



**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”

**RELACIÓN ENTRE LAS CITOCINAS INFLAMATORIAS SÉRICAS CON LAS  
CONCENTRACIONES DE TESTOSTERONA EN SUERO Y EL RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON MACROADENOMAS  
HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES E HIPOGONADISMO.**

TESIS QUE PRESENTA  
**DRA. VIRIDIANA MENDOZA LÓPEZ.**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
**ENDOCRINOLOGÍA**

TUTOR PRINCIPAL  
**MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA.**

CO-TUTORES.  
**MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA.**  
**MC LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ.**  
**DC LETICIA MANUEL APOLINAR.**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

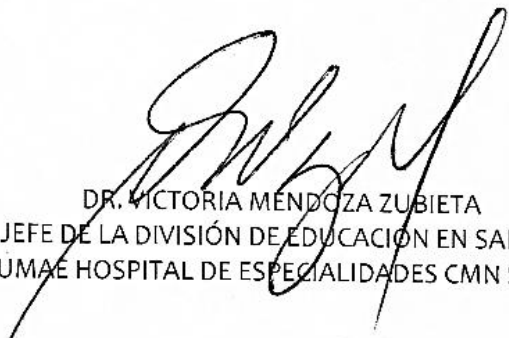


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


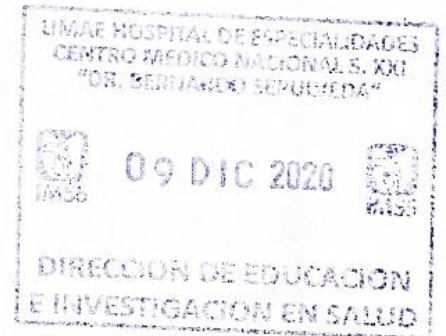
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.




DR. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



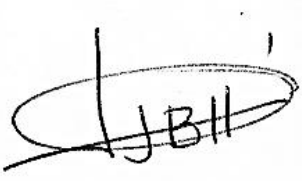
DR. GUADALUPE VARGAS ORTEGA.  
PROFESOR TITULAR DE ENDOCRINOLOGÍA.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



DR. GUADALUPE VARGAS ORTEGA.  
ENDOCRINOLOGA. MAESTRA EN CIENCIAS.  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA.  
ENDOCRINOLOGO. MAESTRO EN CIENCIAS.  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ.  
ENDOCRINOLOGA. MAESTRA EN CIENCIAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



DC. LETICIA MANUEL APOLINAR.  
ADSCRITA A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES ENDÓCRINAS.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

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

FECHA Lunes, 06 de julio de 2020

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación entre las citocinas proinflamatorias séricas con las concentraciones de Testosterona en suero y el riesgo cardiovascular en pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo**, 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-2020-3601-132

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 Freddy Cárceles García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres Silvia y Justo, por creer en mí siempre y apoyarme en todo lo que surge en mi mente, por sus palabras de ánimo cuando los días son nublados y parece que las esperanzas se agotan.*

*A mi hermana Maryana por estar siempre pendiente de mí, por sus consejos y por alumbrar mi camino con sus ideas.*

*A Yosimar, por ser mi ejemplo de valentía, perseverancia y constancia a pesar de lo adversa que puede ser la vida.*

*A todos mis profesores por siempre estar pendientes de nuestro aprendizaje; a los Dres. Vargas, González y Balcázar, por su paciencia, consejos y enseñanzas.*

*A los confidentes que encontré estos dos años e hicieron ameno este pequeño viaje.*

## INDICE

Resumen	6
Antecedentes	11
Pregunta de Investigación	21
Planteamiento del problema	21
Justificación	21
Objetivos	21
Materiales y Métodos	22
Criterios de selección	22
Definición de variables	24
Análisis estadístico	28
Descripción del estudio	28
Factibilidad	31
Aspectos éticos	31
Resultados	32
Discusión y conclusiones	38
Bibliografía	42
Anexos	46

## **RESUMEN.**

“Relación entre las citocinas inflamatorias séricas con las concentraciones de Testosterona en suero y el riesgo cardiovascular en pacientes con macro adenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo.”

### **Introducción:**

La testosterona (T) ejerce un efecto inhibitorio en el tejido adiposo en la formación y la expresión de varias adipocitocinas como la leptina. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) se asocian favorablemente con las concentraciones de adiponectina, mientras que concentraciones bajas de T se relacionan 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 TNF- $\alpha$  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; siendo las principales adipocinas involucradas 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 ligada al retinol 4 (RBP-4). Concentraciones más elevadas 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 Coronaria. 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 séricas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 y su asociación con parámetros cardio metabólicos, riesgo cardiovascular y concentraciones séricas de testosterona en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con testosterona

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico, donde se incluyeron pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico de la clínica de adenomas de hipófisis no funcionales con y sin reemplazo hormonal. La determinación de las citocinas se realizó mediante ELISA (técnica que se describe en el protocolo).

**Análisis estadístico:** 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  $\chi^2$  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

## **Resultados**

Se incluyeron 39 hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento con enantato de testosterona. El tiempo promedio de tratamiento con testosterona fue de 13.5 meses. La edad fue de  $51.02 \pm 9$  años.

Se corroboró un aumento en las concentraciones de triglicéridos, LDL, hemoglobina y hematocrito e Insuficiencia de vitamina D con respecto a los parámetros de referencia establecidos. Las concentraciones de testosterona sérica fueron de 507 ng/dl (RIC 345 - 739).

En relación a citocinas inflamatorias, se encontraron valores por arriba del límite de detección para el ensayo.



Al evaluar la correlación entre el riesgo cardiovascular y citocinas inflamatorias, se evidenció una correlación negativa entre IL-10 y las escalas de riesgo cardiovascular, para el puntaje de Framingham  $r = -0.51$  ( $p = 0.0019$ ), Euro Score  $r = -0.45$  ( $p = 0.0042$ ) y con Globo Risk  $r = -0.37$  ( $p = 0.02$ ). (Tabla 4).

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre las citocinas séricas IL-6 y TNF alfa con variables bioquímicas asociadas a riesgo cardiovascular, tales como perfil lipídico, glucosa, HBA1C y Vitamina D.

### **Conclusiones.**

En pacientes con macroadenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con testosterona, las concentraciones séricas de IL-10 se correlacionan negativamente con el riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular en esta población es bajo al utilizar diferentes escalas tales como Globo Risk, Euro Score y Framingham.

## **ALUMNO**

Dra. Viridiana Mendoza López

Matrícula: 97361953

Matrícula UNAM: 517217975

Correo: [menvirlop.33@gmail.com](mailto:menvirlop.33@gmail.com) Teléfono: 5535007141

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](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com) Celular: 5522476939

## **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

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](mailto:baldogonzal@hotmail.com) Celular: 5529008728

MC Lourdes Josefina Balcázar Hernández. Matrícula 98385549

Endocrinóloga.

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

Correo: [ludab\\_2@hotmail.com](mailto:ludab_2@hotmail.com) Celular: 5551563341

DC Leticia Manuel Apolinar. SNI nivel I Matrícula 99092681

Adscrita a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: letymanu@yahoo.com.mx

Celular: 5531398658

### **DATOS DE LA TESIS**

Título: Relación entre las citocinas inflamatorias séricas con las concentraciones de testosterona en suero y el riesgo cardiovascular en pacientes con macroadenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo.

