



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO:

**EL EFECTO DE LAS CITOCINAS INFLAMATORIAS EN LAS ENFERMEDADES CARDIO-  
METABOLICAS DE HOMBRES CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.**

**R-2019-3601-068**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. GÉNESIS DINORA EUGENIO PONCE

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

ASESORES

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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).

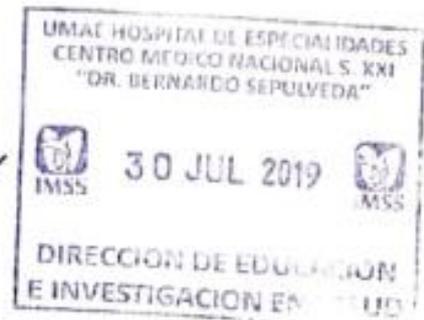
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

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



DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

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



DOCTORA

**GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

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

**DICTAMEN DE AUTORIZACION.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO  
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 16 de mayo de 2019

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **El efecto de las citocinas inflamatorias en las enfermedades cardiometabólicas de hombres con terapia de reemplazo hormonal** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-068

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMPORTE

**IMSS**

SEGURO Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradezco a mis padres Vicente Eugenio Bello y Yolanda Ponce Sánchez por su apoyo incondicional, su amor y su presencia a lo largo de toda mi preparación académica. También al apoyo, paciencia y lealtad de mis hermanos Francisco Eugenio Ponce y Melanie Eugenio Ponce.*

*Agradezco también a mis compañeros de residencia por todos los momentos vividos a lo largo de este periodo de tiempo y sobre todo el aprendizaje bidireccional.*

*A mis asesores quienes me apoyaron desde el inicio, demostraron amabilidad y un gran soporte al momento de llevar a cabo este proyecto.*

*No menos importante, agradecer la preparación académica, enseñanzas y consejos de mis maestros a lo largo de la residencia.*

*Por último a mi alma máter, la Universidad Autónoma del Estado de México que me abrió las puertas desde el inicio de la licenciatura.*

## **ALUMNO**

Dra. Génesis Dinora Eugenio Ponce

R4 de Endocrinología

Matricula: 98169598

Matrícula UNAM: 516215332

Correo: gen\_illa@hotmail.com      Teléfono: 5576953995

Residente de Endocrinología Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social,

## **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      Celular: 5522476939

## **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      Celular: 5529008728

## **DATOS DE LA TESIS**

TÍTULO "EL EFECTO DE LAS CITOCINAS INFLAMATORIAS EN LAS ENFERMEDADES CARDIO METABÓLICAS DE HOMBRES CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL".

No. PÁGINAS:

AÑO: 2019

NÚMERO DE REGISTRO: R-2019-3601-068

## INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Pregunta de investigación.....	15
4. Planteamiento del problema.....	15
5. Justificación.....	16
6. Objetivos.....	16
7. Material y métodos.....	16
8. Criterios de selección.....	17
9. Variables de interés.....	18
10. Descripción del estudio.....	20
11. Análisis estadístico.....	20
12. Factibilidad.....	21
13. Aspectos éticos.....	21
14. Resultados.....	22
15. Discusión y conclusiones.....	31
16. Bibliografía.....	32
17. Anexos.....	36

## RESUMEN.

### Marcadores de inflamación endotelial (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y su asociación con el riesgo cardiovascular metabólico en hombres con reemplazo hormonal.

#### Introducción:

La testosterona (T) ejerce un efecto inhibitorio en el tejido adiposo en la formación y la expresión de varias adipocinas como la leptina, El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) se asocian favorablemente a los niveles de adiponectina, mientras que niveles bajos de T se relaciona a un incremento en la expresión de marcadores de inflamación. El desarrollo y progresión de enfermedades crónicas están relacionadas a los niveles bajos de testosterona y biomarcadores inflamatorios, pero sus mecanismos son pobremente conocidos. La deficiencia de T (conocida como hipogonadismo) en hombres mayores se ha asociado con síndrome metabólico (SM) e incremento del riesgo de Enfermedad Cardiovascular y mortalidad general independientemente de otros numerosos factores (observaciones similares fueron reportadas en hombres jóvenes). Antes de cualquier manifestación concurrente de Enfermedad Cardiovascular o alguna otra enfermedad sistémica, las concentraciones bajas de T se correlacionan con concentraciones de proteína C reactiva (PCR) elevadas, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , proteína inflamatoria de Macrófagos 1- $\beta$  y FNT- $\alpha$  en hombres jóvenes y mayores. La Proteína C reactiva es un marcador sensible de inflamación producida en el hígado y se correlaciona con la enfermedad coronaria y muertes por otras causas. El estado inflamatorio ocasionado por citocinas inflamatorias es particularmente evidente en la senectud y en los pacientes con T baja y obesidad. Además, las adipocinas median la resistencia a la insulina, las principales adipocinas involucradas son la adiponectina, la leptina, la resistina, la visfatina, quemerina, TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, Inhibidor del activador del plasminógeno 1, proteína quimioatrayente monocítica 1 (MCP-1) y la proteína ligado al retinol 4 (RBP-4). Niveles más altos de citocinas proinflamatorias juegan un rol crucial en el desarrollo de Enfermedad Cardiovascular, y el tratamiento con Testosterona provee efectos benéficos sobre los marcadores patogénicos y sobre el cuadro clínico de la Enfermedad Coronario. Además, las adipocinas se encuentran involucradas en el desarrollo y progresión del cáncer. La etiología del incremento en los marcadores inflamatorios no está completamente definida, sin embargo, es conocido que la alimentación y la actividad física también ejercen un rol primario.

**Objetivo:** Determinar las concentraciones de citocinas inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 y su asociación con las enfermedades cardio metabólicas, así como las concentraciones séricas de testosterona.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico, donde se incluyeron pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico de la clínica de adenoma de hipófisis no funcionales con y sin reemplazo hormonal.

**Análisis estadístico:** Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acordes a la distribución de cada una de las variables. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizará 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 independientes se utilizará prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizará la prueba de Wilcoxon.

**Resultados:** Se analizaron los resultados de 40 pacientes del género masculino en reemplazo hormonal con Enantato de Testosterona, de los cuales se midió Proteínas C Reactiva como marcador de inflamación y se evaluó su correlación con distintas variables implicadas en la elevación de riesgo cardiovascular metabólico. Se encontró correlación entre valores de PCR y Triglicéridos post testosterona con una  $r = 0.36$  ( $p 0.042$ ), PCR y HbA1C post testosterona con una  $r = 0.32$  ( $p 0.075$ ), PCR y CT post testosterona con una  $r = *$  ( $p 0.033$ ) y finalmente PCR y LDL con  $r = 0.38$  ( $p 0.06$ ) encontrando asociación lineal en cada uno.

**Discusión y conclusión:** Las concentraciones de Proteína C Reactiva tienen correlación directa o son directamente proporcionales a las concentraciones de lípidos principalmente colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico con reemplazo hormonal. De ahí la premisa que los niveles de Testosterona endógena bajos están asociados a síndrome metabólico, enfermedad arterioesclerótica y aumento en la mortalidad cardiovascular, independientemente de otros factores.

## INTRODUCCIÓN

### Hipogonadismo masculino

Las dos funciones principales de los testículos son la generación adecuada de espermatozoides y la producción de testosterona en cantidades suficientes para el sustento del desarrollo y mantenimiento de la función sexual masculina, diversas funciones corporales y la fertilidad<sup>2</sup>. El hipogonadismo en el varón es definido como un síndrome clínico consistente en la disminución de la capacidad de los testículos para realizar sus funciones ya sea producir testosterona, espermatozoides o ambos, debido a la disrupción en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónada<sup>1</sup>.

El hipogonadismo es el trastorno más frecuente de la función testicular observado en la práctica clínica, afectando a cuatro millones de norteamericanos, de los cuales sólo 5% reciben tratamiento<sup>3</sup>. Para clasificar a un varón como hipogonádico se utilizan niveles de testosterona inferiores al percentil 2.5, definidos como un valor menor a -1.96 desviaciones estándar para hombres jóvenes<sup>29</sup>. Con base en esta delimitación de rango de normalidad (testosterona total < 11.3 nmol/L o <350 ng/dL), Harman y colaboradores<sup>30</sup> muestran una prevalencia del 12%, 19%, 28% y 49% para varones en la década de los 50, 60, 70 y 80 años respectivamente. La concentración de testosterona plasmática disminuye de 0.5% a 2.0% por año después de los 50 años<sup>5</sup>.

Una forma de clasificar la etiología del hipogonadismo es la identificación de causas primarias (alteración testicular) que provocan hipogonadismo hipergonadotrópico y causas secundarias (alteración extra-testicular) que provocan hipogonadismo hipogonadotrópico. Las causas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican en cuatro grupos principales<sup>6,7</sup>: Causas orgánicas que afectan la hipófisis o el hipotálamo, como lesiones embriológicas, síndromes malformativos, tumores, cambios post-radiación, traumatismos, hipofisitis e infecciones; causas idiopáticas, generalmente son alteraciones genéticas de receptores o de FSH, LH y GnRH; causas funcionales como ayuno, ejercicio físico intenso, enfermedades sistémicas agudas,

enfermedades inflamatorias crónicas y algunos fármacos; y condiciones médicas misceláneas incluyendo enfermedad de Crohn, enfermedades parasitarias, hemoglobinopatías como beta talasemia, trastornos del metabolismo de diferentes compuestos (aminoácidos, carbohidratos, lípidos), hemocromatosis, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, entre otras<sup>7</sup>.

