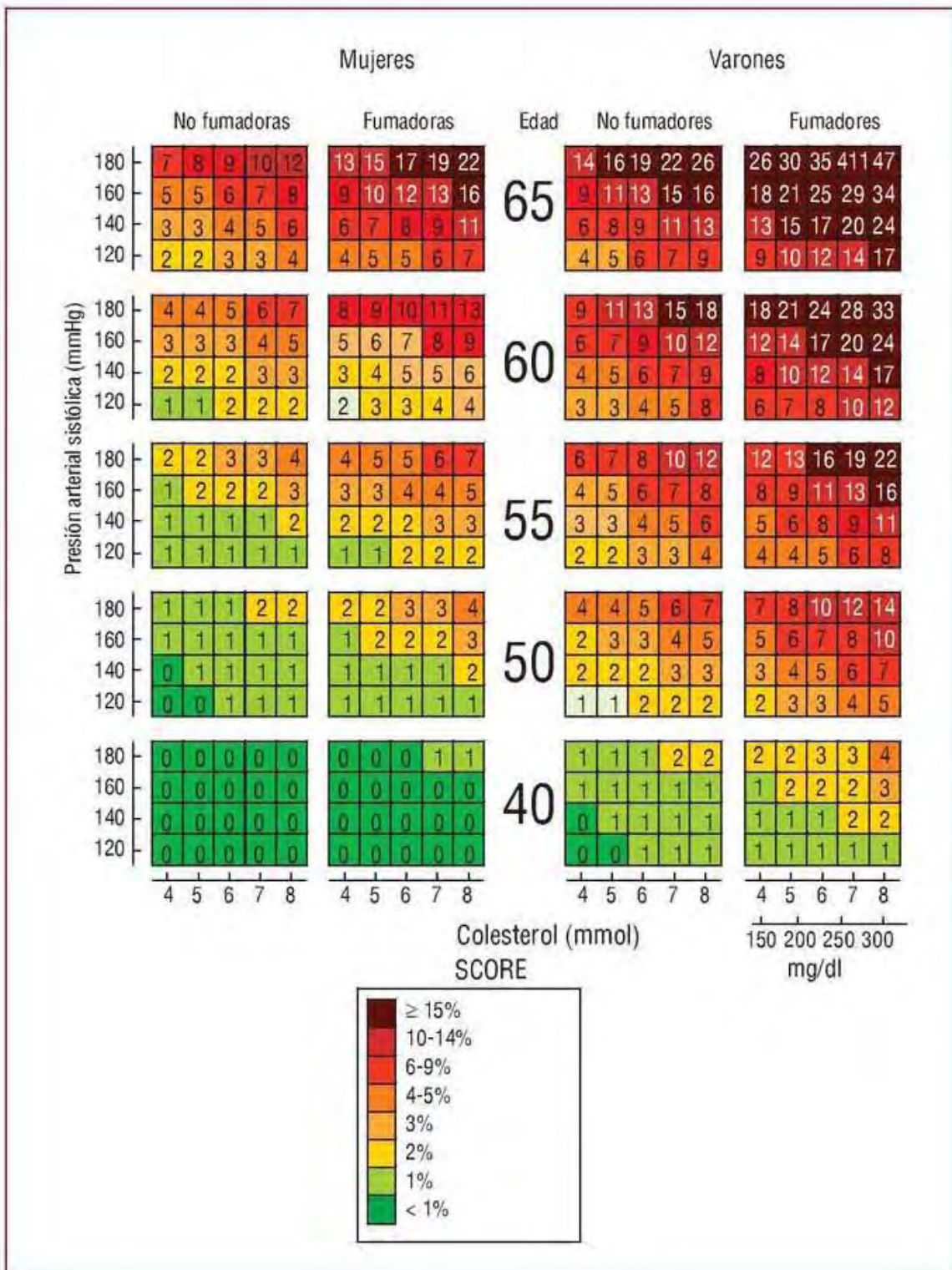
People with an absolute risk of >20% should be considered for treatment: with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2 with anti-hypertensives to achieve a BP <160/90 (ideally <140/80)

from Wilson PWF, et al Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47 Dr John Bayliss

ESCALA GLOBORISK



ESCALA SCORE



ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad al diagnóstico	Edad actual		ANTES DEL REEMPLAZO	POSTERIOR AL REEMPLAZO
Género	Masculino	Femenino	Peso	Peso
Tamaño tumoral	micro	macro	Talla	Talla
Invasión tumoral	sí	no	Tabaquismo	Tabaquismo
APP DM2	sí	no	Colesterol total	Colesterol total
APP HAS	sí	no	C-HDL	C-HDL
APP dislipidemia	sí	no	C-LDL	C-LDL
AHF de enfermedad cardiovascular	sí	no	Triglicéridos	Triglicéridos
Hipotiroidismo 2o.	sí	no	Glucosa	Glucosa
Hipocortisolismo 2o.	sí	no	TA sistólica	TA sistólica
Panhipopituitarismo	sí	no	TA diastólica	TA diastólica
Puntaje	Antes de la testosterona		Posterior a la testosterona	
Framinhan				
SCORE				
Globo Risk				

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO TRATADOS CON TESTOSTERONA
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	La deficiencia de testosterona en pacientes operados de adenomas de hipófisis no funcional representa un riesgo para la salud del hueso y las enfermedades cardiovasculares como la diabetes, hipertensión arterial, aumento de las grasas en la sangre y aumento del peso. Por tal motivo es necesario que los hombres jóvenes, menores de 65 años de edad tengan en la sangre la cantidad normal de testosterona para evitar que presenten estas enfermedades. El objetivo de este estudio es identificar si usted tiene baja la testosterona e iniciar tratamiento para que se normalice así como evaluar la probabilidad de enfermedad cardiovascular a largo plazo antes y después de que usted este con el tratamiento establecido

Procedimientos:	Durante una visita habitual a la consulta externa de endocrinología, se le invitará a participar en este estudio. Si usted acepta participar le realizaremos algunas preguntas encaminadas a obtener la mayor información clínica sobre su padecimiento. De forma conjunta los investigadores involucrados revisarán su expediente clínico y radiológico de forma minuciosa y recopilarán esta información en una base de datos para su posterior análisis.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente y usted recibirá el medicamento que normalmente se le brindaría si presenta baja la testosterona.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio usted tendrá un conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan establecer si usted puede tener aumento del riesgo de enfermedades metabólicas con el uso de la testosterona.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con deficiencias hormonales igual a la suya. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan valorar el funcionamiento de sus ejes hormonales y de ser posible intentar el predecir el comportamiento hormonal después del evento quirúrgico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

Colaboradores: Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013