Número de páginas: 52

Año: 2021

Número de Registro: R-2020-3601-132

## **ANTECEDENTES**

### **Inflamación y riesgo cardiovascular.**

Se sabe que, de acuerdo al “Estudio de la carga mundial de la enfermedad” (Global Burden of Disease Study), en 2015 las Enfermedades cardiovasculares (ECV) representaron más de 17.9 millones de muertes en todos los grupos de edad a nivel mundial y actualmente exceden la mortalidad combinada, en todas las edades, de cáncer (8.8 millones), enfermedades respiratorias crónicas (3.8 millones), Enfermedad de Alzheimer (1.9 millones) y Diabetes mellitus (1.5 millones).<sup>1</sup>

El instituto de evaluación y medidas de salud, IHME, por sus siglas en inglés, publicó estimaciones globales sobre mortalidad e incidencia de ECV para 2016 mostrando que la prevalencia de ECV (incluyendo Hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular) aumentan aproximadamente del 12% en hombres y mujeres entre 20 y 39 años hasta el 40% en personas de 40 a 59 años, el 70% en personas entre 60 y 79 años y hasta el 85% entre los mayores de 80 años. Concluyendo que existe una fuerte asociación entre el envejecimiento y el aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, muchos otros factores de riesgo han sido implicados en esta entidad, tanto no modificables ( Antecedente familiar de ECV temprana, predisposición genética por Lipoproteína (a) elevada, concentración elevada de homocisteína sérica, género masculino) y modificables ( sobrepeso u obesidad, hipertensión, diabetes, tolerancia a la glucosa alterada o glucosa alterada en ayuno, dislipidemia, especialmente incremento de LDL en suero y reducción de concentraciones de colesterol HDL, tabaquismo o exposición a biomasa, inactividad física, aumento de proteína C reactiva, uso nocivo de alcohol, trastornos depresivos, dieta con alto consumo de ácidos grasos saturados, trans e insaturados y sal , así como bajo consumo de frutas y verduras). Curiosamente la incidencia de ciertos factores de riesgo tales como obesidad, tabaquismo, reducción de colesterol HDL, enfermedad renal crónica y depresión se correlación también con citocinas pro inflamatorias elevadas en plasma.<sup>1</sup>

Las concentraciones séricas de citocinas pro inflamatorias (PIC) pueden ser útiles no solo como biomarcadores de procesos inflamatorios de bajo grado y disfunción del sistema

inmune, sino que pueden servir como un enlace fisiopatológico importante entre el envejecimiento, salud cardiovascular, morbilidad cardiovascular y mortalidad.<sup>1</sup>

La Vía intracelular clave dirigida por PIC, incluidos TNF- $\alpha$ , IL-1B e IL-6, que actúa sobre los macrófagos, es relacionada al NF Kappa B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que juega un papel clave en desencadenar respuestas inflamatorias. Se ha demostrado que las concentraciones séricas de estas citocinas están asociadas con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, al afectar el equilibrio del sistema nervioso autónomo, promoviendo inestabilidad eléctrica de cardiomiocitos, disminución de la función hemodinámica del corazón y promoviendo la remodelación cardíaca, la aterosclerosis, vasoconstricción, deterioro de la función renal y la activación del eje renina-angiotensina- aldosterona.<sup>1,3</sup>

Los estudios han demostrado la asociación entre la activación de células T y una mayor concentración de PIC, como IL-6 y TNF- $\alpha$ , e hipertensión en humanos. Además, la exposición crónica a un ambiente inflamatorio conduce a una disminución en la angiogénesis y neovascularización, lo cual contribuye aún más al aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión arterial.<sup>1</sup>

Se sabe que las citocinas pro inflamatorias contribuyen en todas las etapas de formación y evolución de la placa aterosclerótica (la mayor liberación de PIC promueve el proceso de desestabilización de la placa aterosclerótica por inducción de apoptosis de células musculares lisas y activación de metaloproteinasas de matriz con eventual reducción del contenido de colágeno dentro de la cubierta fibrosa de la placa).<sup>1,3</sup>

Las citocinas desempeñan un papel fundamental en el inicio y progresión de la aterosclerosis. Las concentraciones séricas de citocinas podrían reflejar la intensidad de la enfermedad coronaria y la vulnerabilidad a la ruptura de las placas arteriales coronarias.<sup>3</sup>

Muchos estudios han sugerido que las adipocitocinas se asociaron con enfermedad coronaria (CAD), similar a los factores de riesgo clásicos.<sup>3</sup>

Recientemente, evidencia sólida que respalda el papel esencial de los PIC en el desarrollo de placas ateroscleróticas fue proporcionada por un ensayo aleatorizado doble ciego llamado CANTOS, que demostró que el bloqueo de IL-1B con el anticuerpo monoclonal

Canakinumab disminuye los eventos cardiovasculares en la población de pacientes con infarto al miocardio previo y reduce concentraciones plasmáticas de PCR sérica.<sup>1,3</sup>

Por otro lado, la inflamación crónica desencadena disfunción endotelial a través de una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) por citocinas pro inflamatorias tales como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TGF $\beta$  y TNF- $\alpha$ , cuyas concentraciones séricas se han encontrado elevadas en pacientes hipertensos y se han asociado con un aumento de los valores de presión arterial, daño a órgano blanco e incremento en la concentración de lipoproteínas aterogénicas.<sup>2</sup>

De manera contraria, mediadores de la presión arterial incluyendo angiotensina II, también puede provocar respuestas inmunes inflamatorias y puede contribuir a movilizar leucocitos de órganos hematopoyéticos.<sup>4</sup>

La actividad inmunitaria también vincula la inflamación vascular al metabolismo de los lípidos. Células inmunes en el hígado y tejido adiposo modulan la síntesis y el catabolismo de lipoproteínas. Las partículas de LDL pueden activar tanto respuesta inmune innata como adaptativa y puede conferir la capacidad para activar receptores para el reconocimiento de macrófagos y otras células, además puede coactivar el inflamosoma NLRP3, un proceso que genera citocinas pro inflamatorias maduras IL-1 $\beta$  e IL-18. Finalmente, apoB100 puede actuar para promover la activación de macrófagos.<sup>4</sup>

Las interacciones entre célula- célula, citocinas, y anticuerpos pueden mediar estos procesos. Por lo tanto, la inflamación sinergia y amplifica factores de riesgo metabólico durante la aterogénesis.<sup>4</sup>

### **El efecto antiinflamatorio de la testosterona.**

El desarrollo y la progresión de enfermedades crónicas se correlacionan con un bajo nivel de Testosterona (T) y biomarcadores inflamatorios, pero sus mecanismos siguen siendo poco conocidos. La deficiencia de T (hipogonadismo) en hombres mayores se ha asociado con el síndrome metabólico, neurodegeneración y un mayor riesgo de ECV y de cualquier

causa de mortalidad independiente de otros numerosos factores de riesgo. Observaciones similares fueron reportadas en hombres jóvenes.

Antes de cualquier manifestación concurrente de ECV u otra enfermedad sistémica, la concentración baja de T se correlaciona con las concentraciones elevadas de Proteína C reactiva (PCR), proteína inflamatoria de macrófagos 1-a y 1-b y TNF-  $\alpha$  tanto en hombres mayores como en jóvenes.<sup>5</sup>

Un estado inflamatorio debido a las citocinas pro inflamatorias es particularmente evidente en ancianos y en pacientes con bajas concentraciones de T y obesidad. Además, las adipocinas median la resistencia a la insulina siendo las adipocinas involucradas principalmente: adiponectina, leptina, resistina, visfatina, quemerina, TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, inhibidor del activador del plasminógeno-1, proteína quimio atrayente de monocitos -1 (MCP-1) y proteína de unión a retinol-4 (RBP-4).<sup>5</sup>

Las concentraciones más altas de citocinas pro inflamatorias juegan un papel crucial en el desarrollo de ECV y la terapia con T proporciona efectos beneficiosos sobre los marcadores fisiopatológicos y síntomas clínicos de enfermedad coronaria.<sup>5</sup>

Evidencia clínica sólida ha informado que la terapia con T en hombres hipogonádicos tiene un efecto atenuante sobre los marcadores inflamatorios, sin embargo, otros autores no han encontrado ningún efecto significativo, y tales discrepancias son secundarias a la metodología adoptada para los ensayos, la dosis diferente de T administrada, el tiempo de seguimiento y diferentes condiciones clínicas. Por ejemplo, la administración transdérmica de T en hombres mayores no mostró cualquier efecto inhibitorio sobre PCR, TNF-  $\alpha$ , IL-6, mientras que el undecanoato de Testosterona 1000 mg cada 6 semanas parece capaz de reducir los marcadores inflamatorios.<sup>5</sup>

### **Testosterona y su regulación inmune sobre el tejido adiposo.**

Los andrógenos son muy activos en la regulación del metabolismo y distribución del tejido adiposo debido a la presencia del receptor de andrógenos (AR) en los adipocitos.<sup>5</sup>

La testosterona ejerce su efecto antiinflamatorio primario en la reducción de masa grasa, que es la fuente de muchas citocinas pro inflamatorias, inhibiendo la diferenciación de células madre mesenquimales humanas y bloqueando la diferenciación de pre adipocitos

en adipocitos subcutáneos y viscerales en ambos sexos (Los adipocitos también expresan el receptor de estrógenos (ER), la activación de dicho receptor tiene un efecto protector contra la acumulación de grasa corporal, inflamación y fibrosis).<sup>5</sup>

La restauración de la concentración fisiológica de T sérica en hombres con síndrome metabólico puede discontinuar el círculo vicioso de trastornos metabólicos que resultan en una deficiencia de T y complicaciones clínicas.<sup>5</sup>