Los adenomas hipofisarios son neoplasias epiteliales que se derivan de células de la hipófisis. Corresponden a 15% de los tumores intracraneales, con una incidencia de 1 a 7.6 por 100,000 personas y se encuentran hasta en 25% de las autopsias<sup>7</sup>. Pueden ser secretores (producción de síndromes clínicos característicos) o no secretores (manifestados por hemianopsia bitemporal, síntomas de hipertensión intracraneal o hipopituitarismo). Estos tumores producen hipogonadismo por dos mecanismos<sup>7</sup>: Destrucción de células secretoras de GnRH o gonadotropinas y por inhibición de la secreción de GnRH cuando existe hiperprolactinemia. Los granulomas hipofisarios observados en la sarcoidosis, la tuberculosis y la infiltración de la hipófisis (por ejemplo, con hierro en la hemocromatosis) son causas relativamente raras de deficiencia de gonadotropinas.

#### *Presentación clínica.*

Las manifestaciones del hipogonadismo dependen del momento de la vida en que ocurre el déficit hormonal<sup>2</sup>. En la etapa fetal, dependiendo del grado de carencia androgénica o de resistencia/insensibilidad a los andrógenos, el fenotipo puede ir desde el de una mujer normal hasta el de un hombre con micropene, pseudohipospadias perineoescrotal vaginal, escroto bífido y/o criptorquidia de distinta gravedad. En la etapa prepuberal puede desencadenar eunucoidismo, infantilismo genital, pubertad tardía, alteraciones en la eyaculación y en la fonación, entre otras. En los adultos, las manifestaciones clínicas de la carencia androgénica son inespecíficas y pueden variar dependiendo de la gravedad y la duración de esta, de la presencia de procesos concomitantes, del tratamiento previo con testosterona o de diferencias en la

sensibilidad de los órganos diana a los andrógenos por lo que el diagnóstico clínico de la carencia androgénica adquirida en la etapa adulta es complejo<sup>2</sup>.

Generalmente, los adultos manifiestan inicialmente disfunción sexual manifestada por interés o deseo sexual reducido, disminución de las erecciones espontáneas y evocadas por estímulos sexuales y disfunción eréctil, ginecomastia asociada a oligozoospermia o azoospermia y testículos pequeños o menguantes con deterioro marcado de la espermatogenia<sup>8</sup>. Los caracteres sexuales secundarios no sufren regresión; sin embargo, en caso de carencia androgénica marcada y prolongada puede perderse el vello que depende de los andrógenos, sobre todo vello facial, axilar y púbico<sup>1</sup>.

Dado que la testosterona y el estradiol desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la masa corporal, los hombres con carencia androgénica crónica pueden manifestar osteopenia u osteoporosis en las mediciones de la densidad mineral ósea o sufrir fracturas por compresión vertebral<sup>2</sup>. No es frecuente observar una disminución del tamaño de la próstata o de la concentración del antígeno prostático específico (PSA)<sup>1</sup>.

Otros signos y síntomas son menos específicos, aunque generalmente aparecen concomitantemente a las manifestaciones clínicas mencionadas. Se incluyen falta de energía y vitalidad, poca motivación y agresividad social, ánimo decaído e irritabilidad que pueden diagnosticarse como una depresión subsindrómica o distimia, mayor somnolencia, falta de concentración y alteraciones en la memoria<sup>9</sup>.

La compleja asociación entre síndrome metabólico e Hipogonadismo está bien establecida. En estudios observacionales se ha demostrado que la testosterona baja está asociada a la resistencia a la insulina, a un incremento en el riesgo para Diabetes Mellitus, Obesidad, Dislipidemias y Síndrome Metabólico en hombres. El 20% hasta un 64% de los hombres con obesidad tienen concentraciones de Testosterona total o fracción libre bajas. Acorde a datos

obtenidos de la European Male Aging Study (EMAS) de 2599 hombres entre los 40 a 79 años de edad, la prevalencia de Hipogonadismo de inicio tardío fue del 2.1% y se relacionó estrechamente a una amplia circunferencia de cintura, resistencia a la insulina y a Síndrome Metabólico. La asociación entre el tejido adiposo visceral y la Testosterona es bidireccional en los hombres, por otro lado, hay evidencia de que la Testosterona baja ocasiona un incremento en la resistencia a la insulina mientras que las bajas concentraciones de Testosterona son consideradas una consecuencia de la alteración metabólica y factores clínicos asociados<sup>11</sup>.

Actualmente el hipogonadismo está siendo reconocido como un factor de riesgo independiente para obesidad, Síndrome Metabólico y DM2. El índice de masa corporal y la obesidad tienen la asociación más grande con la Testosterona Total, mientras que la presión arterial y la Hipertensión Arterial la menor. Estas asociaciones también se presentan en individuos sanos. Los mecanismos potenciales mediante los cuales la Testosterona baja puede generar resistencia a la insulina en hombres han sido identificados en estudios experimentales<sup>11</sup>.

El tejido adiposo visceral es un intermediario importante. Las acciones de la Testosterona y de su metabolito estradiol en otros tejidos como el músculo, hígado, hueso o cerebro, así como otros factores independientes de tales efectos también pueden jugar un rol<sup>10</sup>.

La Testosterona promueve la aparición de células madre pluripotenciales dentro del linaje miogénico e inhibe su diferenciación en adipocitos. Además, se ha encontrado que regula las funciones metabólicas de los adipocitos maduros y miocitos, por lo que se reduce la resistencia a la insulina. El principal efecto de esta hormona en la resistencia a la insulina en los hombres tiene lugar en cambios en la composición corporal. Yialamas et al. demostraron que la Testosterona regula la sensibilidad a la insulina mediante una vía directa<sup>11</sup>.

Sin embargo, la evidencia más fuerte de que la Testosterona baja es responsable del desarrollo de la resistencia a la insulina y/o Diabetes Mellitus tipo 2 deriva en el uso de la Terapia antiandrogénica de aquellos hombres con antecedente de Cáncer de Próstata<sup>12</sup>. Como consecuencia, el tejido adiposo visceral incrementa en un periodo de 3 meses y se asocia

nuevamente con intolerancia a la glucosa y en los peores casos con pérdida de la masa muscular<sup>10</sup>.

Este esteroide sexual también promueve la sensibilidad a la insulina en hombres actuando sobre el gasto energético y/o actividad física, aunque ha sido menos estudiado. En modelos de ratones machos hay evidencia de que la testosterona puede incrementar la tasa metabólica mediante acciones dependiente de receptores de andrógenos en el músculo esquelético. La ausencia de receptores de andrógenos en ratones con actividad física disminuida, parcialmente pueden ocasionar la obesidad sarcopénica característica. Datos en estudios en humanos son menos claros, no se ha evaluado la Terapia con Testosterona en ensayos controlados aleatorizados asociados a cambios en la actividad física<sup>13</sup>.

El Hipogonadismo inducido por el Síndrome Metabólico está asociado a disfunción testicular a través de cambios hormonales u oxidativos térmicos. Los factores ambientales y genéticos también se han involucrado en esta compleja interacción<sup>14</sup>. No es coincidencia que síndromes genéticos como Prader-Willi, Bardet- Biedl y Borjeson-Forssman- Lehman presenten obesidad e hipogonadismo como características clínicas principales<sup>12</sup>.

Por otro lado, el exceso de tejido adiposo en hombres está asociado a un incremento de Testosterona a estradiol, el cual genera un hipogonadismo secundario mediante la supresión del eje. También, el estrés oxidativo en el microambiente testicular puede ligarse a una disminución de la espermatogénesis y daño espermático<sup>11</sup>.

Adipocinas como la leptina, adiponectina y resistina así como péptidos del tracto digestivo como la grelina se han propuesta como componentes ligados al Síndrome Metabólico y a alteraciones del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal<sup>12</sup>.

Un incremento en las concentraciones de Leptina se correlaciona con Testosterona total y libre bajas e inhibe la producción de testosterona por las células de Leydig en hombres obesos. Una

regulación al alza de la expresión del gen de la adiponectina podría tener un efecto negativo en la maduración sexual incluyendo la esteroidogénesis, espermatogénesis, función de las células de Sertoli y la motilidad espermática. La resistina un mediador de la resistencia a la insulina incrementa las concentraciones de HCG que podrían tener un efecto hormonal en las gónadas masculinas, asociándose a la homeostasis energética y la reproducción. Por último, pero no menos importante, la grelina podría inhibir de manera indirecta la secreción de LH mediante la inhibición de la GnRH en el hipotálamo<sup>10</sup>.

En modelos animales, Morelli et al. demostró que los conejos con Síndrome Metabólico inducido por dieta alta en lípidos desarrollaron Hipogonadismo Hipogonadotrópico así como disminución de concentraciones de Gonadotropinas y como resultado un daño inflamatorio a nivel hipotalámico (hipotalamitis)<sup>14</sup>.

La disfunción testicular en el Síndrome Metabólico es caracterizada por una insuficiencia endocrina testicular ligada a hipogonadismo y producción disminuida de Testosterona así como insuficiencia exocrina (incapacidad de los testículos para llevar a cabo la función espermática) asociada con espermatogénesis y fertilidad anómalas. Otras manifestaciones clínicas de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en los hombres con obesidad incluyen pérdida de la libido<sup>6</sup>.