La adiponectina es la citocina más altamente expresada en los adipocitos, inversamente relacionada con trastornos metabólicos, relación cintura-cadera y grasa visceral. La adiponectina se expresa en mayor medida en sujetos delgados, tanto en hombres como en mujeres y en el sexo femenino de manera general y está relacionada con mejor sensibilidad a la insulina y menores concentraciones de TNF- $\alpha$ ; sin embargo, se expresa en concentraciones bajas en pacientes con DM2 y ECV. Se ha descrito un efecto favorecedor sobre la secreción de adiponectina de alto peso molecular, así como reducción en la concentración de grasa subcutánea después de 6 meses de administración de T en hombres de edad avanzada.<sup>5,6</sup>

### **Efecto de la testosterona sobre otras citocinas**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una potente citocina secretada por macrófagos posterior a su infiltración en tejido adiposo de humanos obesos. Esta citocina media la apoptosis, la resistencia a la insulina y la lipólisis, induce la fosforilación de sustratos de serina del receptor de insulina. Además, determina la permeabilidad endotelial a las células inmunes y partículas pequeñas como la lipoproteína de baja densidad (LDL), promoviendo la primera etapa de la aterosclerosis aumentando el transporte de LDL a través de las células endoteliales. El TNF- $\alpha$  regula a la baja la concentración de ARNm de adiponectina, la cual contribuye a mantener la homeostasis de glucosa y lípidos. El efecto de la T sobre la secreción de TNF- $\alpha$  está poco investigado, sin embargo, recientemente Chen et al. mostraron que la T atenúa significativamente la liberación de TNF- $\alpha$  de una manera dependiente de la dosis cuando está indicado el tratamiento de sustitución hormonal.<sup>5</sup>



La Interleucina-6 (IL-6) es una citocina secretada predominantemente por el tejido adiposo, músculo esquelético (se produce durante el ejercicio mediando la hipertrofia muscular y la miogénesis) e hígado (en donde contribuye a la resistencia a la insulina), y su expresión está correlacionada con el IMC, obesidad abdominal y concentración de ácidos grasos libres. Los andrógenos suprarrenales, especialmente DHEA, han mostrado efecto inhibitorio sobre diferentes tipos de células, como leucocitos y reducción de IL-6. Se ha observado que el tratamiento con T (150 mg cada 2 semanas) en hombres con DM2, después de 12 meses de tratamiento reduce o anula la producción de citocinas pro inflamatorias (IL-1b, IL-6, TNF-  $\alpha$ ).<sup>5</sup>

### **Asociación entre la concentración de testosterona sérica, riesgo cardiovascular y otras variables relacionadas.**

El hipogonadismo masculino es una condición caracterizada por deterioro en la producción de esteroides sexuales y espermatozoides por los testículos, puede ser causado por trastornos hipotalámicos, hipofisarios (hipogonadismo secundario), testiculares (hipogonadismo primario) o de órganos diana y puede ser de origen congénito o adquirido. El hipogonadismo primario se caracteriza por concentraciones elevadas de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) en respuesta a la disminución de la retroalimentación de T. El hipogonadismo secundario se caracteriza por concentraciones bajas de T asociadas con concentraciones bajas o normales de FSH y/o LH.<sup>6</sup>

Las pautas actuales recomiendan que se realice la medición de testosterona solo en hombres con síntomas y signos sospechosos de hipogonadismo, utilizando la medición de testosterona total matutina, confirmando con una segunda muestra si el resultado es anormal. Se sugieren concentraciones de corte de 300 ng/dl, y se puede considerar una concentración de 300-400 ng/dl (10.4-13.9 nmol/L), si se combina con síntomas significativos, como diagnóstico de hipogonadismo.<sup>7</sup>

La prevalencia de la deficiencia de testosterona sintomática está estimada en 2.1-12.8 % en la población general con una incidencia de 12 casos nuevos por 1000 personas-año en los Estados Unidos y Europa. La prevalencia es notablemente superior al 30% en ciertas

poblaciones, incluyendo hombres con Diabetes tipo 2, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>7</sup>

Además de infertilidad, el hipogonadismo se asocia con características clínicas inespecíficas como fatiga, debilidad, reducción de la libido y la energía, disfunción eréctil, reducción de masa muscular y ósea, así como aumento de grasa abdominal.<sup>8</sup>

EL hipogonadismo asociado a síndrome metabólico (SM) ha sido sugerido como contribuyente a la respuesta inflamatoria crónica de la próstata asociada con trastornos metabólicos, lo que ocasiona síntomas del tracto urinario inferior obstructivos tales como chorro urinario lento, fragmentado, con esfuerzo para el inicio de la micción.<sup>9</sup>

Se ha observado que solo los hombres hipogonádicos pueden mejorar sus síntomas sexuales cuando reciben tratamiento con testosterona.<sup>8</sup>

Actualmente, el undecanoato de testosterona (TU) Inyectable de acción prolongada ha mostrado un buen perfil de seguridad y resultados clínicamente efectivos, aunque la presencia de micro embolismo y tos han sido reportados en casos raros como efectos adversos no relacionados con seguridad cardiovascular.<sup>10,11</sup>

Varios estudios recientes sugieren una asociación entre bajas concentraciones de T en hombres con resistencia a la insulina, aumento del riesgo de obesidad, diabetes mellitus, perfil lipídico adverso, síndrome metabólico (SM) y perfil de riesgo cardiovascular desfavorable.<sup>6</sup>

Entre 20-64% de hombres obesos tiene bajas concentraciones de T total o libre.<sup>6</sup>

Como ya se comentó previamente, la evidencia muestra que la baja concentración de T conduce a una mayor resistencia a la insulina, y por otro lado la T baja se considera una consecuencia del deterioro metabólico y factores clínicos asociados. De hecho, esto podría iniciar un ciclo de auto perpetuación, que promueve la resistencia a la insulina. En un estudio reciente, se examinó la asociación entre la concentración de testosterona total y los parámetros del síndrome metabólico en 4309 hombres. Aquellos en el cuartil de T total más

bajo tenían peores parámetros metabólicos, incluido IMC, Triglicéridos, HBAIC y HOMA-IR.<sup>6</sup>

Pero, ¿Cómo puede el hipogonadismo conducir al síndrome metabólico y viceversa?

Los posibles mecanismos por los cuales la T baja puede conducir a la resistencia a la insulina en hombres han sido identificados en estudios experimentales; y el tejido adiposo visceral es un importante intermedio en esta relación. Hay evidencia de que la T puede aumentar la tasa metabólica a través del receptor de andrógenos en músculo esquelético. El mecanismo por el cual el síndrome metabólico produce hipogonadismo parece estar asociado con disfunción testicular a través de cambios oxidativos hormonales y térmicos.<sup>6</sup>

Por un lado, el exceso de tejido adiposo en los hombres está asociado a un aumento de la conversión de T a estradiol, que puede conducir a hipogonadismo secundario a través de supresión del eje reproductivo. Por otro lado, el estrés oxidativo a nivel del microambiente testicular puede estar relacionado con una reducción de la espermatogénesis. Las adipocinas, producidas por células adipocitarias como la leptina, adiponectina y resistina, así como péptidos intestinales como la grelina, se han propuesto como enlaces entre componentes del SM y trastornos del eje reproductivo.<sup>6</sup>

Sin embargo, se ha observado que la mayoría de los hombres con sobrepeso / obesidad no experimentan problemas de fertilidad significativos a pesar de tener concentraciones de T reducidas en combinación con concentraciones normales de gonadotropinas. Según modelos animales, esto podría explicarse por el hecho de que la señalización reducida de leptina en los hombres conduce a una reducción de la actividad neuronal de Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH), posiblemente mediada por una reducción en la expresión hipotalámica de Kiss1, un potente regulador de la liberación de GnRH o receptor de c. Como las neuronas de los pacientes obesos expresan receptores de leptina, el sistema Kiss1 puede participar en la transmisión de la información metabólica a las neuronas GnRH, proporcionando así un puente entre regulación metabólica y fertilidad en hombres.<sup>6,12</sup>

La información sobre los posibles efectos a largo plazo del tratamiento con testosterona sobre el riesgo cardiovascular (CV) es limitada (Se ha propuesto que la dihidrotestosterona puede aumentar el riesgo de ECV a través de mecanismos que implican inflamación, coagulación, aterosclerosis, señalización de muerte de cardiomiocitos y vaso reactividad), sobre todo en pacientes geriátricos; (lo cual se asocia principalmente con la suplementación excesiva o inadecuada y en los primeros meses de tratamiento); sin embargo metaanálisis publicados de 2005 a 2010 no demostraron un incremento en MACE (compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo al miocardio no fatal y evento vascular cerebral) asociado con terapia de reemplazo con testosterona. <sup>9,13</sup>