En un estudio más antiguo se compararon hombres obesos y no obesos fértiles y fértiles, los niveles séricos de Testosterona estaban reducidos significativamente, la relación T/E<sub>2</sub> (estradiol) también se encontraba disminuida y los niveles de Hormona transportadora de hormonas sexuales fueron más bajas de manera significativa en el grupo con obesidad. Alteraciones endocrinas y metabólicas similares fueron reportadas en el estudio de Ramírez-Torres et al. en hombres con obesidad<sup>12</sup>.

Respecto a los niveles hormonales, un meta-análisis reciente del año 2011 reportó que los hombres con obesidad presentan hiperinsulinemia, SHBG y Testosterona total bajas, aromatización de Testosterona aumentada en tejido adiposo periférico y además relación T/E<sub>2</sub>

baja<sup>12</sup>. Recientemente los investigadores se han dado a la tarea de recolectar la información que se ha obtenido a lo largo del tiempo en este tema y la elaboración de meta-análisis con la finalidad de evidenciar al Hipogonadismo como predictor de riesgo cardiovascular. La longevidad humana es el resultado de la combinación entre factores constitucionales (factores genéticos y biológicos) y ambientales, los cuales son influenciados profundamente por la dieta, la conducta social y el estilo de vida<sup>14</sup>.

En un meta-análisis en el que se incluyeron 37 estudios observacionales se evaluaron sujetos con Testosterona baja sin o con morbilidad y mortalidad cardiovascular (Diabetes Mellitus tipo 2, Enfermedad Renal Crónica Terminal y Enfermedad Cardiovascular: Se incluyeron 43,041 hombres con edad promedio de 63.5 años, Testosterona basal en 13.9 nmol/L, IMC 26.9 kg/m<sup>2</sup> y prevalencia de fumadores activos del 21.1% durante 333 semanas de seguimiento, como objetivo principal se evaluó la mortalidad general y cardiovascular en sujetos con Testosterona endógena basal baja en comparación con aquellos con Testosterona endógena más alta. Y como objetivo secundario se vigiló la evolución de la morbilidad cardiovascular ambos grupos. Una de las principales limitaciones de los estudios incluidos es la falta de monitoreo y seguimiento a largo plazo<sup>14</sup>.

El rol del sistema endocrino, en particular los esteroides sexuales, es aún debatible. Considerando la tasa alta de Enfermedad Cardiovascular observada en los hombres y el rol protector de los estrógenos en las mujeres premenopáusicas, el incrementado riesgo cardiovascular en los hombres que abusan de los esteroides anabólicos, la acción negativa de la Testosterona para hombres que gozan de salud y que padecen enfermedad Cardiovascular ha constituido varias hipótesis<sup>15</sup>.

Por otro lado, se ha documentado vasta evidencia de una fuerte relación entre niveles bajos de Testosterona asociada a la edad y un empeoramiento en el perfil metabólico y cardiovascular, los cuales podrían mejorar con la normalización de las cifras de Testosterona. Sin embargo, hay que reconocer que éstas últimas observaciones han sido recientemente criticadas. De hecho, el

concepto de Hipogonadismo Funcional está emergiendo en comparación al Hipogonadismo orgánico o clásico<sup>11</sup>. La primera entidad está esencialmente asociada a comorbilidades ocasionando una alteración en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal. Si las condiciones morbilidades asociadas con tratadas o remitidas, el Hipogonadismo funcional es potencialmente reversible<sup>15</sup>. En los últimos 5 años varios reportes han evidenciado una posible asociación entre Testosterona baja y riesgo Cardiovascular incrementado tanto en la población general como en subpoblaciones específicas incluyendo a hombres con Enfermedad Cardiovascular<sup>14</sup>.

Datos obtenidos del JUPITER un estudio amplio y prospectivo que evaluó los efectos de la Rosuvastatina versus Placebo en mortalidad Cardiovascular inicialmente en hombres y mujeres sanas, demostró a un seguimiento máximo de 5 años que la inflamación y su modulación juegan un papel crítico para los efectos benéficos de la terapia con estatina. Por lo tanto, la magnitud de la inflamación podría considerarse un posible sesgo confuso en la evaluación del riesgo cardiovascular residual<sup>14</sup>.

Existe significativa evidencia que ha reportado que cifras de Testosterona baja podrían estar involucradas en la regulación de la inflamación en diferentes tejidos<sup>15</sup>. En modelos animales se ha documentado en el hipogonadismo funcional experimental obtenido de conejos alimentados con dieta alta en grasas se encuentra asociado a la inflamación de varios tejidos incluyendo la próstata, hipotálamo y el hígado, de los cuáles es potencialmente reversible con terapia de Testosterona. Sin embargo, los datos obtenidos en humanos son conflictivos<sup>14</sup>.

En particular, una publicación de 2 estudios fármaco-epidemiológicos realizados a finales del 2013 e inicios del 2014 que reportan una alta carga cardiovascular en hombres con terapia sustitutiva con Testosterona generando escepticismo en la comunidad científica y gran clamor por la prensa laica. Las limitaciones de estos artículos son importantes. A pesar de estos dos estudios, vasta evidencia ha reportado un efecto neutral o positivo de la Terapia con Testosterona sobre el riesgo cardiovascular<sup>14</sup>.

En un análisis cuantitativo de 10 reportes fármaco-epidemiológicos disponibles, Alexander et. recientemente enfatizó que todos los estudios disponibles muestran una heterogeneidad clínica

y metodológica fuerte y de muy baja calidad debido al riesgo de sesgo, imprecisión e inconsistencia<sup>15</sup>.

Es necesario interpretar con cautela estos resultados desde los factores residuales confusos que pueden resultar en una fuente de sesgos debido a la asignación sin azar a la exposición a la Testosterona exógena. En particular, se podría especular que personal médico muy frecuentemente prefiere tratar individuos sanos, y estos individuos más a menudo requieren manejo para sus problemas relacionados a Hipogonadismo (ámbito sexual), por lo que la cifra de mortalidad es más baja en este grupo<sup>15</sup>.

## **TESTOSTERONA Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

De acuerdo a la vasta mayoría de datos derivados de los meta-análisis disponibles de ensayos controlados aleatorizados se ha demostrado que la terapia con testosterona tiene efectos neutrales sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular<sup>20</sup>. En particular, aunque Xu et al. en sus meta-análisis reportaron un incremento en el riesgo cardiovascular relacionado al manejo con T particularmente en ensayos no patrocinados por la Industria Farmacéutica, esto no ha sido confirmado por otros autores de estudios más grandes y recientes. Además, en cuanto a preparaciones específicas de Testosterona, Borst et. al reportaron un incremento en el riesgo cardiovascular debido al uso de fórmulas de Testosterona orales<sup>21</sup>.

En este meta-análisis se concluyó que la Testosterona endógena baja en hombres mayores a 60 años de edad es un franco marcador de Riesgo Cardiovascular. Respecto al beneficio que posiblemente se obtendría con T exógena, se requiere de la realización de ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo. Los niveles bajos de T están asociados al Síndrome Metabólico, Enfermedad Cardiovascular y aumento de la mortalidad Cardiovascular. La T ejerce un efecto significativo en la regulación del acúmulo del tejido adiposo y en el metabolismo de lípidos y glucosa. Los adipocitos son la fuente primaria de la mayoría de las adipocinas más importantes responsables de la inflamación y de las enfermedades crónicas<sup>22</sup>.

La testosterona ejerce un efecto inhibitorio en el tejido adiposo en la formación y la expresión de varias adipocitocinas como la leptina, Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), IL-6, IL-1 y se

asocia favorablemente a los niveles de Adiponectina, mientras que niveles bajos de T se relaciona a un incremento en la expresión de marcadores de inflamación. Más estudios son necesarios para continuar investigando el rol de la Testosterona asociados a la pérdida de peso y a la actividad física, en su acción sobre los mecanismos de producción y regulación de citocinas proinflamatorias<sup>21</sup>.

El desarrollo y progresión de enfermedades crónicas están relacionadas a los niveles bajos de testosterona y biomarcadores inflamatorios, pero sus mecanismos son pobremente conocidos<sup>22</sup>. La deficiencia de T (conocida como hipogonadismo) en hombres mayores se ha asociado con Síndrome Metabólico e incremento del riesgo de Enfermedad Cardiovascular y mortalidad general independientemente de otros numerosos factores. Observaciones similares fueron reportadas en hombres jóvenes. Antes de cualquier manifestación concurrente de Enfermedad Cardiovascular o alguna otra enfermedad sistémica, las concentraciones bajas de T se correlacionan con concentraciones de proteína C reactiva (PCR) elevadas, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , proteína inflamatoria de Macrófagos 1- $\beta$  y FNT- $\alpha$  en hombres jóvenes y mayores<sup>21</sup>. La Proteína C reactiva es un marcador sensible de inflamación producida en el hígado y se correlaciona con la enfermedad coronaria y muertes por otras causas<sup>20</sup>.

El estado inflamatorio ocasionado por citocinas inflamatorias es particularmente evidente en la senectud y en los pacientes con T baja y obesidad. Además, las adipocinas median la resistencia a la insulina, las principales adipocinas involucradas son la adiponectina, la leptina, la resistina, la visfatina, quemerina, TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, Inhibidor del activador del plasminógeno 1, proteína quimioatrayente monocítica 1 (MCP-1) y la proteína ligado al retinol 4 (RBP-4). Niveles más altos de citocinas proinflamatorias juegan un rol crucial en el desarrollo de Enfermedad Cardiovascular, y el tratamiento con Testosterona provee efectos benéficos sobre los marcadores patogénicos y sobre el cuadro clínico de la Enfermedad Coronario<sup>21</sup>. Además, las adipocinas se encuentran involucradas en el desarrollo y progresión del cáncer. La etiología del incremento en los marcadores inflamatorios no está completamente definida, sin embargo, es conocido que la alimentación y la actividad física también ejercen un rol primario<sup>20</sup>.