Por el contrario, en un estudio de 10311 hombres tratados con Testosterona en comparación con 28 029 controles, Wallis et al. Demostraron una reducción en la mortalidad por todas las causas y por causa CV con terapia con testosterona. Finalmente, Cheetham et al, informaron retrospectivamente sobre 8808 pacientes tratados con T y 35 527 hombres no tratados con concentraciones bajas de T y encontraron una reducción del 33% en los eventos cardiacos asociados a tratamiento con T. <sup>13</sup>

En un metaanálisis de 2018, donde se consideraron los datos farmacoepidemiológicos disponibles de 15 estudios, así como 93 ECA controlados con placebo; en el primer grupo de datos se documentó que la terapia con T disminuye la mortalidad general y la morbilidad CV. Por el contrario, en los ECA, dicha terapia no tuvo un efecto claro, ni beneficioso ni perjudicial sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, se observó un papel protector en la morbilidad CV cuando los estudios incluyeron obesidad (Índice de masa corporal mayor a 30kg/m<sup>2</sup>), asociación que desapareció cuando solo se consideraron ECA de alta calidad, por lo que en este metaanálisis se concluyó que el tratamiento puede tener un efecto beneficioso en algunas subpoblaciones cuando se administra a dosis correctas y sobre todo a pacientes con hipogonadismo clásico (secundaria a enfermedad testicular, hipofisaria o hipotalámica y no relacionada a la edad). <sup>14,12</sup>

Datos derivados de un modelo animal de síndrome metabólico (obtenido al alimentar conejos con una dieta alta en grasas durante 12 semanas) mostró que esta condición está asociada con una inflamación crónica dentro del hipotálamo, secreción alterada de GnRH

que conducen a hipogonadismo secundario. Por lo tanto, estos datos sugieren que la obesidad y su complicación metabólica asociada causa un daño central “orgánico”.<sup>14, 15</sup>

Corona et al en 2018 realizaron un meta análisis sobre 37 estudios observacionales prospectivos, publicados entre 1988 y 2017, que comparaban 43,041 pacientes con edad media de 63.5 años con concentraciones de testosterona reducidos contra aquellos con concentraciones más altas, durante un seguimiento de 333 semanas. Derivados de una extensa búsqueda en Medline, Embase y Cochrane, se investigó la mortalidad y morbilidad cardiovascular. Se reportó que el riesgo de mortalidad CV estaba directamente relacionado con la prevalencia de diabetes y la proporción de fumadores activos; y que la concentración baja de T en hombres de edad avanzada es un marcador de riesgo CV y global.<sup>15</sup>

Hay una gran cantidad de evidencia en la literatura que apoya la asociación del hipogonadismo masculino con riesgo cardiovascular y eventos cardíacos mayores. Se ha demostrado que los hombres con hipogonadismo tienen mayores tasas de muerte, accidente cerebrovascular e infarto al miocardio que los hombres sin este diagnóstico y que el hipogonadismo se asocia con perfiles lipídicos poco saludables, incremento de peso, intolerancia a la glucosa, diabetes y pérdida de masa muscular.<sup>7</sup>

Desde un punto de vista cardiovascular, se ha demostrado que la testosterona mejora los perfiles de lípidos, mejora la sensibilidad a la insulina, reduce las concentraciones promedio de glucosa y mejora la tolerancia al ejercicio. La testosterona puede tener efectos cardiovasculares favorables a través de propiedades antiarrítmicas (duración del potencial de acción disminuida y acortamiento del segmento QTc), reducción del tamaño del infarto, mejoría en vasodilatación, mejoría del metabolismo lipídico.<sup>9</sup>

Los ECA disponibles confirman que la Terapia de reemplazo con Testosterona puede mejorar la función sexual, la composición corporal y metabolismo de los glucolípidos. A diferencia de datos sobre el efecto sobre el estado de ánimo y cognición u osteoporosis en donde los resultados aún no son insuficientes o no concluyentes.<sup>11</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las concentraciones de citocinas inflamatorias séricas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 y cuál es su asociación con parámetros cardiometabólicos, riesgo cardiovascular y concentraciones séricas de testosterona en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con testosterona?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

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

## **JUSTIFICACIÓN.**

Se considera que es de suma importancia la medición de citocinas proinflamatorias séricas en especial TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, como marcadores de inflamación crónica más frecuentes en pacientes con macroadenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo, ya que de encontrarse elevadas, nos ayudarían a estimar el riesgo cardiovascular en pacientes sintomáticos y asintomáticos para que de esta manera se posible proveer un tratamiento sustitutivo temprano con el fin de reducir la morbimortalidad en dichos pacientes.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

1. Cuantificar las concentraciones, en sangre, de citocinas inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-10) en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en seguimiento de la clínica de MAHNF.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Asociar las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-10) con las concentraciones séricas de testosterona en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en seguimiento de la clínica de MAHNF.
2. Asociar las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-10) con el riesgo cardiovascular y parámetros cardiometabólicos en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con testosterona en seguimiento de la clínica de MAHNF.

## **MATERIALES 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

### **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 del género masculino mayores a 65 años de edad.
2. Pacientes que no firmen su consentimiento informado.

**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	pg/ml	Expediente clínico

			<p>proliferación celular, diferenciación, apoptosis, metabolismo óseo, metabolismo de lípidos y coagulación, cuya acción es mediada por receptores TNFRSF1A/TNFR1 y TNFRSF1B/TNFR.</p>		
IL-6	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la <b>IL-1</b> y se incrementa en respuesta a</p>	<p>Glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la <b>IL-1</b> y se incrementa en</p>	pg/ml	Expediente clínico

		TNF- $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.	respuesta a TNF- $\alpha$ . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.		
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	Se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicados en el	0: normal 1: GAA 2: ICHO 3: DM	Expediente clínico

		o de estados con incremento del riesgo para diabetes mellitus.	2017 para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa.		
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Elevaciones de la TA con y sin usos de fármacos antihipertensivos	Elevaciones de la TA >135/85 mm Hg 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

## **ANALISIS ESTADISTICO**

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-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.**

### **Obtención de muestras**

Durante la consulta habitual al servicio de endocrinología del UMAE Hospital de Especialidades del CMN, IMSS, el médico especialista invitó a los pacientes a participar, se les explicó el proyecto y llevo a cabo la firma del consentimiento informado. Posteriormente, con el fin de obtener el índice de masa corporal, a cada paciente se le realizaron las mediciones antropométricas correspondientes a peso y estatura; considerándose, un IMC  $\geq$  a 25 kg/m<sup>2</sup> indicativo de sobrepeso, o bien  $\geq$  a 30 kg/m<sup>2</sup> indicativo de obesidad. Con el apoyo del laboratorio clínico, los parámetros bioquímicos correspondientes a glucosa, colesterol total, HDL, LDL, Hb<sub>AC1</sub>, y triglicéridos se evaluaron por métodos enzimáticos y colorimétricos.

Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena antecubital, de la que se extrajo un volumen de 10 ml; y mediante centrifugación a 3500rpm, durante 15 min, en una centrífuga de baja velocidad (Beckman Gs-15R, Beckman Coulter, Inc.); se obtuvieron las alícuotas de 0.5 ml de suero y plasma. Las alícuotas fueron almacenadas (a -70°C) para sus respectivas determinaciones.

### **Técnicas ELISA para medición de IL-10 IL-6 Y TNF**

La técnica **ELISA** (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: 'ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas') es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno

inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, como cambio de color a una longitud de onda determinada.

### **Cuantificación de TNF alfa empleando kits de ELISA.**

Para TNF alfa se utilizó el Kit de ELISA tipo sándwich de fase sólida (Human TNF -  $\alpha$  DuoSet kit cat. DY210 R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Para el ensayo del TNF-  $\alpha$  en plasma se utilizaron placas de poliestireno de 96 pozos con fondo plano (Maxisorp ELISA; Nunc, ThermoFisher Scientific cat. 442404). Posteriormente se colocaron 100ul de anticuerpo de captura (anti-Human TNF  $\alpha$  diluido en PBS) y se dejaron hasta el día siguiente a temperatura ambiente (TA). Con el buffer de lavado PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.1 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7.2, 0.2  $\mu$ m, filtrado) con 0.05% Tween-20, se realizaron 3 lavados a la placa, en cada lavado se colocaron 300ul por pozo, se hizo una agitación de 2 min a 400rpm, se desechó el contenido de los pozos, invirtiendo la placa y secando con papel absorbente, así se realizaron los lavados a la placa. Después se añadió por 100ul de diluyente para bloquear la placa (PBS y 1% BSA) para todos los pozos de la placa, se incubaron por 1 hr a TA. Se realizó mismo tipo de lavados a la placa.