Es poco conocido cómo las hormonas esteroideas sexuales y las vías de la inflamación interactúan e influyen en el proceso de envejecimiento o en el desarrollo y progresión de las enfermedades crónicas, incluyendo la enfermedad cardiovascular y el cáncer de próstata, en hombres<sup>21</sup>.

De 824 artículos recuperados, 35 fueron incluidos en un metanálisis, de los cuáles se dividieron en 2 grupos: uno de ellos incluyó 17 estudios que evaluaron la incidencia de enfermedades inflamatorias en hombres con T baja que involucraron 14, 658 pacientes con una edad promedio de  $59.9 \pm 12.8$  años. El otro grupo incluyó 18 estudios que evaluaron el efecto del tratamiento con testosterona sobre niveles plasmáticos de los marcadores inflamatorios, involucrando 1654 pacientes con una edad promedio de  $56,4 \pm 15.6$  años. Dentro del primer grupo, sólo en un estudio no se encontró correlación entre los niveles de T y PCR, pero este estudio fue dirigido a hombres sanos de mediana edad, mientras que en los otros estudios se encontró una correlación negativa significativa entre niveles de Testosterona y marcadores inflamatorios. Dentro de los estudios que evaluaron el efecto del Tratamiento con testosterona sobre marcadores proinflamatorios, 6 de ellos no encontraron efecto alguno<sup>22</sup>.

En este meta-análisis se correlacionó significativamente a los niveles de Testosterona con altas concentraciones de marcadores inflamatorios en diferentes condiciones clínicas tales como obesidad, síndrome metabólico, falla cardíaca, en adultos mayores sanos, aterosclerosis carotídea, hipogonadismo, síntomas urológicos, Diabetes Mellitus tipo 2<sup>22</sup>. En todos los estudios, se encontró una correlación negativa entre niveles bajos de Testosterona y PCR, mientras que sólo unos pocos estudios evaluaron Interleucina 6 y TNF- $\alpha$ . Haring et al. no encontraron correlación entre esteroides sexuales masculinos en plasma con marcadores de inflamación, Bathia et al. mostró que la T baja se correlacionó inversamente con PCR y pudo haber contribuido a una anemia moderada. Maggio et al. encontró que los niveles de T baja tienen una correlación inversa con IL-6. En estudio epidemiológico extenso se reveló que hombres con niveles de Testosterona bajos tienen una mayor incidencia de obesidad, síndrome metabólico, cáncer y

procesos de inflamación aguda. En hombres adultos mayores los niveles bajos de Testosterona fueron correlacionados con la incidencia de Síndrome Metabólico, resistencia a la insulina e inflamación evidenciando que los altos niveles de Proteínas C reactiva pueden considerarse predictores independientes de Síndrome Metabólico<sup>21</sup>.

Algunos estudios que evaluaron la asociación de PCR con Testosterona baja no se adaptaron a otros factores como al tabaquismo u obesidad. Pocos estudios epidemiológicos no encontraron correlación consistente entre hormonas esteroideas y biomarcadores inflamatorios en hombres. Otros no encontraron correlación entre los niveles de andrógenos con marcadores inflamatorios<sup>22</sup>. La mayoría de los estudios encontraron evidencia protectora como efecto de la Testosterona contra la inflamación independientemente de la condición clínica que se tratase. Sin embargo, es complicado plasmar una evaluación global porque sólo unos pocos estudios habrían detectado más de una citoquina involucrada además del PCR. La correlación de la T con la inflamación debería ser evaluada sobre un gran número de biomarcadores y adaptarse con más factores relacionados. El efecto de la terapia con T sobre la secreción de citocinas inflamatorias en hombre esta sido investigada por muchos estudios<sup>22</sup>. Dos ensayos aleatorizados mostraron que la terapia con T en hombres hipogonádicos producen una disminución de adipocinas, pero otros estudios no lograron los mismos resultados<sup>19</sup>. Singh et al. no observó tal asociación entre diferentes dosis de enantato de testosterona administradas con la actividad de insulina y niveles de PCR en pacientes jóvenes eugonádicos (de 18 a 35 años de edad). Nasser et al. encontró que la terapia con T fue efectiva en Enfermedad de Crohn, determinada por una reducción de PCR y en el índice de Actividad para Enfermedad de Crohn. Otros estudios no encontraron alguna variación en las concentraciones de PCR posterior a la administración de T en adultos mayores con Testosterona baja (160 mg por día de undecanoato de T vía oral y sobre citoquinas inflamatorias (Sustanon 200 mg cada 2 semanas durante 3 meses)<sup>21</sup>. Evidencia clínica robusta reportó que el Tratamiento con Testosterona en hombres hipogonádicos han tenido un efecto atenuante sobre marcadores inflamatorios. Sin embargo, otros no encontraron efecto significativo. Se encontraron discrepancias evidentes en algunos estudios como la metodología adoptada por algunos, las diferentes dosis administradas

de Testosterona, el tiempo de observación y las diferentes condiciones clínicas<sup>22</sup>. La administración transdérmica de Testosterona en adultos mayores no demostró algún efecto inhibitorio sobre PCR, TNF-  $\alpha$ , IL-6, mientras que el undecanoato de T 1000 mg cada 6 semanas parecer ser capaz de disminuir marcadores inflamatorios. Las diferencias observadas en estos estudios pueden estar relacionadas a las diferentes dosis administradas de Testosterona en donde la vía transdérmica es un poco menos que la intramuscular<sup>19</sup>. Además, se reportó una incidencia más alta de inflamación y cáncer en pacientes con Testosterona baja. Considerando los datos de estos estudios, parece evidente que la administración de T es más efectiva en reducir la inflamación en hombres con hipogonadismo que en hombres eugonádicos. En hombres con eugonadismo, el efecto de la Testosterona parece ser dosis- dependiente y a dosis bajas son inefectivas tanto por vía oral como transdérmica, este efecto se ha visto también en hombres jóvenes hipogonádicos<sup>19</sup>.

#### *Mecanismo de acción de la testosterona en la inflamación*

La T y la obesidad interactúan y la correlación inversa en el nivel de Testosterona y la grasa corporal está confirmada. El tratamiento con Testosterona es efectivo para determinar la pérdida sostenida de grasa corporal en Hombres con hipogonadismo<sup>19</sup>. Los andrógenos son muy activos en la regulación del metabolismo del tejido adiposo y su distribución debido a la presencia del receptor de andrógenos (AR) en los adipocitos. El receptor de andrógenos se encuentra en los preadipocitos con mayor expresión en la grasa visceral que en la subcutánea y parcialmente puede explicar la distribución del tejido adiposo. Notablemente en los adipocitos también son expresados los receptores de estrógenos (ER)  $\alpha$  y  $\beta$ . La activación de ER $\alpha$  en los adipocitos en hombres y mujeres tiene un efecto protector contra la acumulación de tejido graso, inflamación y fibrosis, y la delección del gen ER $\alpha$  refleja una obesidad en ambos sexos. En hombres, el depósito de grasa visceral es mayor que en las mujeres debido a una baja activación del ER $\alpha$ <sup>21</sup>. La grasa visceral se correlaciona con el síndrome metabólico y con Enfermedades cardiovasculares independientemente de otras medidas de adiposidad<sup>22</sup>.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Tienen relación las concentraciones séricas de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  con las concentraciones de testosterona en suero y el riesgo cardiovascular en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico?

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

Las concentraciones de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  son inversamente proporcionales a las concentraciones séricas de testosterona y directamente proporcionales al riesgo cardiovascular en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Una elevada incidencia de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, como infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, ha sido informada en pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales. La enfermedad cerebrovascular puede estar relacionada con el hipopituitarismo y las imperfecciones en el reemplazo hormonal, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia disregulación del ritmo circadiano y obesidad. Un estudio de 145 pacientes con MAHNF mostró una prevalencia de hipertensión arterial en el 75,9% de los pacientes, hiperglucemia en 31.7%, una circunferencia abdominal elevada en 53.1%, HDL-C baja en 29%, e hipertrigliceridemia en 46.9%. Se ha reportado que 41% de los pacientes presentan síndrome metabólico. Es conocido que la enfermedad cardiovascular es precedida por disfunción endotelial y que existen marcadores inflamatorios que nos pueden indicar el estado inflamatorio de los pacientes así como el impacto que juega el uso de testosterona en la dinámica endotelial. No existe reportes en nuestra población que hayan explorado la asociación entre disfunción endotelial e hipogonadismo con reemplazo hormonal por lo que serán de gran importancia para la prevención de enfermedades cardiovasculares estos los resultados de esta investigación.

## JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En la clínica de tumores de hipófisis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 300 hombres quienes han sido operados de macroadenomas no funcionantes, hasta un 80% de estos cursan con hipogonadismo hipogonadotrópico y ameritan reemplazo hormonal con testosterona. Recientemente hemos reportado la prevalencia de diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y obesidad en nuestros pacientes encontrando un 30%, 27%, 48% y 85% respectivamente, no habiendo cambio significativo durante el seguimiento. Los pacientes con MAHNF mostraron un aumento significativo del riesgo de colesterol alto (SMR 1.68, IC 95% 1.28–2.17,  $p = 0.001$ ) y diabetes (SMR 3.19, IC del 95% 2.19–4.49,  $p = 0.01$ ). Cuando se analizó el riesgo cardiovascular según la escala Globorisk se observó que el género masculino tenía un riesgo más alto al inicio y al final del seguimiento en comparación con el género femenino (81% versus 18%,  $p = 0.01$ ) y (72% versus 28%,  $p = 0.01$ ). Concluyendo que este grupo de pacientes tienen una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular (**Arterioesclerosis, Infarto agudo de miocardio, Enfermedad Vasular Cerebral**) y metabólica, y un alto riesgo cardiovascular, especialmente en hombres.

Debido a estos hallazgos y considerando que gran parte de nuestros pacientes **operados de Macroadenomas Hipofisarios no funcionantes** están bajo reemplazo con **enatato de testosterona**, se investigará si existe una asociación entre las concentraciones de citocinas inflamatorias involucradas en la patogenia de la enfermedad cardiometabólica (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y el uso de testosterona o las concentraciones séricas durante su uso.

## OBJETIVO PRIMARIO

1. Cuantificar las concentraciones de citocinas inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6) en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en seguimiento de la clínica de MAHNF.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Asociar las concentraciones de citocinas inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6) con las concentraciones séricas de testosterona en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en seguimiento de la clínica de MAHNF.
2. Asociar las concentraciones de citocinas inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6) con el riesgo cardiovascular en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en seguimiento de la clínica de MAHNF.

## **METODOLOGÍA.**

**UNIVERSO DE TRABAJO.** Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de adenomas de hipófisis no funcionales.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Tamaño de muestra estimado para una hipótesis de una sola proporción:

Ho:  $p = 0.3900$ , donde  $p$  es la proporción de la población asumida.

alfa = **0.0500** (dos colas)

poder = **0.9000**                       $p$  alterna = **0.1500**

Tamaño de muestra estimado:         $n = 39$

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes del género masculino mayores de 18 años, en seguimiento de la clínica de adenomas de hipófisis no funcionales.

2. Con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico con y sin reemplazo con testosterona.
3. Pacientes que firmen su consentimiento informado.

**Criterios de no inclusión:**

1. Pacientes que tengan diagnóstico conocido de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia mixta, hiperuricemia y que se encuentren fuera de las metas establecidas por ATP III.

**Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que no cuenten con el expediente clínico y de laboratorio completo.
2. Pacientes cuyas muestras no sean adecuadas para la cuantificación de las citocinas inflamatorias.

**DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Años	Expediente clínico
Género	Cualitativa Nominal Dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	sexo: masculino o femenino	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico
TNF $\alpha$	Cuantitativa Continua	Es una citocina proinflamatoria involucrada en la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, metabolismo óseo, metabolismo de lípidos y coagulación	Citocina proinflamatoria perteneciente a la superfamilia de factores de necrosis tumoral, involucrada en la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, metabolismo óseo, metabolismo de lípidos y coagulación, cuya acción es mediada por receptores	pg/mL	Expediente clínico

			TNFRSF1A/TNFR1 y TNFRSF1B/TNFR1B.		
IL-1	Cuantitativa Continua	Es una citocina producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados. Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés.	Citocina producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados. Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés.	pg/mL	Expediente clínico
IL-6	Cuantitativa Continua	Es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.	Glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.	pg/mL	Expediente clínico
IL-10	Cuantitativa Continua	La IL-10 es una importante citocina inmunorreguladora que actúa en las células presentadoras de antígeno mediante la inhibición tanto de la síntesis de citocinas como de moléculas co-estimuladoras y moléculas HLA clase II.	Citocina inmunorreguladora que actúa en las células presentadoras de antígeno mediante la inhibición tanto de la síntesis de citocinas como de moléculas co-estimuladoras y moléculas HLA clase II.	pg/mL	Expediente clínico
Metabolismo de la glucosa	Cualitativa Ordinal	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.	Se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicados en el 2017 para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa	0: normal 1: GAA 2: ICHO 3: DM	Expediente clínico
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Elevaciones de la TA con y sin usos de fármacos antihipertensivos	Elevaciones de la TA >135/85 mmHg con y sin tratamiento médico	0: no 1: si	Expediente Clínico
Dislipidemia mixta	Cualitativa nominal dicotómica	Elevación en la concentración sérica de colesterol total y triglicéridos	Elevación de CT >200 mg/dL y TG > 150 mg /dL	0: no 1: si	Expediente clínico

Hiperuricemia	Nominal dicotómica	Elevación de las concentraciones séricas del ácido úrico	Concentraciones séricas por arriba de 7 mg/dL	0: no 1: si	Expediente clínico
---------------	--------------------	--	---	----------------	--------------------

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio transversal descriptivo analítico.

**TIPO DE MUESTREO:** No probabilístico.

**UNIVERSO DE TRABAJO.** Clínica de adenomas de hipófisis no funcionales del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**POBLACIÓN BLANCO.** Pacientes post operados de macroadenoma de hipófisis no funcional con hipogonadismo hipogonadotrópico del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO.** Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de macroadenoma de hipófisis no funcional con hipogonadismo hipogonadotrópico del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

## **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 estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. 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

independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se estableció con un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0.

### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.**

Durante la visita médica habitual de los pacientes en seguimiento de la clínica de adenomas de hipófisis no funcional cuyas edades se encuentren entre 18-65 años, se le invitará a participar en el estudio de investigación y se le solicitará la firma del consentimiento informado. Se tomará en cuenta si el paciente cursa o no con hipogonadismo hipogonadotrópico y si usa reemplazo hormonal con testosterona o no. Se realizará la toma antropométrica necesaria para el estudio y se procederá a una toma de muestra sanguínea de aproximadamente 5 cm<sup>3</sup> para la determinación de las citocinas correspondientes. Una vez obtenidos los resultados se vaciarán a la base de datos correspondiente para su análisis.

### **FACTIBILIDAD.**

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentan 4-5 casos nuevos al mes de hipogonadismo hipogonadotrópico. 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 en la toma de muestras sanguíneas, 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 se **tomará una muestra única** sanguínea el día que acuden a su consulta habitual, esto previo a firma del consentimiento informado.

**Se considera de riesgo 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. De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica en seres humanos, incluida la investigación de material humano y de su información (datos), se promoverá y asegurará el respeto hacia los participantes, así como la protección de su salud y sus derechos individuales.

El bienestar del sujeto prevalecerá siempre sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad.

Se preservará el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los participantes mediante la anonimización. Se informará de forma clara, la conservación de la muestra sanguínea para estudios posteriores. Se informará a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado.

Debido a la utilización de datos personales y toma de una muestra única sanguínea se solicitará una carta de consentimiento informado (Anexo 3), la cual será solicitada por una persona distinta al médico tratante o alguien que pueda generar subordinación por el paciente.

Se incluirán al total de pacientes que cumplan los criterios de selección, atendiendo al principio de imparcialidad.

El paciente se beneficiará de tener una evaluación más profunda de factores de inflamación endotelial que nos permitan establecer su riesgo de enfermedades cardio metabólica y tomar medidas de prevención adecuadas.

## **RESULTADOS**

Se analizaron los resultados de 40 pacientes del género masculino en reemplazo hormonal con Enantato de Testosterona, de los cuales se midió Proteínas C Reactiva como marcador de inflamación y se evaluó su correlación con distintas variables implicadas en la elevación de riesgo cardio metabólico.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

La edad al inicio del estudio fue de  $51.55 \pm 7.8$  años, la media de la talla fue  $1.68 \pm 0.06$  metros; la mediana para el peso fue de 82.1 kg (RIC 74.7-90). Todos se encontraban en tratamiento con testosterona al momento de la encuesta, la duración del tratamiento reportó una mediana de 27 (RIC,8-72) meses, presentando concentración de testosterona con mediana de 492 (RIC, 301.7-653) ng/dL.

Las características tumorales del adenoma al momento del diagnóstico fueron las siguientes: diámetro cefalocaudal de 3.3 cm (RIC 2.6-3.9), diámetro transversal 2.7 cm (RIC 2.2-3.1), diámetro anteroposterior 2.7 cm (RIC 2.4-3-7).

Al momento del diagnóstico del MAHNF, 73.8% de los pacientes presentaron cefalea y el 48.9% hemianopsia bitemporal, siendo estas dos las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron las parálisis de la musculatura extraocular en 2.5% y datos de hipertensión endocraneana en 5.1%. En ninguno 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 60.5 % de los pacientes presentaron hipotiroidismo central; 39.4% hipocortisolismo y 65.7% hipogonadismo hipogonadotrófico. Nueve pacientes (23.6%) tuvieron panhipopituitarismo y 5 pacientes (13.5%) no tenían ninguna deficiencia hormonal previa a la cirugía.

Respecto a las complicaciones post quirúrgicas, cuatro de los pacientes presentaron fístula de líquido cefalorraquídeo y 17 más presentaron diabetes insípida (Tabla 1).

De los antecedentes heredofamiliares interrogados se obtuvo que en el 17.9% de los pacientes había antecedente de diabetes mellitus en familiares directos; en el 12.8% de los pacientes, de hipertensión arterial sistémica; en el 23% de los pacientes, antecedente combinado de diabetes mellitus e hipertensión arterial; mientras que en el 7.1% además había antecedente heredofamiliar de dislipidemia o cardiopatía isquémica.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n=40)

Edad, años (media $\pm$ DE)	51.5 $\pm$ 7.8
Defecto visual campimétrico previo a cx, n (%)	16 (48.9)
Panhipopituitarismo previo a cx, n (%)	9 (23.6)
Hipocortisolismo previo a cx, n (%)	15 (39.4)
Hipotiroidismo previo a cx, n (%)	23 (60.53)
Hipogonadismo previo a cx, n (%)	25 (65.7)

### CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS

De los 40 pacientes, un 27.5% (n= 11) eran hipertensos. La tensión arterial sistólica tuvo una media de 118.5  $\pm$  17.05 mmHg. La tensión arterial diastólica tuvo una media de 74.6  $\pm$  8.9 mmHg. Todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA, ARA II o calcioantagonista según cada caso.

Un 15% (n= 6) eran diabéticos. La hemoglobina glucosilada es un parámetro bioquímico utilizado para el monitoreo y pronóstico de los pacientes con diabetes tipo 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 a 6.5% y en pacientes con diabetes se considera una meta control igual o menor a 7% o hasta 8% en pacientes seleccionados. En este rubro la hemoglobina glucosilada tuvo una mediana de 5.7 (RIC 5.4-6).

La cifra de glucosa en ayuno fue de 99.4  $\pm$  35.5 mg/dl.

Siendo la dislipidemia una patología de impacto directo en el riesgo cardiovascular, se documentó un 20% de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Con respecto al perfil lipídico se observó que el C-HDL tuvo una media de 42.3  $\pm$  12.41 mg/Dl, C-LDL una mediana de 104 (RIC 80.5-118.5) mg/dL. El colesterol total tuvo una mediana de 190 (RIC 157-213) mg/dL.

La cifra de triglicéridos tuvo una mediana de 188 (RIC 145-233) mg/dL.

Una variable bioquímica que ha tomado un papel importante en la fisiopatogenia de las enfermedades cardiometabólicas 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 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 futura enfermedad arterial coronaria en pacientes jóvenes. En nuestros pacientes se observó un ácido úrico con media de  $6.49 \pm 1.48$  (Tabla 2).

En otros parámetros evaluados, se encontró que únicamente el 5% (n=2) mencionó mantenerse como fumador activo, comparado con el 15.3% (n=6) que mencionó ser fumador activo previo al inicio de tratamiento con testosterona.

La hemoglobina del grupo tuvo una media de  $15.9 \pm 1.5$  y el hematocrito  $48.6 \pm 4.7\%$  al momento de la encuesta. El antígeno prostático se mantuvo con una mediana de 0.65 (RIC 0.49-1.3). Tomado en cuenta la determinación de enzimas hepáticas, la TGP tuvo una media de  $27.8 \pm 11.9$  y la TGO una mediana de 24 (RIC 20-32) U/L.

Tabla 2. Variables bioquímicas asociadas con el aumento del riesgo cardiovascular (n=40)

	Tratamiento con Reemplazo hormonal
Glucosa (mg/dL), media $\pm$ DE	99.4 $\pm$ 35
HbA1C (%), mediana (RIC)	5.7 (RIC 5.4-6)
TA sistólica (mmHg), media $\pm$ DE	118.5 $\pm$ 16.3
TA diastólica (mmHg), media $\pm$ DE	74.6 $\pm$ 8.9
Colesterol total, (mg/dL), mediana (RIC)	190 (RIC 157-213)
C-HDL (mg/dL), media $\pm$ DE	42.3 $\pm$ 12.41

C-LDL (mg/dL), mediana (RIC)	104 (RIC 80.5-118.5)
Triglicéridos (mg/dL), mediana (RIC)	188 (RIC 145-233)
Ácido Úrico mg/dL, media ± DE	6.49 ± 1.48
PCR mediana (RIC)	0.345 (RIC 0.19-0.43)

Debido a que este es un estudio piloto para conocer el grado de disfunción endotelial en pacientes con hipogonadismo hipogonatrófico con terapia de reemplazo hormonal se cuantificaron cifras de PCR cuya media fue de  $0.362 \pm 2.78$  mg/dL y su asociación con distintas variables metabólicas, de las cuales su alteración o descontrol se consideran factores que elevan el riesgo cardiovascular en los hombres de esta población.

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL TAS

35 . plot TAS\_Post PCR

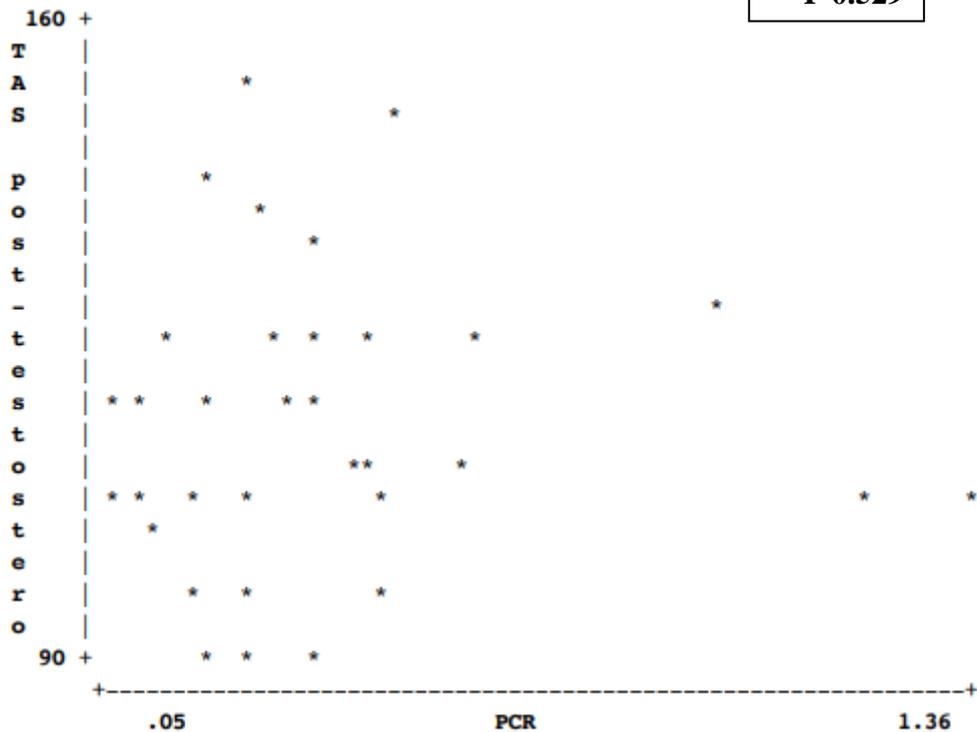


Gráfico 1. La correlación entre TAS post testosterona y PCR fue  $r = 0.10$ , ( $P = 0.52$ )

## TAD

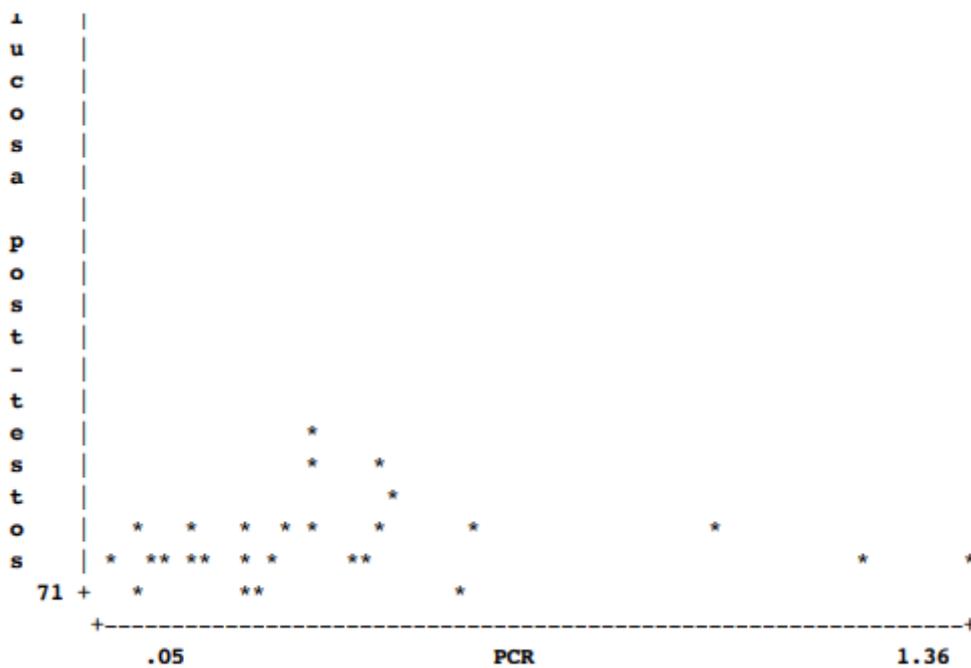
36 . plot TAD\_Post PCR



Gráfico 2. La correlación entre TAD post testosterona y PCR fue  $r=0.21$ , (P 0.22)

## METABOLISMO DE LA GLUCOSA

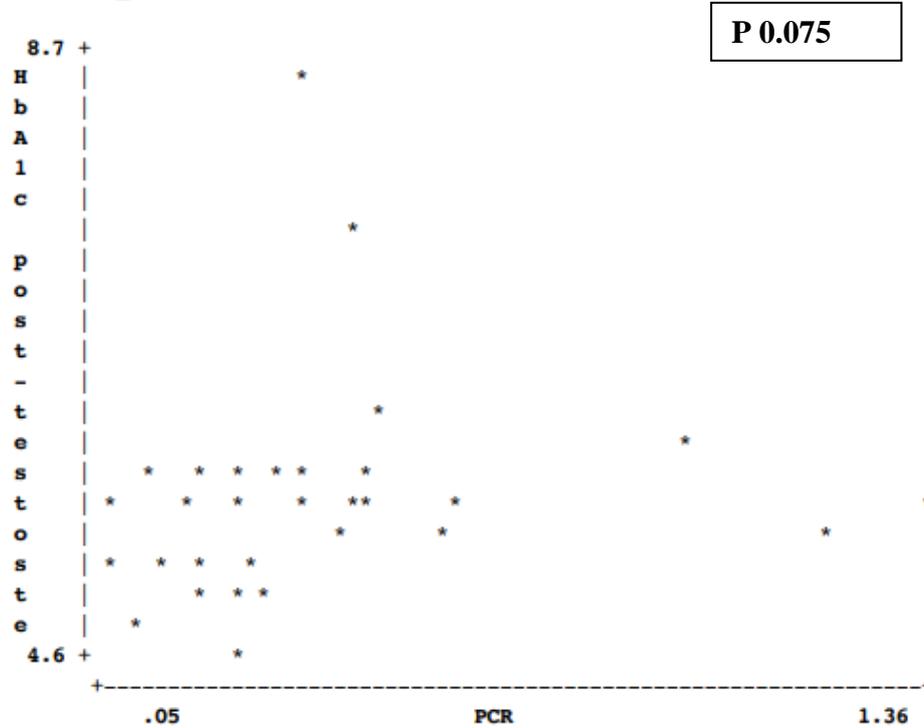
### Glucosa



Gráfica 3. La correlación entre Glucosa post testosterona y PCR fue  $r=0.22$ , (P 0.10)

### HbA1C

30 . plot HbA1c\_Post PCR



Gráfica 4. La correlación entre HbA1C post testosterona y PCR fue  $r = 0.32$ ,  $p = 0.075$

### DISLIPIDEMIA MIXTA Colesterol Total

31 . plot CT\_Post PCR

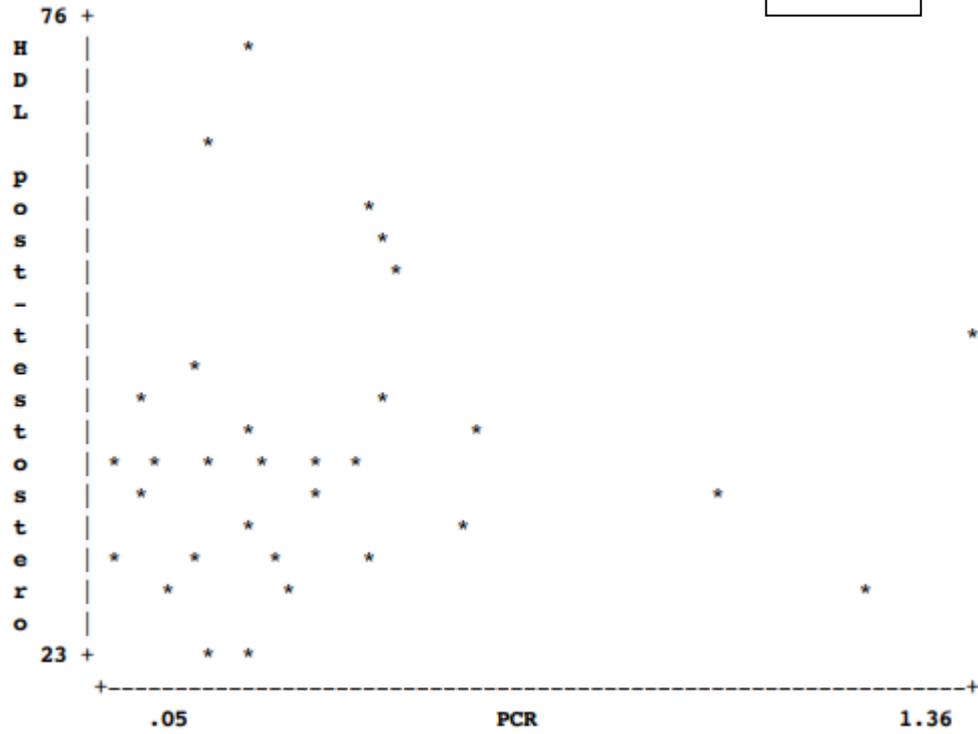


Gráfica 5. La correlación entre CT post testosterona y PCR fue  $r = 0.35$  ( $P 0.033$ )

C- HDL

32 . plot HDL\_Post PCR

**P 0.409**



Gráfica 6. La correlación entre HDL post testosterona y PCR fue  $r= 0.15$  (P 0.40)

C- LDL

33 . plot LDLPOST PCR

**P 0.92942**



Gráfico 7. La correlación entre LDL post testosterona y PCR fue  $r= 0.38$ , (P 0.06)

### TRIGLICÉRIDOS

29 . plot TAG\_Post PCR

**P 0.042**

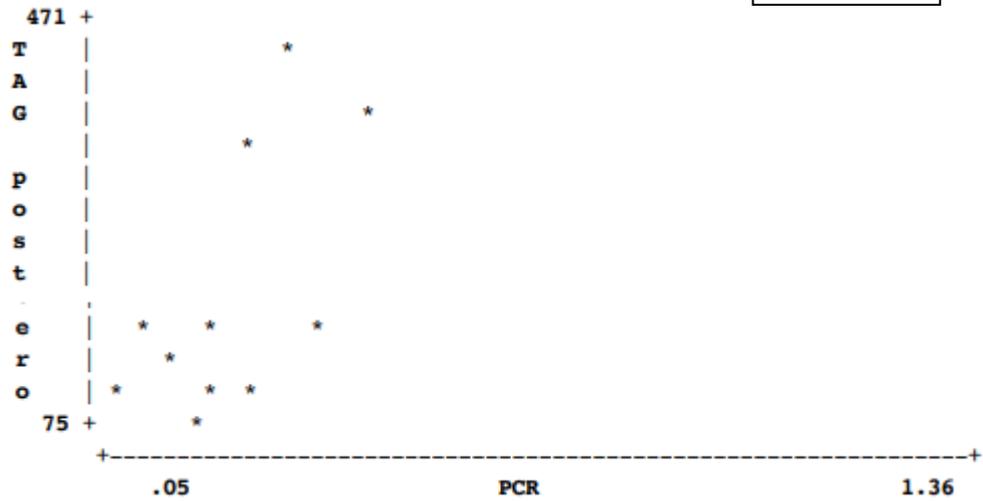


Gráfico 8. La correlación entre TAG post testosterona y PCR fue  $r= 0.36$ , (P 0.042)

### HIPERURICEMIA

38 . plot AcUr\_Post PCR

**P 0.16**

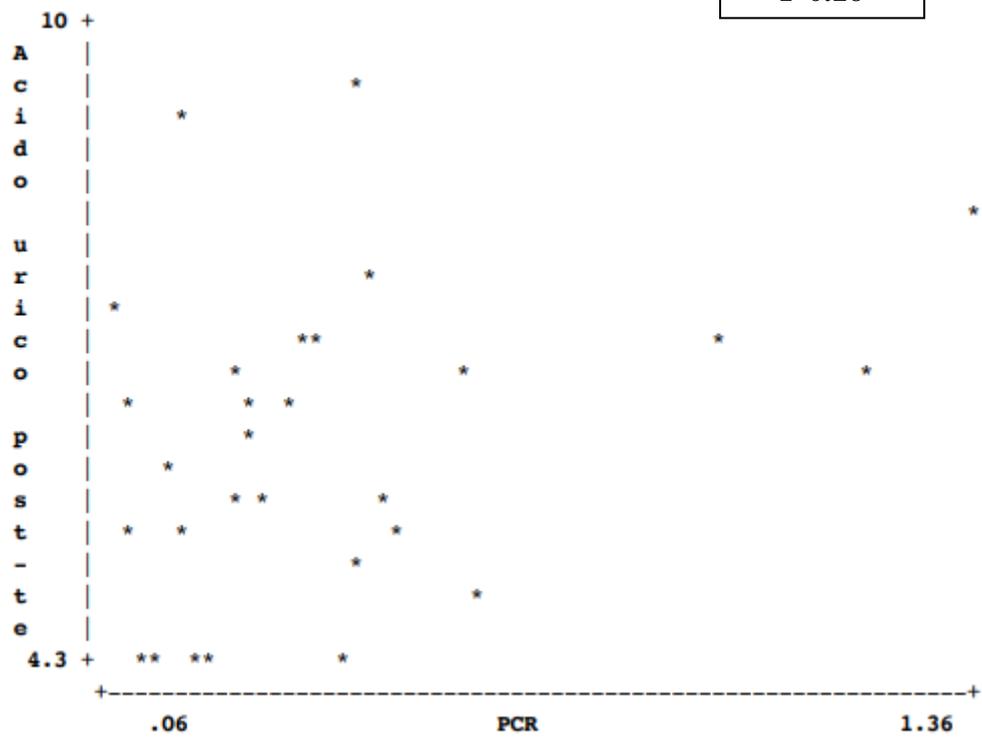


Gráfico 9. La correlación entre Ácido úrico post testosterona y PCR fue  $r= 0.26$ , (P 0.16)

## **DISCUSIÓN**

Existe vasta evidencia de una fuerte relación entre niveles bajos de Testosterona asociada a la edad y un empeoramiento en el perfil metabólico y cardiovascular, lo cuáles podrían mejorar con la normalización de las cifras de Testosterona<sup>11</sup>. En este caso la población en estudio fueron hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico con terapia de reemplazo hormonal, por lo que se evaluaron diferentes variables metabólicas de las cuáles su alteración, se asoció con un aumento en el riesgo cardiovascular y se correlacionó cada una, con niveles séricos de Proteína C Reactiva, un importante marcador sensible de inflamación.

Se ha demostrado que la testosterona ejerce un efecto inhibitorio en el tejido adiposo en la formación y la expresión de varias adipocitocinas como la leptina, Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), IL-6, IL-1 y se asocia favorablemente a los niveles de Adiponectina, mientras que niveles bajos de T se relaciona a un incremento en la expresión de marcadores de inflamación. Se necesitan más estudios para continuar investigando el rol de la Testosterona asociados a la pérdida de peso y a la actividad física, en su acción sobre los mecanismos de producción y regulación de citocinas proinflamatorias<sup>21</sup>.

Por lo que se demostró que los niveles bajos de testosterona independientemente de otros factores tienen acción directa sobre la producción de una respuesta inflamatoria amplia y los niveles de Testosterona en rangos de normalidad confieren un rol protector sobre enfermedad y mortalidad cardiovascular.

En este estudio se evidenció la correlación directa de concentraciones de PCR como marcador inflamatorio con niveles de lípidos principalmente Triglicéridos y colesterol LDL, las cuales son las principales moléculas aterogénicas implicadas en el paso inicial de la Aterogénesis y de las cuáles se sabe que son las responsables directamente de la respuesta inflamatoria e inmune así como la progresión de la lesión aterosclerótica.

No se demostró correlación directa y significativa con el resto de las variables.

De ahí la importancia del tratamiento con Testosterona exógena y la repleción adecuada de las concentraciones séricas en hombres hipogonádicos. Existen diversos ensayos aleatorizados que

han estudiado terapia de reemplazo con distintas dosis y han concluido que los efectos de la Testosterona probablemente sea dosis-dependiente.

Dos ensayos aleatorizados mostraron que la terapia con T en hombres hipogonádicos producen una disminución de adipocinas, pero otros estudios no lograron los mismos resultados<sup>19</sup>. Singh et al. no observó tal asociación entre diferentes dosis de enantato de testosterona administradas con la actividad de insulina y niveles de PCR en pacientes jóvenes eugonádicos (de 18 a 35 años de edad). Nasser et al. encontró que la terapia con T fue efectiva en Enfermedad de Crohn, determinada por una reducción de PCR y en el índice de Actividad para Enfermedad de Crohn. Otros estudios no encontraron alguna variación en las concentraciones de PCR posterior a la administración de T en adultos mayores con Testosterona baja (160 mg por día de undecanoato de T vía oral y sobre citoquinas inflamatorias (Sustanon 200 mg cada 2 semanas durante 3 meses)<sup>21</sup>. Evidencia clínica robusta reportó que el Tratamiento con Testosterona en hombres hipogonádicos han tenido un efecto atenuante sobre marcadores inflamatorios. Sin embargo, otros no encontraron efecto significativo. Se encontraron discrepancias evidentes en algunos estudios como la metodología adoptada por algunos, las diferentes dosis administradas de Testosterona, el tiempo de observación y las diferentes condiciones clínicas<sup>22</sup>. La administración transdérmica de Testosterona en adultos mayores no demostró algún efecto inhibitorio sobre PCR, TNF-  $\alpha$ , IL-6, mientras que el undecanoato de T 1000 mg cada 6 semanas parecer ser capaz de disminuir marcadores inflamatorios. Las diferencias observadas en estos estudios pueden estar relacionadas a las diferentes dosis administradas de Testosterona en donde la vía transdérmica es un poco menos que la intramuscular<sup>19</sup>. Además, se reportó una incidencia más alta de inflamación y cáncer en pacientes con Testosterona baja. Considerando los datos de estos estudios, parece evidente que la administración de T es más efectiva en reducir la inflamación en hombres con hipogonadismo que en hombres eugonádicos.

Se necesitan más estudios prospectivos que evalúen las diferentes vías de administración y dosis de Testosterona exógena.

## **CONCLUSIONES**

Las concentraciones de Proteína C Reactiva tienen correlación directa o son directamente proporcionales a las concentraciones de lípidos principalmente colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico con reemplazo hormonal. De ahí la premisa que los niveles de Testosterona endógena bajos están asociados a síndrome metabólico, enfermedad arterioesclerótica y aumento en la mortalidad cardiovascular, independientemente de otros factores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nicholson TM, et al. Androgens and estrogens in benign prostatic hiperplasia: past, present and future. *Differentiation* 2011; 82(4): 184-99. (27)
2. Knoblovits P, et al. Hipogonadismo masculino. *Rev Argent Endocrinol Metabol* 2007; 44(3): 133-40. (28)
3. Bhasin, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536-59. (29)
4. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2006; 18: 115-20.(30)
5. Harman SM, et al. Baltimore longitudinal study of aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthymen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.(31)
6. Synder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-72. (32)
7. Layman LC. Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 283-296.(33)
8. Jubiz W, et al. Hipogonadismo masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento. *Colomb Med* 2007; 38: 84-91. (34)

9. Barkin J. Erectile dysfunction and hypogonadism (low testosterone) *Canadian J Urol* 2011; 18(1): 2-7 (35)
10. Testosterone and sexual function in men, *Maturitas*, vol. 112, pp. 46–52, 2018.
11. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism, *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 86, pp. 61–68, 2018.
12. Sexual dysfunction and male infertility, *Nature Reviews Urology*, vol. 15, no. 5, pp. 287–307, 2018.
13. Vitamin D and Male Sexual Function: A Transversal and Longitudinal Study, *International Journal of Endocrinology*, vol. 2018, pp., 2018.
14. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies, *Journal of Sexual Medicine*, pp. 2018.
15. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies, *Journal of Sexual Medicine*, vol. 15, no. 6, pp. 820–838, 2018.
16. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 16, no. 9, pp. 617–625, 2018.
17. Deciding Which Testosterone Therapy to Prescribe, *Journal of Sexual Medicine*, vol. 15, no. 5, pp. 619–621, 2018.
18. Pharmacological management of late-onset hypogonadism, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 11, no. 4, pp. 439–458, 2018.

19. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract symptoms: a review of the evidence base, Therapeutic Advances in Urology, vol. 10, no. 2, pp. 79–92, 2018.
20. Vitamin D and Male Sexual Function: A Transversal and Longitudinal Study, International Journal of Endocrinology, vol. 2018, pp., 2018.
21. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. Journal of the Endocrine Society, vol. 3, no. 1, pp. 91-107, 2019.

#### ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2018												2019											
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
.....Revisión de la literatura.....																							
Revisión protocolo										X	X	X											
Comité de ética											X												
Financiamiento																							
					Captura de pacientes						X	X		X	X	X							
					Revisión de expedientes						x	x	x	x									
				Resultados de laboratorio								x	X	x	X	x							
				Análisis de resultados				x	x	x	x	x	x	x	x								
				Redacción de Tesis										X	X								
				Publicación de resultados															X	X			

**ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS**

Edad al diagnóstico	Edad actual		<b>ANTES DEL REEMPLAZO</b>	<b>POSTERIOR AL REEMPLAZO</b>
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	<b>Antes de la testosterona</b>		<b>Posterior a la testosterona</b>	
GLOBORISK				

### 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:	El efecto de las citocinas inflamatorias en las enfermedades cardiometabólicas de hombres con terapia de reemplazo hormonal
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	.
Justificación y objetivo del estudio:	El Hospital de Especialidades es un centro de referencia de pacientes con adenomas de hipófisis no funcionales que comprenden un grupo aproximadamente de 300 pacientes, del cual usted forma parte, y que durante el seguimiento se ha observado que algunos tienen una mayor predisposición a enfermedades cardiovasculares como arterioesclerosis, infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular cerebral. El objetivo de este estudio es establecer si algunas sustancias involucradas en esta predisposición (citocinas) tienen relación con las concentraciones de testosterona total que maneja, ya sea que se encuentren en rangos de normalidad o bajas, y si es así tomar las medidas necesarias para la prevención.

Procedimientos:	<p>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. De igual forma se le tomará una muestra única sanguínea de aproximadamente 5 ml en donde se medirán las citocinas a estudiar.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>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. La única molestia será cuando se le tome la muestra sanguínea para la realización del estudio de citocinas. En ocasiones puede quedar un moretón en el sitio de punción.</p> <p>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.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Usted se beneficiará de tener una evaluación más profunda de factores asociados a enfermedades cardíacas y metabólicas, y tomar medidas de prevención adecuadas.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en forma particular durante su seguimiento habitual en la consulta y al concluir el estudio se le brindaran los resultados grupales.</p>
Participación o retiro:	<p>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.</p>

Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	Si aplica
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Usted se beneficiará de tener una evaluación más profunda de factores asociados a enfermedades cardíacas y metabólicas, y tomar medidas de prevención adecuadas.
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. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: <a href="mailto:gvargas_ortega@hotmail.com">gvargas_ortega@hotmail.com</a>
Colaboradores:	Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext. 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: <a href="mailto:baldogonzal@hotmail.com">baldogonzal@hotmail.com</a>
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: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
_____	_____
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento/ Matrícula IMSS

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**