Para el rango de detección para curva estándar fue de 7.8 a 500 pg/ml, a partir de concentrado de estándar 1000pg/ml, se hicieron diluciones de concentración de 500, 250, 125, 62.5, 31.5, 15.6, 7.8 pg/ml.

A la placa se le agregó 100ul por pozo de muestra, blanco (100ul buffer PBS) y de cada una de las concentraciones de la curva estándar en orden ascendente, se cubrió la placa y se agregaron 100ul del anticuerpo de detección (Anti-Human TNF- $\alpha$ ) y se incubó 2 horas a TA. Al término de la incubación se decantó la placa para remover los residuos realizando nuevamente 3 lavados agregando 300ul por pozo. Posteriormente, se colocó a todos los pozos 100ul de la solución de la enzima (conjugado de streptavidina peroxidasa de rábano) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, terminado el proceso se decantó la placa y se realizaron 3 lavados con 300ul por pozo, terminado el lavado se agregaron 100ul del substrato (tetrametilbenzidina en buffer, sensible a la luz) a cada pozo, protegiendo la placa de la luz con papel aluminio se incubó durante 15-20 minutos, acabando la incubación se agregó 100ul de la solución stop (2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), posteriormente se leyó la absorbancia a 450nm y a 540nm, mediante un lector de ELISA (Labsystems

Multiskan Ex). Los coeficientes de variación intra e interensayo de menos del 10%, la sensibilidad fue de 4 pg/ml.

### **Cuantificación de IL-10, IL-6 por ELISA**

Para IL-6 se utilizó el Kit de ELISA tipo sándwich de fase sólida (DuoSet, Human IL-6 cat. DY206, R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Para realizar el ensayo del IL-6 en plasma se usaron placas de poliestireno de 96 pozos con fondo plano (Maxisorp ELISA; Nunc, ThermoFisher Scientific cat. 442404). Posteriormente se colocaron 100ul de anticuerpo de captura (anti-Human IL-6 diluido en PBS) y se dejó hasta el día siguiente a temperatura ambiente (TA). Con el buffer de lavado PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.1 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1.5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7.2, 0.2 µm, filtrado) con 0.05% Tween-20, se realizaron 3 lavados a la placa, en cada lavado se colocaron 300µl por pozo, se hizo una agitación de 2 min a 400rpm, se desechó el contenido de los pozos, invirtiendo la placa y secando con papel absorbente, así se hicieron los lavados a la placa. Después se adicionó por 100µl de diluyente para bloquear la placa (PBS y 1% BSA) para todos los pozos de la placa, se incubó por 1 hr a TA. Se realizó mismo tipo de lavados a la placa.

EL rango de detección para curva estándar fue de 4.5 a 300 pg/ml, a partir de concentrado de estándar 600pg/ml, se hicieron diluciones de concentración de 300, 150, 75, 37.5, 18.9, 9, 4.5 pg/ml.

A la placa se agregó, 100ul por pozo de muestra, blanco (100ul buffer PBS) y de cada una de las concentraciones de la curva estándar en orden ascendente, cubrir la placa y se agregaron 100µl del anticuerpo de detección (Anti-Human IL-6), se incubó 2 horas a TA. Al término de la incubación se decantó la placa para remover los residuos, se realizaron nuevamente 3 lavados agregando 300µl por pozo. Posteriormente, se colocó a todos los pozos 100µl de la solución de la enzima (conjugado de streptavidina peroxidasa de rábano) se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, terminado el proceso se decantó la placa y se realizaron 3 lavados con 300µl por pozo, terminado el lavado se agregaron 100µl del substrato (tetrametilbenzidina en buffer, sensible a la luz) a cada pozo, se protegió la placa de la luz con papel aluminio y se puso a incubar durante 15-20 minutos, acabando la incubación se agregaron 100µl de la solución stop (2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), posteriormente se leyó la absorbancia a 450nm y a 540nm, mediante un lector de ELISA (Labsystems Multiskan Ex).

Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de menos del 10%, la sensibilidad fue de 5 pg/ml.

### **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 participó 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 realizó ninguna intervención experimental únicamente se tomó una muestra sanguínea el día que acudieron a su consulta habitual, esto previo a la firma del consentimiento informado. Se consideró 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. Debido a la utilización de datos personales y toma de una muestra sanguínea se solicitó una carta de consentimiento informado (Anexo 4).

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 aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verían afectados y se les proporcionó copia del consentimiento informado.



## Resultados

Se incluyeron 39 hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento con enantato de testosterona. El tiempo promedio de tratamiento con testosterona fue de 13.5 meses. La edad fue de  $51.02 \pm 9$  años.

Dentro de las características generales de la población, se evidenció hipertensión arterial en 41 % (n=16), obesidad en 41 % (n=16), síndrome Metabólico en 41.03% (n=16) y diabetes en 17.9% (n=7). En cuanto a las características clínicas, los síntomas iniciales incluyeron: cefalea en 68.42% (26), Déficit campimétrico en 94.87% (n=37) y apoplejía hipofisaria en 10.26% (n=4). Al evaluar la presencia de hipopituitarismo, se encontró hipotiroidismo central en 69.44% (n=25), Hipocortisolismo en 36.11% (n=13), Hiposomatotropismo en 17.57% (n=7), Panhipopituitarismo en 19.44% (n=7). La mayoría de los pacientes [94.59% (n=35)] tuvieron tratamiento quirúrgico con resección transesfenoidal (Tabla 1).

En cuanto a las características bioquímicas, se corroboró un aumento en las concentraciones de triglicéridos, LDL, hemoglobina y hematocrito e Insuficiencia de vitamina D con respecto a los parámetros de referencia establecidos. Las concentraciones de testosterona sérica fueron de 507 ng/dl (RIC 345 -739). El resto de las variables se encontraron dentro de los parámetros de referencia (Tabla 2).

Al evaluar el riesgo cardiovascular, se encontró que, de acuerdo a Score Framingham el riesgo cardiovascular fue bajo en 70%, moderado en 10.4%, alto en 16.2%; de acuerdo Euro Score, el riesgo cardiovascular fue bajo en 89.4 %, moderado en 2.63 %, alto en 5.26% y muy alto en 2.63%; al utilizar Globo Risk, escala validada para la población mexicana; el riesgo cardiovascular fue bajo en 5.4%, moderado en 81.08%, alto en 13.5% (Tabla 3).

En relación a citocinas inflamatorias, los valores encontrados de IL- 10 fueron de 2.7 (RIC 2.7-4.26), IL-6 de 2.7 (RIC 2.16-3.82) y TNF alfa 20.8 (RIC 0.97-36.91), todos por arriba del límite de detección para el ensayo.

Al evaluar la correlación entre el riesgo cardiovascular y citocinas inflamatorias, utilizando el coeficiente de Pearson, se evidenció una correlación negativa entre IL-10 y las escalas de riesgo cardiovascular, para el puntaje de Framingham  $r = -0.51$  ( $p = 0.0019$ ), Euro Score  $r = -0.45$  ( $p = 0.0042$ ) y con Globo Risk  $r = -0.37$  ( $p = 0.02$ ). (Tabla 4).

En otros parámetros que impactan directamente en el riesgo cardiovascular, se encontró correlación positiva entre las concentraciones de ácido úrico y TNF alfa, con  $r= 0.36$  ( $p= 0.04$ ).

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre las citocinas séricas IL-6 y TNF alfa con variables bioquímicas asociadas a riesgo cardiovascular, tales como perfil lipídico, glucosa, HBA1C y Vitamina D (Tabla 5).

Tabla 1. Características generales de la población

Características generales de la población	
Edad (años); X ± DS	51.0± 9
IMC (kg/m <sup>2</sup> ); X ± DS	29.7 ± 4.2
Comorbilidades; %(n)	
Diabetes	17.9 (7)
Hipertensión arterial	41 (16)
Obesidad	41 (16)
Síndrome Metabólico	41 (16)
Evento cardiovascular	-
Tabaquismo	5.1 (2)
Síntomas al diagnóstico de adenoma; %(n)	
Cefalea	68.4 (26)
Déficit campimétrico	94.8 (37)
Apoplejía hipofisaria	10.2 (4)
Hipopituitarismos; %(n)	
Hipotiroidismo central	69.4 (25)
Hipocortisolismo	36.1 (13)
Hiposomatotropismo	17.94 (7)
Panhipopituitarismo	19.4 (7)
Diabetes insípida postquirúrgica	31.5 (12)
Hiperprolactinemia	4 (11.43)
Características prequirúrgicas del tumor	
Macroadenoma; %(n)	100 (39)
Volumen tumoral (cc); M (RIC)	18 733 (3920-28431)
Diámetro cefalocaudal (mm); X±DS	30.5 ± 12.4
Diámetro anteroposterior (mm); X±DS	28 ± 11
Diámetro transversal (mm); X±DS	26 ± 10
Invasión a estructuras adyacentes; %(n)	52.3 (11)
Tratamiento quirúrgico; %(n)	94.5 (35)

Tabla 2. Características bioquímicas y citocinas inflamatorias en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con enantato de testosterona

Variable	Valor
Glucosa (mg/dl); M (RIC) Referencia: 74-106	92 (85-100)
Testosterona (ng/dl); M (RIC) Referencia: Hombres 18-69 años: 250-1100 Hombres de 70-89 años: 90-890	507 (345 -739)
Ag. Prostático específico (ng/dl); M (RIC) Referencia: 0-4	0.59 (0.38-1.34)
LDL (mg/dl); M (RIC) Referencia: 50 -130	112 (95-137)
HDL (mg/dl); M (RIC) Referencia: 35-55	41 (34 -46)
CT (mg/dl); M (RIC) Referencia: 4-200	199 (168-222)
TAG (mg/dl); M (RIC) Referencia: 8-150	195 (156-237)
Ácido úrico (mg/dl); M (RIC) Referencia: 3.5-7.2	6.6 (5.5- 7.5)
HBAIC (%); M (RIC) Referencia: 4.8-6	5.7 (5.4-6)
Hemoglobina (mg/dl); M (RIC) Referencia: 11.2- 15.7	16.4 (15.2-17.5)
Hematocrito (%); M (RIC) Referencia: 42-53.6	49.7 (47.5-52)
TGO (mg/dl); M (RIC) Referencia: 5-33	25.5 (22-35)
TGP (mg/dl); M (RIC) Referencia: 5-32	31.5 (22-38)
Vitamina D (ng/ml); M (RIC) Referencia: -Deficiencia: <10 - Insuficiencia 10-30 -Suficiencia 30-100 -Toxicidad >100	22.4 (17.8 -28.2)
IL- 10; M (RIC) Límite mínimo de detección: <4.96 pg/mL	2.7 (2.7-4.26)
IL-6; M (RIC) Límite de detección: <4.13 pg/mL	2.7 (2.16-3.82)
TNF alfa; M (RIC) Límite mínimo de detección: <9.64 pg/mL	20.8 (0.97-36.91)

Tabla 3. Características del riesgo cardiovascular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con enantato de testosterona

Critero	Riesgo cardiovascular
Framingham	
Puntaje; M (RIC)	8.65 (5.2-17.6)
Riesgo; %(n)	
Riesgo bajo (<15%)	70 (24)
Riesgo moderado (15-20%)	10.8 (4)
Riesgo alto (21-30%)	16.2 (6)
Riesgo muy alto (puntaje ≥ 30%)	0
Euro SCORE	
Puntaje; M (RIC)	0.88 (0.88 -1)
Riesgo; %(n)	
Riesgo bajo (<4%)	89.4 (34)
Riesgo moderado (4-5%)	2.6 (1)
Riesgo alto (6-8%)	5.2 (2)
Riesgo muy alto (puntaje ≥8%)	2.6 (1)
Globo Risk	
Puntaje; M (RIC)	6 (3.5-8)
Riesgo; %(n)	
Riesgo bajo (<3%)	5.4 (2)
Riesgo intermedio (3-10%)	81 (30)
Riesgo elevado (puntaje ≥ 10%)	13.5 (5)

Tabla 4.- Correlación entre citocinas séricas y escalas de riesgo cardiovascular (RCV).

Citocina	Escala de RCV	r	p
IL-10	Framingham	<b>-0.51</b>	<b>0.0019</b>
	Euro Score	<b>-0.45</b>	<b>0.0042</b>
	Globo Risk	<b>-0.37</b>	<b>0.02</b>
IL-6	Framingham	-0.27	0.12
	Euro Score	-0.11	0.49
	Globo Risk	-0.13	0.41
TNF alfa	Framingham	<b>-0.46</b>	<b>0.0057</b>
	Euro Score	-0.24	0.13
	Globo Risk	-0.30	0.06

Tabla 5.- Correlación entre citocinas séricas y variables bioquímicas asociadas a riesgo cardiovascular (RCV).

Citocina	Variable Bioquímica (RCV)	r	p
IL-10	-LDL	0.17	0.34
	-HDL	-0.04	0.80
	-Colesterol Total.	0.26	0.12
	-Triglicéridos.	0.07	0.68
	-Ácido úrico.	-0.01	0.92
	-Glucosa.	-0.01	0.92
	-HBAIC.	0.07	0.68
	-TGO.	0.04	0.79
	-TGP.	-0.00	0.96
	-Vitamina D	-0.07	0.68
IL-6	-LDL	0.26	0.16
	-HDL	-0.11	0.44
	-Colesterol Total.	0.03	0.82
	-Triglicéridos.	0.15	0.36
	-Ácido úrico.	0.19	0.30
	-Glucosa.	0.01	0.94
	-HBAIC.	0.03	0.83
	-TGO.	0.01	0.95
	-TGP.	-0.11	0.51
	-Vitamina D	-0.23	0.23
TNF alfa	-LDL	0.16	0.39
	-HDL	-0.10	0.53
	-Colesterol Total.	-0.05	0.77
	-Triglicéridos.	0.00	0.98
	<b>-Ácido úrico.</b>	<b>0.36</b>	<b>0.04</b>
	-Glucosa.	0.14	0.39
	-HBAIC.	-0.07	0.67
	-TGO.	0.09	0.58
	-TGP.	0.04	0.79
	-Vitamina D	0.20	0.28

## Discusión

La relación entre los niveles séricos de testosterona y enfermedad cardiovascular ha suscitado controversias. Las directrices internacionales, así como diversos estudios de cohorte, han corroborado una asociación entre enfermedad cardiovascular y niveles bajos de testosterona sérica; sin embargo, algunos estudios retrospectivos han informado efectos adversos cardiovasculares en hombres que recibieron TRT.<sup>16</sup> Los mecanismos moleculares involucrados en esta relación no ha sido dilucidados.

El hipogonadismo se asocia a un estado proinflamatorio, caracterizado por un aumento de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF alfa, así como una disminución en citocinas anti-inflamatorias como IL-10. Dicho estado proinflamatorio se asocia con enfermedad cardiovascular. Se ha propuesto que el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo podría estar relacionado con la disminución de dicho estado proinflamatorio y con ello, del riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>16</sup>

En el presente estudio, evaluamos las características bioquímicas de parámetros relacionados con enfermedad cardiometabólica, el perfil de citocinas inflamatorias y el riesgo cardiovascular (a través de las escalas más utilizadas en la práctica clínica, tales como Globo Risk, Euro Score y Framingham) en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico y macroadenoma hipofisario no funcionantes tratados con testosterona, aunado a la búsqueda de la relación entre estas variables.

En la literatura se ha descrito que la testosterona promueve sus efectos cardioprotectores mediante un efecto antihiperlipidémico. Se sabe que, para inducir la absorción hepática de colesterol, las HDL se unen a los receptores SCARB1 en los hepatocitos. Por tanto, el aumento de la expresión de SCARB1 conduce a una mayor absorción de colesterol hepático. Langer y sus colegas, informaron una mayor expresión *in vitro* de los receptores SCARB1 en células HepG2 después de ser tratadas con testosterona, lo que marca a la testosterona como un signo de buena salud cardiovascular<sup>17</sup>. Sin embargo, en este estudio no se encontró correlación entre las concentraciones de testosterona y el perfil de lípidos (LDL, Colesterol total y triglicéridos), excepto que las concentraciones de HDL se mantuvieron en concentraciones normales. Tampoco se encontró asociación entre las concentraciones de citocinas séricas y el perfil de lípidos completo.

En relación a los efectos de la testosterona sobre la aterosclerosis, se ha informado que la progresión del ateroma arterial aumenta significativamente en conejos castrados cuando se

administra una dieta alta en grasas. Este aumento se detiene notablemente al iniciarse terapia de reemplazo hormonal con testosterona, lo que sugiere un papel protector de la testosterona contra la aterosclerosis.<sup>16</sup>

La expresión de VCAM-1 inducida por TNF- $\alpha$  es fundamental para la formación de la placa de aterosclerosis. La regulación a la baja de TNF- $\alpha$  y VCAM-1 en las células endoteliales tratadas con testosterona puede contribuir a su efecto anti aterosclerótico.<sup>18,19</sup>

Diversos ensayos clínicos transversales y aleatorizados han publicado resultados contradictorios sobre la correlación entre los niveles de testosterona endógena, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Se ha reportado la relación inversa de los niveles séricos de testosterona con la sensibilidad a la insulina y la aparición del síndrome metabólico.<sup>20,21,22,23</sup> En relación a nuestros hallazgos, las concentraciones de glucosa sérica, así como de HBAIC se mantuvieron dentro de parámetros normales; sin embargo, el 41% de los pacientes presentó síndrome metabólico durante el tratamiento con testosterona.

Por otro lado, se ha demostrado que los niveles séricos persistentemente elevados de proteína C reactiva y citocinas, en particular IL-6 y factor de necrosis tumoral, son perjudiciales para la salud cardiovascular, incluso en pacientes asintomáticos que son más propensos a sufrir enfermedades cardiovasculares graves en el futuro.<sup>16</sup>

Diversos estudios han descrito propiedades antiinflamatorias de la testosterona endógena, demostrándose una expresión inducida por testosterona de la citocina antiinflamatoria IL-10, así como la supresión de las citocinas proinflamatorias TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ .<sup>24</sup> Asimismo, se ha demostrado la asociación inversa de testosterona con TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>25</sup> Por el contrario, otros estudios han informado que no hay asociación entre los niveles de testosterona y los marcadores inflamatorios.<sup>26,27,28</sup>

En nuestro estudio, corroboramos la asociación negativa entre las concentraciones de IL-10 y el riesgo cardiovascular, destacando el papel de la IL-10 en la promoción de un estado antiinflamatorio en pacientes con hipogonadismo tratados con testosterona.

Muchos estudios han informado del efecto cardioprotector de testosterona ante concentraciones más altas, las cuales han sido relacionadas con bienestar general y cardiovascular, sin embargo, también se ha considerado una asociación entre las concentraciones séricas totales de testosterona y la presencia de eventos cardiovasculares. Dichos estudios han definido un rango de concentración seguro (283-454



ng/dl) en el que la probabilidad de morbilidad cardiovascular es mínima en comparación con su ocurrencia.<sup>29</sup>

Xu-Freeman et al., informó un aumento del 54% de episodios cardiovasculares en pacientes que recibieron testosterona.<sup>30</sup> De manera similar, otro estudio informó eventos cardiovasculares asociados con la terapia con testosterona en pacientes ancianos (edad:  $\geq 65$ ; RR 2.90, IC<sub>95</sub> 1.35-6.21), aunque sus hallazgos no sugirieron tal asociación en pacientes más jóvenes (RR 1.10 IC<sub>95</sub> 0.86-1.41).<sup>31</sup>

Además de la edad, existen diferentes factores que afectan la relación entre el riesgo cardiovascular y las concentraciones séricas de testosterona durante la terapia de reemplazo, tales como la duración del tratamiento y la vía de administración de testosterona. Se ha descrito un riesgo cardiovascular mayor en el primer año (RR 1,79; IC<sub>95</sub> 1,13–2,83) en comparación con los últimos años de tratamiento. Asimismo, se ha encontrado que el riesgo es mayor en los pacientes que recibieron terapia transdérmica (RR 2.80 IC<sub>95</sub> 1.38-5.68).<sup>32</sup>

Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con testosterona debe ser personalizado, considerando los antecedentes de enfermedad cardiometabólicas previas, así como el cálculo de riesgo cardiovascular en todo paciente con hipogonadismo.<sup>16</sup>

En nuestro estudio, destacamos que los pacientes con hipogonadismo tratados con testosterona presentan un aumento en las concentraciones de triglicéridos y LDL, parámetros importantes en la evaluación del riesgo cardiovascular, sin embargo, una mayor frecuencia de bajo riesgo cardiovascular a la estimación del riesgo cardiovascular por las diferentes escalas utilizadas en la práctica clínica, sobre todo Globorisk, considerada la escala más específica para nuestra población.

Por otra parte, no se logró demostrar una correlación entre las citocinas séricas proinflamatorias y los principales determinantes de riesgo cardiovascular, como lo son colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, glucosa y HBA1C, sin embargo, existieron algunas limitaciones en nuestro estudio que pudieron condicionar estos resultados, tales como el tamaño de la muestra al tratarse de un estudio piloto, o la falta de un grupo control. La realización de estudios prospectivos, aunado a la comparación de pacientes con y sin testosterona, así como estudios antes y después, permitirán confirmar o rechazar nuestros resultados.

**Conclusiones.**

En pacientes con macroadenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico tratados con testosterona, las concentraciones séricas de IL-10 se correlacionan negativamente con el riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular en esta población es bajo al utilizar diferentes escalas tales como Globo Risk, Euro Score y Framingham.

## Referencias.

1. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Żera T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2018. [citado el 28 de febrero de 2020] ;175:35-45. doi: 10.1016/j.mad.2018.07.006
2. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial Hypertension and Interleukins: ¿Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? *Int J Hypertens* [Internet]. 2019 May 2 [citado el 28 de febrero de 2020]; 2019:3159283 :1-17. doi: 10.1155/2019/3159283.
3. Liu T, Han C, Sun L, Ding Z, Shi F, Wang R, et al. Association between new circulating proinflammatory and anti-inflammatory adipocytokines with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2019 nov. [citado el 28 de febrero de 2020];30(7):528-535. doi: 10.1097/MCA.0000000000000778.
4. Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Sep 24. [citado el 28 de febrero de 2020];74(12):1594-1607. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.061.
5. Bianchi VE. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. *J Endocr Soc* [Internet]. 2018 oct 22. [citado el 28 de febrero de 2020];3(1):91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186.
6. Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, Maggi M. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism* [Internet].2018 Sep. [citado el 28 de febrero de 2020];86:61-68. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.024. Epub 2018 Apr 12.
7. Cassimatis DC, Crim MT, Wenger NK. Low Testosterone in Men with Cardiovascular Disease or Risk Factors: ¿To Treat or Not To Treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2016 Dec. [citado el 28 de febrero de 2020];18(12):75. doi: 10.1007/s11936-016-0496-0
8. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Testosterone and sexual function in men. *Maturitas* [Internet]. 2018 jun. [citado el 28 de febrero de 2020]; 112:46-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.04.004.
9. Gacci M, Sebastianelli A, Spatafora P, Corona G, Serni S, De Ridder D, et al. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract


- symptoms: a review of the evidence base. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2017 Dec 7. [citado el 28 de febrero de 2020];10(2):79-92. doi: 10.1177/1756287217742837.
10. Corona G, Maggi M. Deciding Which Testosterone Therapy to Prescribe. *J Sex Med* [Internet]. 2018 May. [citado el 28 de febrero de 2020];15(5):619-621. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.02.006.
  11. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Apr. [citado el 28 de febrero de 2020];11(4):439-458. doi: 10.1080/17512433.2018.1445969.
  12. Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018 May. [citado el 28 de febrero de 2020];15(5):287-307. doi: 10.1038/nrurol.2018.20
  13. Rastrelli G, Dicuio M, Reismann Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* [Internet]. 2018 sep. [citado el 28 de febrero de 2020];16(9):617-625. doi: 10.1080/14779072.2018.1510314.
  14. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med* [Internet]. 2018 jun. [citado el 28 de febrero de 2020];15(6):820-838. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
  15. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med* [Internet]. 2018 sep. [citado el 28 de febrero de 2020];15(9):1260-1271. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
  16. Kharaba ZJ, Buabeid MA, Ibrahim NA, Jirjees FJ, Obaidi HJA, Kaddaha A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal patients and the associated risks of cardiovascular events. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 Sep [citado el 20 de octubre de 2020]; 129:110423. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110423
  17. Langer C, Gansz B, Goepfert C, Engel T, Uehara Y, Von Dehn G, et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [Internet]. 2002 sept [citado el 20 de octubre de 2020] 6;296(5):1051-7. Doi: 10.1016 / s0006-291x (02) 02038-

18. Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, Nakano S, Kigoshi T, Uchida K. Testosterone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. *FEBS Lett.* [Internet]. 2002 oct 23 [citado el 20 de octubre de 2020] ;530(1-3):129-32. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03440-3
19. Mukherjee TK, Dinh H, Chaudhuri G, Nathan L. Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* [Internet]. 2002 Mar 19 [citado el 20 de octubre de 2020] ;99(6):4055-60. doi: 10.1073/pnas.052703199.
20. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* [Internet]. 2011 Apr [citado el 20 de octubre de 2020] ;34(4):828-37. doi: 10.2337/dc10-1233.
21. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* [Internet]. 2016 Jan [citado el 20 de octubre de 2020] ;39(1):82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.
22. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care.* [Internet]. 2005 jul [citado el 20 de octubre de 2020];28(7):1636-42. doi:10.2337/diacare.28.7.1636.
23. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* [Internet]. 2003 Mar [citado el 20 de octubre de 2020];6(1):1-7. PMID: 12809074.
24. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2004 jul [citado el 20 de octubre de 2020];89(7):3313-8. doi: 10.1210/jc.2003-031069.
25. Pastuszak AW, Kohn TP, Estis J, Lipshultz LI. Low Plasma Testosterone Is Associated With Elevated Cardiovascular Disease Biomarkers. *J Sex Med.*

- [Internet]. 2017 Sep [citado el 20 de octubre de 2020];14(9):1095-1103. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.06.015
26. Mohler ER 3rd, Ellenberg SS, Lewis CE, Wenger NK, Budoff MJ, Lewis MR, et al. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Biomarkers in the Testosterone Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2018 feb 1 [citado el 20 de octubre de 2020];103(2):681-688. doi: 10.1210/jc.2017-02243.
  27. Nakhai Pour HR, Grobbee DE, Muller M, van der Schouw YT. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2007 Mar [citado el 20 de octubre de 2020];66(3): 394-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02745
  28. Maggio M, Basaria S, Ble A, Lauretani F, Bandinelli S, Ceda GP, et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2006 Jan [citado el 20 de octubre de 2020];91(1):345-7. doi: 10.1210/jc.2005-1097.
  29. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 2014 Jan [citado el 20 de octubre de 2020];99(1): E9-18. doi: 10.1210/jc.2013-3272.
  30. L. Xu, G. Freeman, B.J. Cowling, C.M. Schooling. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* [Internet]. 2013 Apr [citado el 20 de octubre de 2020];11.1: 108-120. Doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-108>
  31. Albert SG, Morley JE. Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Internet]. 2016 Sep Apr [citado el 20 de octubre de 2020];85(3):436-43. doi: 10.1111/cen.13084.
  32. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms. *JAMA Intern Med.* [Internet]. 2015 jul [citado el 20 de octubre de 2020];175(7):1187-96. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1573.


# ANEXO 1. ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

## ESCALA DE 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	M	F	No	M	F
30-34	-1	-9	< 4.1	-3 -2	< 0.9	2 5	<120	0	0	1	2	3	No	0	0	No	0	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	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	140-159	2	2	2	2	3						
50-54	3	6	7.2	5 3	≥1.56	-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						
							140-159	2	2	2	2	3						
							≥160	3	3	3	3	3						

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

**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%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%	
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	27%

**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%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	3%	4%	6%	8%	10%	13%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	4%	5%	6%	8%	9%

"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)

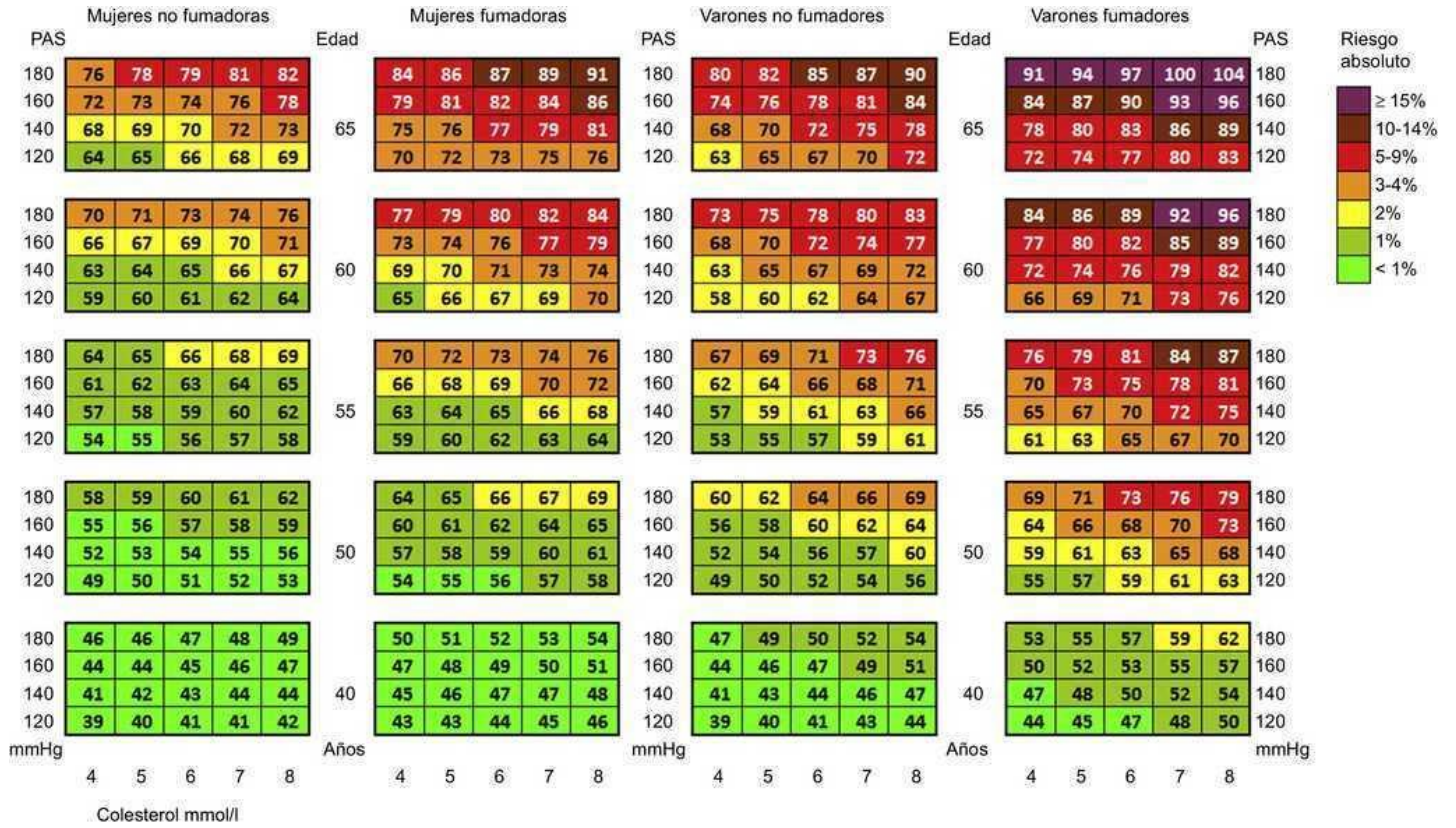
from Wilson PWF, et al Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47
Dr John Bayliss

# ESCALA GLOBO RISK





## ESCALA EURO SCORE



Rev Esp Cardiol. 2016;69:243-6

**ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

2019												2020											
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																		
					Redacción de Tesis										X								
					X														X	X			
					Publicación de resultados																		

### ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Edad al diagnóstico	Edad actual		<b>POSTERIOR AL REEMPLAZO</b>
Género	Masculino	Femenino	Peso
Tamaño tumoral	micro	macro	Talla
Invasión tumoral	sí	no	Tabaquismo
APP DM2	sí	no	Colesterol total
APP HAS	sí	no	C-HDL
APP dislipidemia	sí	no	C-LDL
AHF de enfermedad cardiovascular	sí	no	Triglicéridos
Hipotiroidismo 2o.	sí	no	Glucosa
Hipocortisolismo 2o.	sí	no	TA sistólica
Panhipopituitarismo	sí	no	TA diastólica
	Puntaje		
	GLOBO RISK		
	EURO SCORE		
	FRAMINGHAM		

## ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS 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:	Relación entre las citocinas proinflamatorias séricas con las concentraciones de Testosterona en suero y el riesgo cardiovascular en pacientes con macro adenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo
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, tenemos en seguimiento aproximadamente 300 pacientes como usted y hemos observado que algunos tienen una mayor predisposición a enfermedades cardiovasculares. El objetivo de este estudio es establecer si algunas sustancias involucradas en esta predisposición (citocinas) tienen relación con las concentraciones de testosterona que maneja, y si es así tomar las medidas necesarias para la prevención.
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. De igual forma se le tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 5 ml en donde se medirán las citocinas a estudiar.
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. 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.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	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.
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 tumores igual al suyo. 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 serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de recolección de material biológico (si aplica):	No 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:	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. Cuauhtémoc 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. Cuauhtémoc 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: <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
Testigo 1	Testigo 2
_____	_____
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma