



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

UMAE HOSPITALDE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”CMN SIGLO XXI.

RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE CITOCINAS INFLAMATORIAS SÉRICAS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON MACROADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE E HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO ANTES Y 3 MESES DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA INTRAMUSCULAR EN EL HE CMN SXXI.

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

DRA. VIRIDIANA MENDOZA LÓPEZ.

TUTOR PRINCIPAL

MC. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA.

Hospital de Especialidades “Dr. BernardoSepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

COMITÉ TUTOR

MC. GUADALUPE VARGAS ORTEGA.

Hospital de Especialidades “Dr. BernardoSepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MC. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ.

Instituto Nacional deNeurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Ciudad Universitaria , CD. MX. Mayo 2023



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.



VIRIDIANA MENDOZA LÓPEZ.
ALUMNO MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS.



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



DR. MAURO EDUARDO BERTA RAMASKO.
RESPONSABLE DE SEDE ACADÉMICA CMN SXXI.

13/6/22, 12:06

SIRELCIS



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 CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 13 de junio de 2022

M.C. Victoria Mendoza Zubieta

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE CITOCINAS INFLAMATORIAS SÉRICAS CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON MACROADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE E HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO ANTES Y 3 MESES DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA INTRAMUSCULAR EN EL HE CMN SXXI.** 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-2022-3601-098

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

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Silvia y Justo, por creer en mí siempre y apoyarme en todas mis ideas y nuevos retos, por sus palabras de ánimo cuando los días son nublados y parece que las esperanzas se agotan.

A mi hermana Maryana por estar siempre al 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. Mendoza, Vargas, González y Balcázar, por su paciencia, consejos y enseñanzas.

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

ÍNDICE	Página
1. Glosario de abreviaturas -----	<u>6</u>
2. Resumen-----	<u>7</u>
3. Marco Teórico-----	<u>9</u>
4. Planteamiento del problema -----	<u>18</u>
5. Pregunta de investigación-----	<u>19</u>
6. Justificación-----	<u>19</u>
7. Objetivos-----	<u>19</u>
8. Hipótesis-----	<u>20</u>
9. Materiales y métodos. -----	<u>21</u>
• Diseño del estudio. -----	<u>21</u>
• Duración del estudio. -----	<u>21</u>
• Universo de trabajo. -----	<u>21</u>
• Población blanco o diana. -----	<u>21</u>
• Población accesible de estudio. -----	<u>21</u>
• Tamaño de la muestra. -----	<u>22</u>
• Criterios de selección. -----	<u>22</u>
• Descripción de las variables del estudio-----	<u>23</u>
• Tabla: Definición de las variables. -----	<u>26</u>
• Descripción del estudio. -----	<u>29</u>
• Técnica para medición de citocinas. -----	<u>30</u>
10. Análisis estadístico. -----	<u>32</u>
11. Aspectos éticos. -----	<u>32</u>
• Apego a normas éticas. -----	<u>32</u>
• Riesgos del estudio. -----	<u>32</u>
• Consentimiento informado. -----	<u>33</u>
• Contribuciones y beneficios a los participantes. -----	<u>33</u>
• Obtención del consentimiento informado. -----	<u>33</u>
12. Recursos , financiamiento y factibilidad. -----	<u>34</u>
• Recursos físicos y materiales. -----	<u>34</u>
• Recursos humanos. -----	<u>34</u>
• Financiamiento. -----	<u>34</u>
• Factibilidad. -----	<u>34</u>
13. Resultados. -----	<u>35</u>
14. Discusión. -----	<u>42</u>
15. Conclusiones. -----	<u>48</u>
16. Cronograma de actividades. -----	<u>49</u>
17. Referencias bibliográficas. -----	<u>50</u>
18. Bibliografía. -----	<u>52</u>
19. Anexos. -----	<u>53</u>

1.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

CMN SXXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.

ER: Receptor de estrógenos.

ERO: Especies reactivas de oxígeno.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HE: Hospital de especialidades.

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

IL-1: Interleucina 1.

IL-6: Interleucina 6.

IM: Intramuscular.

IMC: Índice de masa corporal.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LH: Hormona Luteinizante.

MHNF: Macro adenoma hipofisario no funcionante.

NAFLD: Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

PCR: Proteína C reactiva.

PIC: Citocinas proinflamatorias.

T: Testosterona.

TA: Temperatura ambiente.

TT: Testosterona Total.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TRT: Terapia de reemplazo con testosterona.

2.- RESUMEN

Título del protocolo: Relación entre las concentraciones de citocinas inflamatorias séricas con el riesgo cardiovascular en pacientes con Macro adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con testosterona intramuscular en el HE CMN SXXI “.

Antecedentes: Los adenomas hipofisarios son tumores derivados de las células adenohipofisarias, representan de 10-15 % de todas las neoplasias intracraneales. La característica principal de los Macroadenomas hipofisario no funcionantes (MHNF) es que no muestran evidencia de secreción hormonal en concentraciones suficientes para manifestar algún síndrome clínico, sin embargo, debido a su tamaño pueden ocasionar síntomas neurológicos tales como cefalea, alteraciones visuales o campimétricas, así como deficiencias hormonales debido a compresión de las células hipofisarias, de las cuales se ha reportado que hasta 2/3 de los pacientes presentan deficiencia de una o más hormonas, principalmente de FSH en 35.8- 61% y LH hasta en 40% de los casos y la consecuente deficiencia de hormonas sexuales, como la testosterona, ocasionando hipogonadismo hipogonadotrópico o central. 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 (TNF- α), 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 relacionados con 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- α , proteína inflamatoria de Macrófagos 1- β y TNF- α 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- α , 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, se conoce que la alimentación y la actividad física también ejercen un rol primario en el estado inflamatorio.

Pregunta de Investigación: ¿Cuáles son las concentraciones de citocinas inflamatorias séricas TNF- α , IL-6, IL-10 y cuál es su asociación con el riesgo cardiovascular, parámetros cardio-metabólicos y concentraciones séricas de testosterona en pacientes con Macroadenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo hipo gonadotrópico antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con Testosterona IM?

Objetivo principal: Determinar las concentraciones de citocinas séricas TNF- α , IL-6, IL-10, y su asociación con el riesgo cardiovascular en pacientes con macro adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico en seguimiento de la clínica de MHNF del HE CMN SXXI antes y 3 meses después del tratamiento con Testosterona IM.

Material y métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental, en donde se incluyeron 41 pacientes con MHNF e hipogonadismo hipogonadotrópico de la clínica de adenomas de hipófisis no funcionantes del Hospital de Especialidades del CMN SXXI durante el periodo de Junio 2021 a Junio 2022, a los cuales se les determinó las concentraciones de citocinas inflamatorias séricas, valores de estimadores de riesgo cardio metabólico (Glucosa, colesterol, triglicéridos, HBAIC, ácido úrico, índice de masa corporal, presión arterial) y riesgo cardiovascular a través de escalas validadas, antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con testosterona IM. La determinación de las citocinas se realizó mediante ELISA (técnica que se describe en el protocolo). Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión acordes con la distribución de cada una de las variables. Se realizó análisis bivariado mediante correlaciones con las variables y se procedió a realizar análisis multivariado para evaluar factores de confusión presentes. .

Resultados: Se incluyeron 41 hombres, de 58 (RIC 41-64) años, con adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico sin terapia de reemplazo hormonal con testosterona; se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la mediana de las concentraciones de IL-10 ($p=0.0001$) y TNF - alfa (0.031) previo al tratamiento con testosterona y 3 meses posterior al tratamiento. De acuerdo con Euro Score, se evidenció una reducción en el porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular alto, de 24.4% a 14.6%; así como un incremento en la proporción de pacientes que redujeron su riesgo cardiovascular a moderado y bajo, de 53.7 % a 65.9% y de 14.6 a 19.5% de casos, respectivamente ($p = 0.031$, para la reducción global de riesgo cardiovascular alto y muy alto a grados menores de riesgo).

Conclusiones: El riesgo cardiovascular en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo hipogonadotrópico fue menor tras el tratamiento con testosterona intramuscular,

independientemente del tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo recibido concomitantemente durante el tiempo de seguimiento, lo cual puede atribuirse a la modulación del estado inflamatorio inducido por el incremento de las concentraciones de IL- 10 observado tras 3 meses de tratamiento con enantato de testosterona.

3.-MARCO TEÓRICO

Adenomas hipofisarios no funcionantes.

Los adenomas hipofisarios son tumores derivados de las células adenohipofisarias, representan de 10- 15 % de todas las neoplasias intracraneales. Su prevalencia se estima entre 80-90 casos por cada 100 mil habitantes.(1)

Se clasifican de acuerdo a su tamaño en microadenomas (menores a 10 mm), macroadenomas (mayores a 10 mm) y gigantes (30-40 mm).(1)

La característica principal de los Macroadenomas hipofisario no funcionantes (MHNF) es que no muestran evidencia de secreción hormonal en concentraciones suficientes para manifestar algún síndrome clínico.(1) Por lo cual, la mayoría no se detectan hasta que han crecido lo suficiente como para causar síntomas neurológicos debido a un efecto de masa (alteraciones visuales por compresión del nervio óptico en 30.8- 67.8 %, déficits campimétricos 60.8%, parálisis de músculos extraoculares 14.8%, cefalea 9.7-60.8% de casos). (2) Sin embargo, la mayoría de estos tumores son benignos, ya que por lo general no presentan invasión a estructuras adyacentes, es decir, permanecen dentro de la silla turca y exhiben un crecimiento lento o estacionario.(1)

Se han reportado deficiencias de una o más hormonas hipofisarias que puede detectarse hasta en 2 tercios de los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, siendo las deficiencias más comunes las de Hormona de crecimiento (HC), hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), que afectan al 35.8 – 61% y 40% de los pacientes, respectivamente; ocasionando síntomas de hipogonadismo.

Hipogonadismo central. y riesgo cardiovascular.

El hipogonadismo central, resulta de la disfunción del eje hipotálamo – hipófisis – gónadas, también es llamado “secundario” o “hipogonadotrópico” y se define por presencia de concentraciones de testosterona total sérica menores a 300 mg/dl con concentraciones de LH, y FSH bajas o inapropiadamente normales. (3)

Los mecanismos exactos por medio de los cuales se explica la asociación entre hipogonadismo central y síndrome metabólico – enfermedad cardiovascular, no se encuentran totalmente esclarecidos, sin embargo, se han reportado estudios de cohorte sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con

Hipogonadismo central inducido por análogos de GnRh para el tratamiento de cáncer de próstata, que mostraron un incremento significativo en el riesgo relativo para diabetes de recién inicio (RR=1.44), enfermedad coronaria (RR=1.11) y muerte súbita cardíaca (RR=1.6).(3)

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).(4)

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 correlaciona también con citocinas pro inflamatorias elevadas en plasma.(4)

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.(4)

La Vía intracelular clave dirigida por PIC (TNF- α , IL-1B e IL-6), activa al factor NF Kappa B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que actúa sobre los

macrófagos; juega un papel clave en desencadenar y perpetuar 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.(4)

Los estudios han demostrado la asociación entre la activación de células T y una mayor concentración de PIC, como IL-6 y TNF- α , 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.(4)

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).(4)

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. (5)

Muchos estudios han sugerido que las adipocitocinas se asociaron con enfermedad coronaria (CAD), similar a los factores de riesgo clásicos.(5)

Recientemente, un ensayo aleatorizado doble ciego llamado CANTOS, proporcionó evidencia sólida que respalda el papel esencial de los PIC en el desarrollo de placas ateroscleróticas. Este estudio demostró que el bloqueo de IL-1 β con el anticuerpo monoclonal Canakimumab disminuye los eventos cardiovasculares en la población de pacientes con un infarto al miocardio previo y reduce las concentraciones plasmáticas de PCR sérica. (4),(5)

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 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, TGF β y TNF- α , 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.(6)

De manera contraria, los mediadores de la presión arterial incluyendo angiotensina II, también pueden provocar respuestas inmunes inflamatorias y pueden contribuir a movilizar leucocitos de órganos hematopoyéticos. (7)

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 proinflamatorias maduras IL-1 β e IL-18. Finalmente, apoB100 puede actuar para promover la activación de macrófagos.(7)

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:(7)

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. Se han reportado observaciones similares 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- α tanto en hombres mayores como en jóvenes. (8)

Un estado inflamatorio debido a las citocinas proinflamatorias es evidente particularmente 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- α , 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).(8)

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.(8)

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- α , IL-6, mientras que el undecanoato de Testosterona 1000 mg cada 6 semanas parece capaz de reducir los marcadores inflamatorios.(8)

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.(8)

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).(8)

La restauración de la concentración fisiológica de T sérica en hombres con síndrome metabólico puede interrumpir el círculo vicioso de trastornos metabólicos que resultan en una deficiencia de T y complicaciones clínicas.(8)

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- α ; 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.(8), (9)

Efecto de la testosterona sobre otras citocinas

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) 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- α 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- α está poco investigado, sin embargo, recientemente Chen et al. mostraron que

la T atenúa significativamente la liberación de TNF- α de una manera dependiente de la dosis cuando está indicado el tratamiento de sustitución hormonal.(8)

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 lamiogénesis) 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 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 proinflamatorias (IL-1b, IL-6, TNF- α). (8)

Durante la revisión bibliográfica no se encontraron ensayos clínicos que evaluaran el riesgo cardiovascular de la testosterona en paciente adultos menores de 65 años de edad, con hipogonadismo central; sin embargo, se encontró un ensayo controlado doble ciego realizado en 12 centros médicos de Estados Unidos, donde se reclutaron 788 hombres mayores a 65 años de edad con un promedio de concentración de testosterona sérica de < 275 ng/dl a los cuales se les administró testosterona en gel durante 12 meses, comparándose con placebo. Se midieron marcadores séricos de riesgo cardiovascular, incluidos lípidos y marcadores del metabolismo de la glucosa, fibrinólisis, inflamación y daño miocárdico. Se encontró una concentración media basal de IL-6 de 1.9 pg/ml frente a 2.0 pg/ml y PCR de 3.5 mg/L frente a 3.5 mg/dl, en el grupo tratado con testosterona y el grupo placebo, respectivamente; observándose cambios medios pequeños y similares entre los grupos de tratamiento con testosterona y placebo, durante el seguimiento a los 3 y 12 meses (PCR -0.7 frente a -0.1 mg/L; diferencia ajustada, -0.6 mg/L; $P = 0.11$; IL-6, 0.9 frente a 0.2 pg/mL; diferencia ajustada, 0.2 pg/mL; $P = 0.67$), sin embargo la principal limitación del estudio es que estos resultados son aplicables únicamente a hombres mayores con concentraciones bajas de testosterona.(10)

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.(9)

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 mg/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.(11)

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. (11)

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.(12)

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.(13)

Se ha observado que solo los hombres hipogonádicos pueden mejorar sus síntomas sexuales cuando reciben tratamiento con testosterona.(12)

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 se han reportado en casos raros como efectos adversos no relacionados con seguridad cardiovascular.(14),(15)

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. Entre 20-64% de hombres obesos tiene bajas concentraciones de T total o libre.(9)

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.(9)

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

Los posibles mecanismos por los cuales la T baja pueden conducir a la resistencia a la insulina en hombres han sido identificados en estudios experimentales; y el tejido adiposo visceral es un importante intermediario en esta relación. Existe 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.(9)

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 oxidante 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.(9)

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. 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.(9), (16)

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.(13),(17)

Por el contrario, en un estudio de 10 311 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.(17)

En un metaanálisis de 2018, donde se consideraron los datos fármaco-epidemiológicos 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, 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/m²), 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).(18)(16)

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".(18),(19)

Corona et al. en 2018 realizaron un metaanálisis 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.(19)

Hay una gran cantidad de evidencia en la literatura que apoya la asociación del hipogonadismo

masculino con riesgo cardiovascular y eventos cardiacos 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.(11)

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. 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 en el estado de ánimo y cognición u osteoporosis en donde los resultados aún son insuficientes o no concluyentes.(15)

4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Estadísticas a nivel mundial han revelado que las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan más de 17.9 millones de muertes en todos los grupos de edad y actualmente exceden la mortalidad combinada, por otras causas como cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad de Alzheimer y diabetes. Además, se ha observado que existe un incremento en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular conforme avanza la edad (70% de riesgo en personas de 60-79 años de edad), lo cual puede estar asociado con reducción de la función gonadal asociada a la edad, que activan mecanismos que incluyen vías inflamatorias sistémicas.(4)

En el caso de pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes, es frecuente la presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico por compresión tumoral sobre células del gonadotropo, lo que provocaría cierto incremento del riesgo cardiovascular a edades más tempranas.

Hasta el momento no se han reportado estudios que evalúen la relación entre el estado inflamatorio en pacientes con MHNH e hipogonadismo central y el riesgo cardiovascular antes y después del tratamiento con testosterona. Por lo que, con base en lo anteriormente descrito, el estudio busca resolver la siguiente pregunta de investigación:

5.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las concentraciones de citocinas inflamatorias séricas TNF- α , IL-6, IL- 10 y cuál es su asociación con el riesgo cardiovascular, estimadores de riesgo cardio metabólicos y concentraciones séricas de testosterona en pacientes con Macroadenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo hipogonadotropico antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con Testosterona Intramuscular (IM)?

6.-JUSTIFICACIÓN.

Se considera que es de suma importancia la medición de citocinas inflamatorias séricas, en especial TNF- α , IL-6, IL-10, como marcadores de inflamación en pacientes con macroadenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotropico, ya que se ha observado incremento en las concentraciones séricas de TNF alfa e IL6, así cómo reducción de IL-10 en pacientes sin tratamiento con Testosterona, lo cual contribuye al incremento del riesgo cardiovascular; se espera una relación contraria posterior al tratamiento con Testosterona.

Es por esta razón, que surge la necesidad de realizar un estudio que valore la relación entre citocinas inflamatorias séricas, riesgo cardiovascular y concentraciones de Testosterona séricas antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con testosterona Intramuscular; ya que de corroborar en nuestro estudio la relación ya mencionada, se proveería de evidencia contundente de que el tratamiento para el hipogonadismo, contribuye a la reducción del estado inflamatorio y del riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes con macro adenomas hipofisarios no funcionantes, así como a la reducción de la morbi-mortalidad en dichos pacientes.

7.-OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre las citocinas inflamatorias séricas TNF- α , IL-6, IL-10 y el riesgo cardiovascular en pacientes con Macroadenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo hipogonadotrópico antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con Testosterona Intramuscular (IM).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- a) Medir las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6 e IL-10) en los pacientes con macro adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico antes y 3 meses después del tratamiento con enantato de testosterona IM.
- b) Medir las concentraciones de testosterona sérica en pacientes con macro adenoma hipofisario no

funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico, antes y 3 meses después del tratamiento con enanato de testosterona IM .

c) Determinar el riesgo cardiovascular en los pacientes con macro adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico, antes y 3 meses después del tratamiento con enanato de testosterona IM .

d) Comparar las diferencias en los niveles de citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6 e IL-10) basales y posteriores a 3 meses de recibir el tratamiento con testosterona intramuscular en pacientes con macro adenoma hipofisario no funcionante con hipogonadismo hipogonadotrópico;

e) Determinar la asociación entre los niveles de citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6 e IL-10) con las concentraciones séricas de testosterona en pacientes con macro adenoma hipofisario no funcionante con hipogonadismo hipogonadotrópico, antes y 3 meses después del tratamiento con enanato de testosterona IM .

f) Determinar la asociación entre los niveles de citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6 e IL-10) y el riesgo cardiovascular en pacientes con macro adenoma hipofisario no funcionante con hipogonadismo hipogonadotrópico, antes y 3 meses después del tratamiento con enanato de testosterona IM .

g) Determinar la asociación entre las citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-6 e IL-10) con parámetros bioquímicos asociados con el riesgo cardiovascular, como resultado secundario.

8.- HIPÓTESIS.

Las concentraciones de citocinas proinflamatorias séricas TNF- α , IL-6, son directamente proporcionales al riesgo cardiovascular, mientras que la citocina reguladora, IL-10, es inversamente proporcional al riesgo cardiovascular, en pacientes con Macroadenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo hipo gonadotrópico antes del tratamiento con Testosterona Intramuscular (IM); ocurriendo una reducción en las concentraciones de citocinas proinflamatorias, así como en el riesgo cardiovascular; e incremento en las concentraciones de la citocina reguladora, 3 meses después del inicio del tratamiento.

9.- MATERIALES Y MÉTODOS.

• **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

1. Tipo de estudio.

- Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- Por la captación de la información: Prolectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.
- Por la direccionalidad causa-efecto: De la causa al efecto.
- Por la búsqueda de inferencia causal: Analítico.
- Por el tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos (Se incluirán pacientes a partir del 1° junio 2021 a 1° junio 2022 o hasta alcanzar el tamaño mínimo de la muestra).
- Por las unidades participantes: Unicéntrico

2. Diseño del estudio: Estudio Cuasi experimental.

• **DURACIÓN DEL ESTUDIO.**

Se pretende que el estudio tenga una duración de 2 años, programado por semestre de acuerdo al cronograma de actividades.

• **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Clínica de adenomas de hipófisis no funcionantes del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

• **POBLACIÓN BLANCO O DIANA.**

Pacientes con macro adenoma de hipófisis no funcionante con hipogonadismo hipogonadotrópico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI, IMSS.

• **POBLACIÓN ACCESIBLE DE ESTUDIO.**

Todos los pacientes hombres tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de macro adenoma de hipófisis no funcionante con hipogonadismo hipogonadotrópico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN Siglo XXI, IMSS.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

- El cálculo de tamaño de la muestra se realizó a través del Software Gpower 3.1.9.7
- Tamaño de muestra estimado para diferencia de medias de 2 muestras dependientes.
- Ho: (dos colas)
- Error Alfa = 0.05
- Error beta= 0.05
- Poder Estadístico = 0.95
- Tamaño del efecto determinado= 0.66
- (Media grupo 1: 1.9/Media grupo 2: 2.0/ Correlación entre Grupos 0.5).
- Tamaño de muestra estimado: n= 32
- Tamaño total de la muestra (+20% pérdidas) = 39

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes del género masculino DE 18-65 años de edad, en seguimiento, de la clínica de adenomas de hipófisis no funcionales.
2. Pacientes con Macro adenoma hipofisario no funcionante que haya o no recibido tratamiento quirúrgico.
3. Pacientes con Macro adenoma hipofisario no funcionante que hayan recibido tratamiento con radiocirugía o radioterapia.
4. Pacientes con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico sin reemplazo con testosterona intramuscular.
5. Pacientes que firmen su consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes del género masculino mayores a 65 años de edad.
2. Pacientes con las siguientes comorbilidades: Cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna, Enfermedades reumáticas o autoinmunes como Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa crónica inflamatoria, Lupus eritematoso sistémico.
3. Pacientes fumadores.
4. Pacientes que no firmen su consentimiento informado.
5. Pacientes que no cumplan su seguimiento.

Criterios de eliminación.

- ✓ Incapacidad del paciente para continuar el seguimiento.
- ✓ Paciente sin apego al tratamiento.
- ✓ Pacientes que durante el seguimiento a 3 meses desarrollen enfermedades autoinmunes, reumáticas y/o hiperplasia o cáncer de próstata.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

- **Variable independiente o predictora.**

Concentración de citocinas séricas (TNF- α , IL-6, IL-10), metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial sistémica, hiperuricemia, índice de masa muscular, dislipidemia mixta.

- **Variable dependiente o de resultado.**

Riesgo cardiovascular evaluado por medio de 3 escalas de Riesgo cardiovascular: GloboRisk, Sistema Score y Framingham.

- **Validación de escalas de predicción del riesgo cardiovascular (Anexo 3).**

- ✓ **Sistema Score:** El sistema de puntuación SCORE, que calcula el riesgo a 10 años de ECV mortal, está recomendado para la evaluación del riesgo y puede ayudar a la toma de decisiones lógicas y evitar tanto el exceso como la falta de tratamiento. Los sistemas locales de cálculo de riesgo que estén validados son alternativas útiles al sistema SCORE.

- **Definición conceptual:**

- **Riesgo muy alto:** Sujetos con alguno de los siguientes parámetros: • ECV clínica o documentada inequívocamente por imagen. La ECV clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imagen continuos como el GIM carotídeo • DM con daño en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante o hipertensión significativa • ERC grave (TFG < 30 ml/min/1.73 m²). Estimación por SCORE \geq 10%.
- **Riesgo alto:** Sujetos con: Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) (p. ej., en el hipercolesterolemia

- familiar) o $PA \geq 180/110$ mmHg • La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo mayores que pueden tener un riesgo bajo o moderado) • ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1.73m²). Estimación SCORE $\geq 5\%$ y $< 10\%$.
- Riesgo Moderado: SCORE $\geq 1\%$ y $< 5\%$ a 10 años. Muchas personas de edad mediana-avanzada pertenecen a esta categoría.
 - Riesgo bajo: SCORE $< 1\%$
- ✓ **Globo Risk**: En individuos mayores de 40 años se recomienda realizar la evaluación sistemática del riesgo cardiovascular mediante el instrumento “Glorisk” ya que ha sido validado en población mexicana
- **Definición conceptual**:
 - Muy alto riesgo: Si presentan uno de los siguientes: -Enfermedad cardiovascular establecida por medio de angiografía coronaria, estudio de medicina nuclear, ecocardiograma de estrés, evidencia de ateromas carotídeos por ultrasonido vascular. - Antecedente de infarto al miocardio. - Revascularización coronaria (intervencionismo coronario percutáneo, cirugía de revascularización) y cualquier otro procedimiento de revascularización. -Evento vascular cerebral tipo isquémico. □ Diabetes mellitus tipo 2 o diabetes tipo 1 con daño a órgano blanco (microalbuminuria).- Pacientes con disminución moderada a severa de la tasa de filtración glomerular (< 60 ml/min/1.73 m²). - Un riesgo calculado en Glorisk mayor de 10% a 10 años.
 - Riesgo alto: Si presentan uno de los siguientes. -Riesgo entre 5-10% a 10 años por Glorisk. -Factores de riesgo marcadamente elevados como hipertensión en descontrol (presión arterial $\geq 180/110$ mmHg) o dislipidemia con descontrol importante (colesterol total mayor de 310 mg/dl) o con dislipidemia familiar primaria.
 - Riesgo moderado: -Riesgo entre 1-5% a 10 años por Glorisk.
 - Riesgo bajo: -Riesgo $<$ al 1% a 10 años por Glorisk
- ✓ **Framingham**: Calcula el riesgo coronario global a 10 años. Inicialmente se publicaron las ecuaciones en las que se tenían en cuenta las siguientes variables: edad en años, sexo, presencia de tabaquismo, presencia de diabetes, presencia de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, colesterol total, cHDL y presión arterial sistólica. Posteriormente, se publicaron unas tablas por puntos según los valores de las diferentes variables, para simplificar el cálculo y que son

las que se han empleado casi universalmente, bien en su formato original o en diversas adaptaciones. Para la estimación del riesgo coronario se ha utilizado la función original del estudio de Framingham en la versión publicada por Wilson et al. en 1998. La ecuación que se ha utilizado incluye el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El modelo estima el riesgo de presentar un infarto de miocardio mortal o no, sintomático o silente, y angina, valorando el riesgo a los 10 años.

Potenciales variables confusoras.

- Edad: Tiempo en años a partir del nacimiento.
- Índice de Masa Corporal: Relación entre el peso y la estatura al cuadrado.
- Tratamiento para la dislipidemia: Paciente que 3 meses previos al estudio y durante el seguimiento recibió tratamiento con estatinas o bezafibrato para las concentraciones de colesterol y triglicéridos por arriba del límite superior de la normalidad.
- Tratamiento para la diabetes: Paciente que 3 meses previos al estudio y durante el seguimiento recibió tratamiento con hipoglucemiante oral o insulina para la elevación de la glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl o HBA1C mayor o igual a 6.5%.
- Tratamiento para la hipertensión: Paciente que 3 meses previos al estudio recibió tratamiento con antihipertensivo oral para la elevación de la presión arterial igual o mayor a 135/ 85 mmHg.
- Tratamiento previo para obesidad o sobrepeso: Paciente que 3 meses previos al estudio y durante el seguimiento recibió tratamiento con Dieta, Orlistat, redotex, liraglutide para un Índice de masa corporal >30 y > 25 respectivamente).
- Hiposomatotropismo: concentraciones séricas de IGF-1 menores a 84 µg/L previos al tratamiento con testosterona intramuscular.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala medición Y codificación	Fuente de información
VARIABLES INDEPENDIENTES					
TNF- α	Cuantitativa Continua	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 TNFRSF1A/TNFR1 y TNFRSF1B/TNFR2.	Concentraciones en pg/ml obtenidos por ELISA	pg/ml	Expediente clínico
IL-6	Cuantitativa Continua	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- α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria proinflamatoria.	Concentraciones en pg/ml obtenidos por ELISA	pg/ml	Expediente clínico
IL-10	Cuantitativa Continua	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.	Concentraciones en pg/ml obtenidos por ELISA	pg/ml	Expediente clínico

VARIABLE DEPENDIENTE					
Riesgo cardiovascular	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala medición Y codificación	Fuente de información

Score (Systemic Coronary Risk Estimation)	Variable compuesta (cualitativa ordinal)	Ver en texto (pag 20)	<ul style="list-style-type: none"> Bajo riesgo: <1% Riesgo moderado: 1-5% Alto riesgo: 5-10% Muy alto riesgo >10%: 	1: Bajo 2: Moderado3: Alto 4: Muy alto	Escalas anexas
Globo Risk	Variable compuesta (cualitativa ordinal)	Ver en texto (pag 20)	<ul style="list-style-type: none"> Bajo riesgo: <1% Riesgo moderado: 1-5% Alto riesgo: 5-10% Muy alto riesgo >10%: 	1: Bajo 2: Moderado3: Alto 4: Muy alto	Escalas anexas
Framingham	Variable compuesta (cualitativa ordinal)	Ver en texto (pag 21)	<ul style="list-style-type: none"> Bajo riesgo: <5% Riesgo moderado bajo: 5-9% <ul style="list-style-type: none"> Riesgo moderado:10-19% Riesgo alto: 20-39% Muy alto riesgo >39% 	1: Bajo 2: Moderado bajo 3: Moderado4: Alto 5: Muy alto	Escalas anexas
VARIABLES CONFUSORAS					
Edad	Cuantitativacontinua	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Número de años a partir delnacimiento.	Años	Expedienteclínico
IMC	Cualitativa ordinal	Relación entre el peso y la estatura al cuadrado.	Peso /talla ² Normal: 18-24.9 Sobrepeso:25-29.9 Obesidad 1:30-34.9 Obesidad 2: 35-39.9 Obesidad 3:>40	0: normal 1: Sobrepeso 2: Obesidad grado1 3: Obesidad grado 2 4: Obesidad grado 3	Expediente clínico
Tratamiento para dislipidemia	Cualitativa nominal dicotómica	Paciente que 3 meses previos al estudio y durante el seguimiento recibió tratamiento con estatinas o bezafibrato	No recibió tratamiento. Recibió tratamiento	0: no 1: si	Expediente clínico
Tratamiento para hipertensión	Cualitativa nominal dicotómica	Paciente que 3 meses previos al estudio recibió tratamiento con antihipertensivo oral.	No recibió tratamiento. Recibió tratamiento	0: no 1: si	Expediente clínico
Tratamiento para diabetes	Cualitativa nominal dicotómica	Paciente que 3 meses previos al estudio y durante el seguimiento recibió tratamiento con hipoglucemiante oral o insulina.	No recibió tratamiento. Recibió tratamiento	0: no 1: si	Expediente clínico
Tratamiento para obesidad o sobrepeso	Cualitativa nominal dicotómica	Paciente que 3 meses previos al estudio y durante el seguimiento recibió tratamiento con Dieta, Orlistat, redotex, liraglutide.	No recibió tratamiento. Recibió tratamiento	0: no 1: si	Expediente clínico
Hiposomatotropismo	Cualitativa nominal dicotómica	Deficiencia de hormona de crecimiento.	IGF-1 menor a 84 µg/L.	0: no 1: si	Expediente clínico
Otras variables parámetro bioquímicos relacionados con enfermedad cardio-metabólica					
Proteína C reactiva	Cuantitativa Continua	Proteína inflamatoria de fase aguda.	Concentraciones en mg/l obtenidos	mg/l	Expediente clínico

			por ELISA		
Metabolismo de la glucosa	Cualitativa nominal dicotómica	Estado del metabolismo de la glucosa, definido por la presencia o ausencia de diabetes mellitus.	ADA 2022 Diabetes: HBAIC >6.5% y/o glucosa sérica >126 mg/dl.	mg/dl /% 0: normal 1: DM	Expediente clínico
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Elevaciones de la TA con y sin usos de fármacos antihipertensivos	Presión arterial >135/85 mm Hg con y sin tratamiento médico.	mm Hg 0: no 1: si	expediente Clínico
Dislipidemia mixta	Cualitativa nominal dicotómica	Elevación en la concentración sérica de colesterol total y triglicéridos	Colesterol Total >200 mg/dl Triglicéridos >150 mg/dl	mg/dl 0: no 1: si	Expediente clínico
Hiperuricemia	Nominal dicotómica	Elevación de las concentraciones séricas del ácido úrico	Ácido úrico >7 mg/dl	mg/dl 0: no 1: si	Expediente clínico

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Obtención de muestras

1. A todos los pacientes hombres con diagnóstico de Macro adenoma hipofisario no funcionante que fueron recibidos en la preconsulta de Endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN SXXI, IMSS, de manera rutinaria, se les entregaron solicitudes de laboratorio institucional para toma de muestra sanguínea de perfil hipofisario completo (medición de T4L, TSH, Testosterona Total, LH, FSH, Cortisol sérico, IGF-1, Prolactina) con el objetivo de descartar producción o deficiencia hormonal a causa del tumor.
2. Se les indicó apertura de expediente y cita subsecuente en la consulta externa Endocrinología en clínica de Adenomas hipofisarios no funcionantes.
3. Durante la consulta externa habitual del servicio de endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN SXXI, IMSS; la investigadora Dra. Viridiana Mendoza López, invitó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión a participar, se les explicó el proyecto y se llevó a cabo la firma del consentimiento informado para toma de muestra sanguínea. Posteriormente, con el fin de obtener el índice de masa corporal, a cada paciente se le realizó las mediciones antropométricas correspondientes a peso y estatura; considerándose, un IMC \geq a 25 kg/m² indicativo de sobrepeso, o bien \geq a 30 kg/m² indicativo de obesidad. Se procedió a toma de muestra sanguínea. Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena ante cubital, de la que se extrajo un volumen de 10 ml; y mediante centrifugación a 3500 rpm, 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 la cuantificación de citocinas séricas. Con el apoyo del laboratorio clínico, los parámetros bioquímicos cardio metabólicos correspondientes a glucosa, colesterol total, HDL, LDL, HbA1c, y triglicéridos se evaluaron por métodos enzimáticos y colorimétricos.
4. Durante la misma consulta médica se les indicó a los pacientes el inicio del tratamiento con Testosterona intramuscular (250 mg) mensual, y se les otorgó cita subsecuente para dentro 3 meses, momento en el cual se realizó una nueva toma de muestra sanguínea para medición de parámetros bioquímicos cardio metabólicos y citocinas séricas, como se mencionó en el párrafo anterior.
5. En caso de que un paciente no logró acudir a su consulta hospitalaria programada se contactó vía telefónica para identificar la causa de no asistencia a la misma, y se procedió a reagendar su cita o a dar de baja por criterio de eliminación.
6. La vigilancia en el cumplimiento del tratamiento, así como la presencia de eventos adversos fue evaluada por la Dra. Viridiana Mendoza López, a través de llamada telefónica a los pacientes incluidos en el protocolo de estudio, un mes después del inicio del tratamiento con Testosterona Intramuscular, sin reporte de incidencias al finalizar este estudio.

TÉCNICA PARA MEDICIÓN DE CITOCINAS.

Técnicas ELISA para medición de IL-10 IL-6 y TNF alfa.

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 - α DuoSet kit cat.DY210 R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Para el ensayo del TNF- α en plasma se utilizaron placas de poliestireno de 96 pozos confondo plano (Maxisorp ELISA; Nunc, ThermoFisher Scientific cat. 442404).
- Posteriormente, se colocaron 100ul de anticuerpo de captura (anti-Human TNF 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 Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄, pH 7.2, 0.2 μ 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 1hr a TA. Se realizó mismo tipo de lavados a la placa.
- Se realizaron 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- α) y se incubaron 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 colocaron a todos los pozos 100ul de la solución de la enzima (conjugado de streptavidina peroxidasa de rábano) y se incubaron 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 sustrato (tetrametilbenzidina en buffer, sensible a la luz) a cada pozo, protegiendo la placa de la luz con papel aluminio se incubaron durante 15-20 minutos, acabando la incubación se agregaron 100ul de la solución stop (2N, H₂SO₄), posteriormente se leyó la absorbancia a 450nm y a 540nm, mediante un lector de ELISA (Labsystems Multiskan Ex).

Cuantificación de IL-10, IL-6 por medio de ELISA

- Para IL-6 se utilizó el Kit de ELISA tipo sándwich de fase sólida (DuoSet, HumanIL-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 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 Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄, pH 7.2, µm, filtrado) con 0.05% Tween-20, se realizarán 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 el mismo tipo de lavado a la placa. Se hicieron diluciones de concentración de 300, 150, 75, 37.5, 18.9, 9, 4.5 pg/ml.
- A la placa se agregó, 100 ul por pozo de muestra, blanco (100 ul buffer PBS) y de cada una de las concentraciones de la curva estándar en orden ascendente, se cubrió la placa y se agregaron 100 µl de anticuerpo de detección (Anti-Human IL-6), se incubaron 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 100 µl de la solución de la enzima (conjugado de streptavidina peroxidasa de rábano) se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, terminado el proceso se decantó la placa y se realizaron 3 lavados con 300 µl por pozo, terminado el lavado se agregaron 100 µl del sustrato (tetrametilbenzidina en buffer, sensible a la luz) a cada pozo, se protegió la placa de la luz con papel aluminio y se incubó durante 15- 20 minutos, acabando la incubación se agregaron 100 µl de la solución stop (2N H₂SO₄).
- Posteriormente se leyó la absorbancia a 450 nm y a 540 nm, mediante un lector de ELISA (Labsystems Multiskan Ex).

10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- ✓ Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión acordes con la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro -Wilk. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos pareados, se utilizó T- student o Wilcoxon de acuerdo con la distribución de las variables. En el análisis bivariado, se evaluó correlación entre las variables cuantitativas mediante Pearson o Spearman, según correspondiera la distribución de las variables. Para la evaluación de las variables dependientes nominales se utilizó la prueba de Mc Nemar. Se realizó transformación a raíz cuadrada y logaritmo natural, para lograr normalización de ciertas variables, sin embargo no hubo diferencias en el resultado del análisis bivariado. En el análisis multivariado para evaluar las variables potencialmente confusoras se utilizó regresión logística binomial. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25. .

11.- ASPECTOS ÉTICOS

- **Apego a normas éticas:** El presente estudio y los procedimientos de investigación propuestos se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud 2022 (Título Quinto, Artículo 97)(20) y a las normas éticas de la declaración de Helsinki (siguiendo los principios de beneficencia, no maleficencia, respeto y justicia), de acuerdo con la última enmienda realizada durante la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en el año 2017. (21) Siguiendo, además, las pautas del informe Belmont “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”, 1979, que explica los principios éticos fundamentales para usar sujetos humanos en la investigación: respeto a las personas protegiendo su autonomía, el incremento al máximo de los potenciales beneficios para los sujetos con la reducción de los riesgos, incluyendo población vulnerable; y la repartición de los riesgos y beneficios de los estudios de manera equitativa entre todos los participantes del estudio. (22)
- **Riesgos del estudio:** Se consideró de riesgo mínimo de acuerdo al Título Segundo “De los aspectos Éticos de la investigación en seres Humanos” Capítulo I, artículo 17, párrafo II del Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos 2014 , 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.(23)

- **Consentimiento informado:** Debido a la utilización de datos personales y toma de una muestra sanguínea se solicitó una carta de consentimiento informado. Todos los pacientes incluidos en el estudio debieron entender y autorizaron su participación a través de la firma del consentimiento informado. En dicho documento se utilizó un lenguaje accesible para describir en que consiste el protocolo de estudio, poniendo de manifiesto su libre decisión de participar o permanecer en el estudio sin que esto afectara la atención que recibe dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social. El consentimiento informado se elaboró siguiendo las pautas del “Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación”, artículo 20 y 21. (Anexo 5).
- **Contribuciones y beneficios a los participantes:** La participación de los pacientes en el estudio NO generó ningún beneficio económico para los participantes, y mientras el paciente estuvo en el periodo de estudio tuvo citas de seguimiento en esta unidad además de las que institucionalmente le otorgaron en segundo y primer nivel de atención, donde recibió asesoría respecto al uso de los medicamentos que recibe. Aunque los pacientes no recibieron un beneficio directo, contribuyeron en el avance del conocimiento científico que ayudará a otros pacientes con la misma condición clínica, en el futuro, con los objetivos de iniciar oportunamente el tratamiento con testosterona, lograr un adecuado apego al mismo y mejorar la calidad de vida, reduciendo el riesgo de enfermedades cardiacas a edades más tempranas.
- **Confidencialidad de la información.** Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. A cada uno de los participantes se les asignó un número de folio con el cual fue identificado a lo largo del estudio. Dichos folios, así como los datos obtenidos en el estudio, solo fueron accesibles a los investigadores responsables del protocolo, quienes manifestaron su obligación de no revelar la identidad de los participantes durante la realización del estudio y durante la difusión de los resultados. Se informó a los participantes 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.
- **Obtención del consentimiento informado:** Durante el tiempo que duró el estudio, todas las cartas de consentimiento informado de todos los participantes, fueron obtenidas por parte de la Dra. Viridiana Mendoza López, quien explicó detalladamente los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del protocolo de estudio a los participantes.

12.-RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

□ Recursos físicos y materiales.

El hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del CMN SXXI cuenta con el servicio de consulta externa de Endocrinología, en donde existe el espacio físico y materiales necesarios para extracción de muestras sanguíneas y su procesamiento para la formación de alícuotas y congelación (jeringas, agujas, torundas, alcohol, torniquete, tubo rojo para muestra sanguínea, centrifugadora). Así como el material apropiado para las medidas antropométricas y signos vitales (báscula, baumanómetro y estetoscopio). Además, se requirió de la realización de pruebas de laboratorio séricas que permitan determinar variables cardio metabólicas (glucosa, HBIAC, colesterol, triglicéridos, ácido úrico) mismos que fueron solicitados en nuestro hospital de forma rutinaria.

Dentro de los recursos físicos propios del estudio se emplearon computadoras, impresoras, hojas de papel, lápices, plumas, software estadístico, así como el medicamento a utilizar en el estudio (Enantato de Testosterona solución inyectable 250 mg). Contamos con el apoyo del laboratorio experimental de Endocrinología, el cual contó con los instrumentos apropiados para la congelación de alícuotas y cuantificación de citocinas séricas)

□ Recursos humanos.

La Dra. Viridiana Mendoza López alumna de la Maestría en Ciencias Médicas del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) fue la encargada de reclutar a los pacientes, explicar el protocolo de investigación, realizar la toma de muestras sanguíneas, centrifugar las mismas para obtención de alícuotas y enviarlas a laboratorio de investigación de endocrinología de HE CMN SXXI; además fue la encargada de indicar el inicio del tratamiento con Testosterona, así como de dar el seguimiento en la consulta externa, de los pacientes incluidos en el estudio para la segunda toma de muestra sanguínea posterior al inicio del tratamiento con testosterona; así como, verificó el cumplimiento del tratamiento y verificó que el paciente acudiera a citas programadas o las reagendó en caso de ameritarlo.

□ **Financiamiento.** *No se cuenta con financiamiento externo para la realización del estudio.*

□ **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 médico a cargo del estudio 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.

13.- RESULTADOS.

Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

Se incluyeron 41 hombres con adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico sin terapia de reemplazo hormonal con testosterona. La edad al diagnóstico fue de 58 (RIC 41-64) años. Dentro de las características generales de la población, se evidenció hipertensión arterial en 3.8 % (n=5), obesidad en 43.3 % (n=18), y diabetes en 15.8 % (n=5). En cuanto a las características clínicas, los síntomas iniciales fueron: cefalea en 61% (n=25), déficit campimétrico en 97.6% (n=37) y apoplejía hipofisaria en 7.3% (n=3). En cuanto a otros hipopituitarismos, se encontró hipotiroidismo central en 87.8% (n=36), hipocortisolismo en 61% (n=25) e hiposomatotropismo en 63.4% (n=26). El 14.6 % (n=6) tuvo panhipopituitarismo. En cuanto al tamaño tumoral, se encontró una frecuencia del 36.6% (n=15) de tumores gigantes (Tabla 1).

Efecto del tratamiento con enantato de testosterona sobre parámetros bioquímicos en los pacientes incluidos en el estudio.

Las concentraciones de testosterona séricas previo al tratamiento fueron de 1.57 ng/dl (0.03-281.7) y posterior a 3 meses de sustitución hormonal fueron de 656 ng/dl (314-1500).

Los parámetros bioquímicos del antígeno prostático, función hepática, metabolismo de carbohidratos y lípidos se muestran en la Tabla 2. Al comparar los parámetros, de antes y después de 3 meses del tratamiento con testosterona, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las concentraciones de antígeno prostático específico, triglicéridos, hematocrito, TGO, TGP, Vitamina D.

En pacientes con hiposomatotropismo se evidenció recuperación del eje, sin sustitución con hormona de crecimiento, en el 50% (n=13) de los casos después del tratamiento con testosterona.

Efecto del tratamiento con enantato de testosterona sobre citocinas inflamatorias en los pacientes incluidos en el estudio.

En relación con las citocinas inflamatorias, previo al tratamiento con enantato de testosterona, los valores encontrados de IL- 10 fueron de 3.85 (RIC 0.30- 19. 6), IL-6 de 4.79 (RIC 1.3 – 15.2) y TNF alfa 4.2 (RIC 0,04-66.10) todos por arriba del límite de detección para el ensayo; mientras que después de 3 meses de tratamiento con enantato de testosterona, los valores encontrados de IL- 10 fueron de 24.52 (RIC 0.97- 55.5), IL-6 de 4.5 (RIC 2.15-226) y TNF alfa 2.8 (RIC 1.14-32.8); encontrándose diferencias estadísticamente significativas para la mediana de las concentraciones de IL-10 (p=0.0001)

y TNF - alfa ($p=0.031$) previo al tratamiento con testosterona y 3 meses posterior al tratamiento.

Efecto del tratamiento con enantato de testosterona sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes incluidos en el estudio.

Al evaluar el riesgo cardiovascular, se encontró que previo al tratamiento con enantato de testosterona de acuerdo con Score Framingham el riesgo cardiovascular fue muy bajo en el 100 % de los pacientes; de acuerdo con Euro Score, el riesgo cardiovascular fue bajo en 14.6 %, moderado en 53.7%, alto en 24.4% y muy alto en 7.3%; al utilizar Globo Risk, escala validada para la población mexicana; el riesgo cardiovascular fue bajo en 2.4%, moderado en 90.2 %, alto en 7.3% (Tabla 3).

Posterior a 3 meses de tratamiento con enantato de testosterona intramuscular, de acuerdo con Score Framingham el riesgo cardiovascular se mantuvo como muy bajo en 73.2%, bajo en 24.4% de y moderado en 2.4%; de acuerdo con Euro Score, se observó que ningún paciente presentó riesgo cardiovascular muy alto, además se evidenció una reducción en el porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular alto , de 24.4% a 14.6%; así como un incremento en la proporción de pacientes que redujeron su riesgo cardiovascular a moderado y bajo, de 53.7 % a 65.9% y de 14.6 a 19.5% de casos, respectivamente ($p = 0.031$, para la reducción global de riesgo cardiovascular alto y muy alto a grados menores de riesgo); al utilizar Globo Risk; se observó una reducción en la proporción de pacientes que presentaron riesgo cardiovascular moderado, de 90.2 a 87.8 % de casos, en comparación con la proporción de pacientes sin uso de testosterona (Tabla 3).

Asociación entre testosterona, citocinas inflamatorias y riesgo cardiovascular después del tratamiento con enantato de testosterona.

Se encontró una correlación negativa entre las concentraciones de testosterona previo al tratamiento sustitutivo hormonal y la concentración de IL-6 posterior al tratamiento sustitutivo con testosterona con $r_s = -0.46$ ($p < 0.05$). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de testosterona y las concentraciones del resto de citocinas y Proteína C reactiva, tanto antes como después de 3 meses del tratamiento hormonal sustitutivo.

Al evaluar la correlación entre el riesgo cardiovascular y citocinas inflamatorias, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos antes y 3 meses después del tratamiento con testosterona intramuscular.

En otros parámetros que impactan directamente en el riesgo cardiovascular, previo al tratamiento con testosterona, se encontró una correlación negativa entre las concentraciones de LDL e IL-10, con $r = -0.31$ ($p = 0.04$); se encontró una correlación negativa entre las concentraciones de Vitamina D previo

al tratamiento con testosterona y las concentraciones de PCR posteriores a la administración de testosterona con $r_s = -0.33$ ($p < 0.05$). No se observaron otras correlaciones biológicamente plausibles y estadísticamente significativas entre las citocinas séricas, antes y después del tratamiento con testosterona, y otras variables bioquímicas asociadas a riesgo cardiovascular.

Al evaluar los factores de confusión, en relación con la reducción del riesgo cardiovascular posterior a 3 meses del tratamiento sustitutivo con enantato de testosterona, observada con Euro Score, no se observó influencia del tratamiento antihipertensivo o hipolipemiente antes y durante el seguimiento a 3 meses, con dicha reducción del riesgo ($R^2 = 0.04$, $p = 0.47$). No se encontró correlación entre IGF-1 y RCV por Globo Rick ($p = 0.86$).

Tabla 1. Características generales de la población.

Características generales de la población	
Edad (años); M (RIC).	58 (41-64)
IMC (kg/m²); X ± DS. (Antes del tratamiento /3 meses después del tratamiento)	29.54±3.57 /29.35±3.60
Estado Nutricional; %(n). (previo al tratamiento/3 meses después del tratamiento con enantato de testosterona)	
Desnutrición	-
Peso normal	7.3 (3) /17.1 (7)
Sobrepeso	48.8 (20) /31.7 (13)
Obesidad I	36.6 (15) /43.9 (18)
Obesidad II	7.3 (3) / 4.9 (2)
Obesidad III	-
Antecedentes Heredofamiliares; %(n).	
Diabetes	15.1 (8)
Hipertensión	3.8 (5)
Diabetes e Hipertensión	9.4 (5)
Enfermedad Cardiovascular	1.9 (1)
Oncológicos	13.2 (7)
Cáncer de mama	1.9 (1)
Cáncer cervicouterino	1.9 (1)
Cáncer de próstata	7.6 (4)
Otras neoplasias (Linfoma, estómago, endometrio)	
Comorbilidades; %(n)	
Diabetes	15.1 (8)
Hipertensión arterial	22.5 (12)
Síndrome Metabólico	22.6 (12)
Evento cardiovascular	1.9 (1)
Tabaquismo (antes del tratamiento/3 meses posterior al tratamiento)	7.5 (4) / 0% (0)
Síntomas al diagnóstico de adenoma; %(n)	
Cefalea	61 (25)
Deficit campimétrico	97.6 (40)
Apoplejia hipofisaria	7.3 (3)
Hipopituitarismos; %(n)	
Hipotiroidismo central	87.8 (36)
Hipocortisolismo	61(25)
Hiposomatotropismo (previo al tratamiento/ posterior al tratamiento)	63.4 (26) / 31.7 (13)
Panhipopituitarismo	14.6 (6)
Diabetes insípida postquirúrgica	26.8 (11)
Hiperprolactinemia	9.4 (4)
Características prequirúrgicas del tumor	
Macroadenoma; %(n)	100 (41)
Volumen tumoral (cc); M (RIC)	11 394.5 (8182.8-17084.6)
Diámetro cefalocaudal (mm); X±DS	29.4± 9.9
Diámetro anteroposterior (mm); X±DS	25.64 ± 9
Diámetro transversal (mm); X±DS	26.6 ± 10.3
Invasión a estructuras adyacentes; %(n)	61 (25)
Tratamiento quirúrgico; %(n)	65.9 (27)
Tratamiento con fibrato previo al tratamiento con testosterona; %(n).	24.5 (13)
Tratamiento con fibrato 3 meses posteriores al tratamiento con testosterona; %(n).	28.3 (15)
Tratamiento con estatinas previo al tratamiento con testosterona; %(n).	15.1 (8)
Tratamiento con estatinas 3 meses posteriores al tratamiento con testosterona; %(n).	34 (18)
Tratamiento antihipertensivo previo al tratamiento con testosterona; %(n).	18.9 (10)
Tratamiento antihipertensivo 3 meses posteriores al tratamiento con testosterona; %(n).	24.5 (13)
Tratamiento de diabetes previo al tratamiento con testosterona; %(n).	15.1 (8)
Tratamiento de diabetes 3 meses posteriores al tratamiento con testosterona; %(n).	15.1 (8)

Tabla 2. Características bioquímicas y citocinas inflamatorias en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico previo al tratamiento con enantato de testosterona y 3 meses posterior al mismo.

Variable	Previo al tratamiento con enantato de testosterona.	3 meses después del tratamiento con enantato de testosterona.	p
Testosterona (ng/dl); M (RIC) Referencia: Hombres 18-69 años: 250-1100 Hombres de 70-89 años: 90-890	1.57 (0.03-281.7)	656 (314-1500)	0.001
Ag. Prostático específico (ng/dl); M (RIC) Referencia: 0-4	0.27 (0.0-1.54)	0.47 (0.05-4.3)	0.001
Glucosa (mg/dl); M (RIC) Referencia: 74-106	96 (74-244)	94 (73-281)	0.76
LDL (mg/dl); X±DS Referencia: 50 -130	106.46 ± 38.2	117.31 ± 34.2	0.06
HDL (mg/dl); X±DS Referencia: 35-55	41.63 ± 8.85	41.64 ± 8.74	0.64
CT (mg/dl); X±DS Referencia: 4-200	193.43 ± 35.31	191.07 ± 42.42	0.67
TAG (mg/dl); X±DS Referencia: 8-150	229.60 ± 118.5	189.15 ± 79.12	0.03
Ácido úrico (mg/dl); M (RIC) Referencia: 3.5-7.2	6 (4.10)	6.24 (4-10)	0.57
HBAIC (%); M (RIC) Referencia: 4.8-6	5.98 (4.6-11)	5.6 (4.6-10-8)	0.24
Hemoglobina (mg/dl); X±DS Referencia: 11.2- 15.7	15.75 ± 1.45	16.33 ± 1.48	0.06
Hematocrito (%);X±DS Referencia: 42-53.6	46.41 ± 4.78	48.33 ± 4.28	0.001
TGO (U/L); M (RIC) Referencia: < 38	30 (14-82)	24 (3-94)	0.009
TGP (U/L); M (RIC) Referencia: < 42	34 (9-113)	29 (7-137)	0.023
LDH (U/L); M (RIC) Referencia: 125-239	196 (128- 462)	202 (126-382)	0.45
GGT (U/L); M (RIC) Referencia: 8-61	44 (14-347)	45 (16-307)	0.71
FA (U/L); M (RIC) Referencia: 43-138	84(26-181)	186 (37-227)	0.41
BT (mg/dl); M (RIC) Referencia: < 1.2	0.09 (0.00-1.48)	0.01 (0.00-1.08)	0.26
BD (mg/dl); M (RIC) Referencia:0.09-0.3	0.03 (0.00-0.46)	0.03 (0.00-0.36)	0.53
Vitamina D (ng/ml); X±DS Referencia: -Deficiencia: <10 - Insuficiencia 10-30 -Suficiencia 30-100 -Toxicidad >100	21.62 ± 9.25	23.58 ± 9.07	0.004
IGF-1 (µg/L); M (RIC) Referencia: Límite inferior normal > 84.	63 (12.7 – 128.9)	97.88 (14.28 -186)	0.001
Proteína C reactiva; M (RIC) Referencia	0.27 (0.03-4.01)	0.32 (0.06 -1.69)	1.0
IL- 10 (pg/ml); M (RIC) Límite mínimo de detección: <4.96	3.85 (0.30- 19.6)	24.52 (0.97 -55-5)	0.001
IL-6(pg/ml); M (RIC) Límite de detección: <4.13	4.79 (1.3-15.2)	4.5 (2.15 – 226)	0.80
TNFα (pg/ml); M (RIC) Límite mínimo de detección: <9.64	4.2 (0.04-66.10)	2.8 (1.14-32.8)	0.031

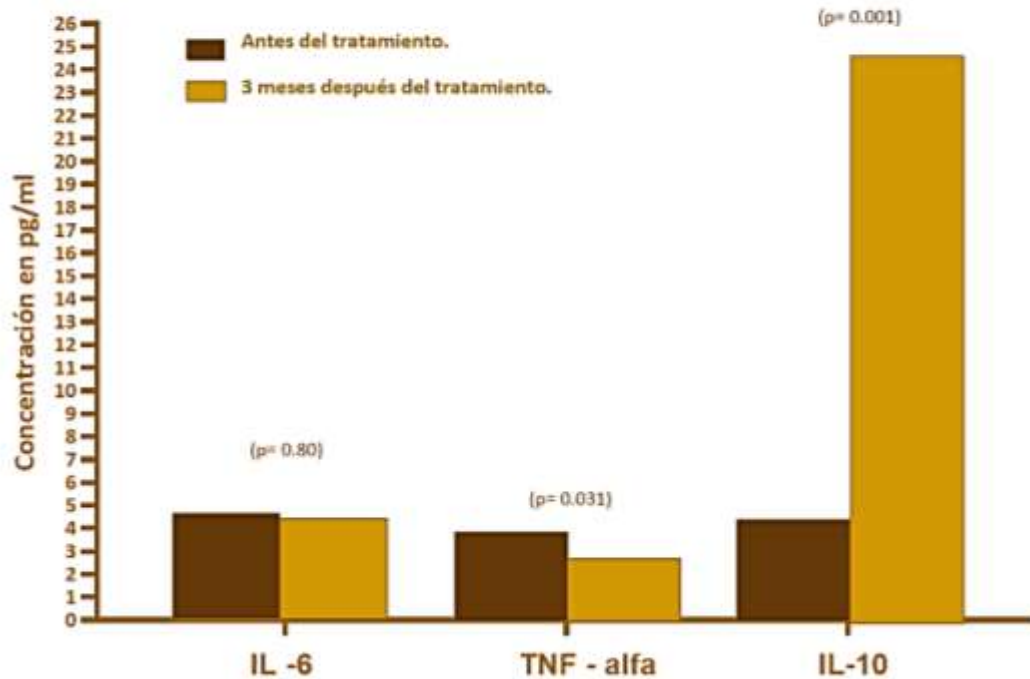
Tabla 3. Comparación de las características del riesgo cardiovascular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico previo al tratamiento con enantato de testosterona y 3 meses posterior al mismo.

criterio	Riesgo cardiovascular previo al tratamiento con testosterona.	Riesgo cardiovascular 3 meses después del tratamiento con testosterona.
Framingham Puntaje; M (RIC) Riesgo; %(n) Riesgo muy bajo (puntaje <10%) Riesgo bajo (<15%) Riesgo moderado (15-20%) Riesgo alto (>20)	100 (41)	73.2 (30) 24.4 (10) 2.4 (1) -
SCORE Puntaje; M (RIC) Riesgo; %(n) Riesgo bajo (<1%) Riesgo moderado (≥1-<5%) Riesgo alto (≥5-<10%) Riesgo muy alto (puntaje ≥10%)	14.6 (6) 53.7(22) 24.4 (10) 7.3 (3)	19.5 (8) 65.9 (27) 14.6 (6) -
Globo Risk Puntaje; M (RIC) Riesgo; %(n) Riesgo bajo (<3%) Riesgo intermedio (3-10%) Riesgo elevado (puntaje ≥ 10%)	2.4 (1) 90.2 (37) 7.3 (3)	87.8 (36) 12.2 (5)

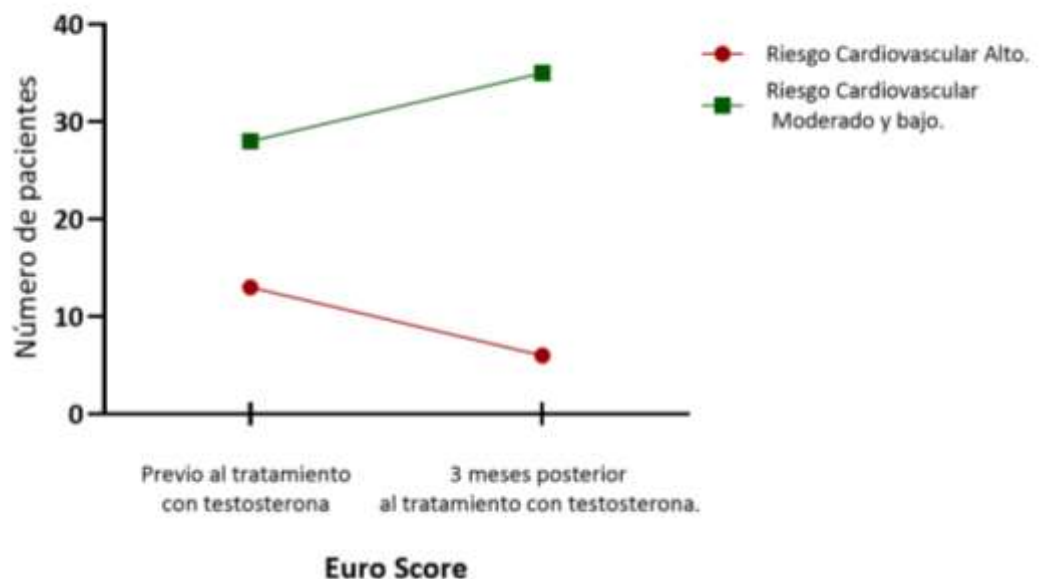
Tabla 4.- Correlación entre citocinas séricas y escalas de riesgo cardiovascular (RCV) previo al tratamiento con enantato de testosterona y 3 meses posterior al mismo.

CITOCINA	Escala de RCV	Previo al tratamiento con enantato de testosterona		3 meses posteriores al tratamiento con enantato de testosterona	
		r	p	r	P
IL-10	Framingham	-0.13	0.39	0.002	0.99
	Euro Score	-0.13	0.41	-0.09	0.56
	Globo Risk	-0.071	0.66	-0.17	0.26
IL-6	Framingham	-0.14	0.36	-0.13	0.40
	Euro Score	-0.067	0.68	-0.18	0.25
	Globo Risk	-0.087	0.59	-0.17	0.26
TNF ALFA	Framingham	-0.35	0.02	0.19	0.23
	Euro Score	-0.20	0.19	0.07	0.66
	Globo Risk	-0.20	0.197	0.20	0.90
PCR	Framingham	-0.006	0.97	0.14	0.35
	Euro Score	0.05	0.74	0.25	0.11
	Globo Risk	0.03	0.80	0.25	0.10

Cambio en la concentración de citocinas inflamatorias séricas antes y después de 3 meses de tratamiento con enantato de testosterona.



Modificación en el Riesgo Cardiovascular por Euro Score



14.- DISCUSIÓN.

Evaluación de la asociación entre citocinas séricas , riesgo cardiovascular e hipogonadismo.

La asociación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular y el hipogonadismo de cualquier etiología es controversial, ya que se han obtenido resultados contradictorios en estudios epidemiológicos, algunos de los cuales, muestran una correlación positiva entre la terapia de reemplazo hormonal con testosterona y el mayor riesgo de enfermedad cardíaca ; sin embargo, la mayoría sugiere que las concentraciones bajas de testosterona sérica endógena son un factor de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por causas cardiovasculares. (24).

Los mecanismos fisiológicos que apoyan esta asociación, van desde las modificaciones que produce la testosterona sobre el tono vascular, al inducir miorelajación vascular mediante la inhibición de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje y la apertura de los canales de potasio en las células musculares lisas y endoteliales; la inducción en la producción del óxido nítrico endotelial y la relajación de los cardiomiocitos, con lo cual se sugiere que la testosterona puede reducir la isquemia probablemente al causar vasodilatación coronaria; además de proveer un efecto antiaritmico , al reducir la duración del intervalo QTc y el consecuente menor riesgo de taquiarritmias ventriculares (especialmente torsades de pointes) y muerte súbita cardíaca. (24) (25)

Se conocen otros efectos clásicos de la testosterona, como la inducción y el mantenimiento de las características sexuales secundarias y la preservación de la libido, la sensación de bienestar, el mantenimiento de la masa magra y la densidad ósea; sin embargo, se ha reconocido que posee una acción inmunomoduladora. (26)

El hipogonadismo se asocia con un estado proinflamatorio, caracterizado por el incremento de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF alfa, así como una reducción en citocinas antiinflamatorias como IL-10, y se ha propuesto que el tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo podría relacionarse con la reducción de dicho estado proinflamatorio y con ello, del riesgo de enfermedad cardiovascular; tal como se observó en 2004, por Malki , et al; quienes realizaron un ensayo cruzado, aleatorizado, simple ciego, en donde se comparó la terapia de reemplazo con testosterona por un mes versus placebo en 27 hombres de 62 ± 9 años, con deficiencia androgénica primaria y central sintomática; encontraron que en comparación con el placebo, la testosterona indujo reducciones en TNF α (-3.1 ± 8.3 frente a 1.3 ± 5.2 pg/ml; $P = 0.01$) e IL-1 β (-0.14 ± 0.32 frente a 0.18 ± 0.55 pg/ml; $P = 0.08$) y un aumento de IL-10 (0.33 ± 1.8 vs. -1.1 ± 3.0 pg/ml; $P = 0.01$) y las reducciones de TNF α e IL-1 β se correlacionaron positivamente con la recuperación de la función

gonadal tras el tratamiento. ($r_s = 0.588$; $P = 0.003$). (25) (26) (27)

Estudios *in vitro* sobre aterosclerosis, han observado una reducción en el desarrollo de la placa aterosclerótica en segmentos de anillos aórticos cultivados con testosterona, al inhibir esta, la denudación endotelial. Además se ha observado que la testosterona suprime la expresión inducida por el TNF- alfa, de la proteína de adhesión de células vasculares 1 (VCAM 1) en células endoteliales aórticas humana y células endoteliales de la vena umbilical humana. El aumento de la expresión de VCAM 1 facilita la unión de los leucocitos a las superficies endoteliales, lo cual es un paso importante en el desarrollo inicial del ateroma. (24)

En el presente estudio, se evaluó el perfil de citocinas inflamatorias, los parámetros bioquímicos relacionados con enfermedad cardiometabólica, así como el riesgo cardiovascular a través de las escalas más utilizadas en la práctica clínica, tales como Framingham, Euro Score y Globo Risk en pacientes con adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico antes y 3 meses después del tratamiento con enantato de testosterona intramuscular.

Corroboramos un incremento en las concentraciones de IL10 posterior a 3 meses del tratamiento con enantato de testosterona intramuscular y una reducción de las concentraciones de TNF- alfa, lo cual resultó estadísticamente significativo y concuerda con los hallazgos de estudio publicados; sin embargo, no se encontró una asociación inversa esperada, con el riesgo cardiovascular al evaluar de manera individual las 3 escalas mencionadas; por lo que se realizó un segundo análisis para evaluar la reducción global de riesgo cardiovascular alto y muy alto a grados menores de riesgo, observada con la escala Euro Score, lo cual resultó estadísticamente significativo.

No se han descrito estudios que evalúen la reducción del riesgo cardiovascular a través de escalas validadas, pero la literatura muestra evidencia que apoya la asociación de hipogonadismo y riesgo de morbimortalidad cardiovascular, como en el estudio EPIC - Norfolk, un estudio anidado de casos y controles, que incluyó a 2314 hombres de 40 a 79 años de edad sin antecedente personal de cáncer o enfermedad cardiovascular, el cual encontró que concentraciones séricas iniciales más altas de testosterona endógena se asociaron con un menor riesgo de muerte por todas las causas y muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares en el análisis multivariado; además encontró que el riesgo de muerte cardiovascular disminuyó con el aumento en las concentraciones de la testosterona endógena a más de 565.30 ng/dl (OR=0.53; IC 95 % 0.32–0.86) en comparación con los hombres en el cuartil de concentración de testosterona más bajo (≤ 336 ng/dl). De la misma manera, un metanálisis de estudios sobre la asociación entre concentraciones endógenas de testosterona y enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas encontró que la testosterona tenía un efecto

protector. En este metanálisis, la testosterona sérica más baja se asoció con un mayor riesgo de muerte cardiovascular (RR 1.25, IC 95% 0.97-1.60) y muerte por todas las causas (RR 1.35, IC 95% 1.13–1.62). (28) (29). (30)

Otros estudios realizados en poblaciones de mayor edad, avalan estos efectos cardiovasculares protectores de la testosterona, tal es el caso de un estudio que evaluó a 6 355 hombres \geq 66 años tratados con al menos una inyección de testosterona, comparados con 19 065 sujetos en el grupo control, en donde se encontró que el tratamiento con testosterona no se asoció con un mayor riesgo de infarto al miocardio (HR 0.84, IC 95% 0.69–1.02) y se observó un efecto beneficioso en hombres con mayor riesgo de infarto al miocardio (HR 0.69, IC 95% 0.53-0.92). Otro estudio de cohorte, realizado por Wallis C. y colaboradores, que incluyó a 10 311 hombres \geq 66 años tratados con terapia de reemplazo de testosterona y 28 029 controles, con tiempos de seguimiento de 5.3 años (RIC 3.6-7.5) y 5.1 años (RIC 3.4–7.4), respectivamente; observó que los pacientes con terapia de reemplazo con testosterona presentaron reducción en el riesgo de mortalidad global (HR 0.88 IC 95%, 0.84–0.93 $p < 0.0001$) , sin embargo al evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares se observó que el grupo que recibió tratamiento con testosterona presentó un mayor riesgo en comparación con el grupo control, con puntuación de 1.10 (1.00–1.20, $p=0.05$); pero, tras realizar un análisis basado en la distribución por terciles del tiempo de exposición acumulado de terapia de reemplazo hormonal (tercil 1 o bajo : 2 meses o 60 días, tercil 2 o medio: 9 meses o 270 días, tercil 3 o alto: 35 meses o 1530 días), encontraron que aquellos sujetos con exposición mas corta tuvieron un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores (Infarto al miocardio, accidente cerebrovascular o tromboembolismo venoso) 1.26 (1.09–1.46, $p=0.002$), en comparación con aquellos con duración media de 35 meses de tratamiento (0.84 (0.72–0.98, $p=0.02$); concluyendo que aunque el riesgo de eventos cardiovasculares, en este estudio, parece ser más alto poco tiempo después del inicio del tratamiento con testosterona , el riesgo se atenúa con una mayor duración del tratamiento. Por lo que el factor duración del tratamiento, además de la forma de administración de la testosterona (ya que se ha descrito que la testosterona intramuscular presenta el menor riesgo) deben tomarse en cuenta al momento de interpretar estudios que describen una asociación postiiiva entre el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y el uso terapeutico de testosterona. (31) (32) (33) (34)

Un estudio de 2416 hombres suecos de entre 69 y 81 años de edad encontró un efecto protector de la testosterona sobre el riesgo de infarto agudo al miocardio, angina inestable, revascularización cardiaca o muerte por enfermedad de las arterias coronarias en hombres con concentración sérica de testosterona total \geq 550 ng/dl , con 30% menos de riesgo de enfermedad cardiovascular; lo que sugiere que la testosterona dentro de un cierto rango de concentración proporciona efectos cardiovasculares protectores en comparación con las concentraciones extremas. (35)

Hasta el momento de presentar esta tesis, se encuentra pendiente la publicación de los resultados del ensayo clínico aleatorizado TRAVERSE, el primer ensayo con potencia suficiente, que evaluará como resultado primario la presencia de evento cardiovascular adverso mayor (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular) a los 60 meses del seguimiento, tras el tratamiento con testosterona transdérmica, el cual incluye a 5246 hombres de 45 a 80 años de edad con concentraciones séricas bajas de testosterona sintomáticos (< 300 ng/dl) y riesgo cardiovascular alto; en espera para el contraste con nuestros resultados.(36)

Evaluación de la asociación entre citocinas inflamatorias sericas, parámetros bioquímicos, y el riesgo cardiovascular en pacientes con hipogonadismo central.

La asociación entre los trastornos metabólicos y la T baja es bidireccional. De hecho, la T baja es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos metabólicos, como diabetes o síndrome metabólico y dichas condiciones metabólicas representan un factor de riesgo para desarrollar T baja. Además, el tratamiento de la afección metabólica se asocia con un aumento de T y LH, mientras que el tratamiento T puede mejorar la condición metabólica subyacente. Muy probablemente, la inflamación de bajo grado, junto a su asociación con la resistencia a la insulina, es el determinante clave de algunos de estos efectos. (30)

Se ha descrito que los adenomas hipofisarios provocan una secreción hormonal aberrante, generando desregulación metabólica; por ejemplo, ante la presencia de hiperprolactinemia debido a la compresión de la vía inhibitoria dopaminérgica, se estimula la secreción de IL 6, adiponectina y leptina, además de que la prolactina regula la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de lípidos. (37)

En un metanálisis realizado por Lin Xu y colaboradores, que incluyó 27 ensayos aleatorizados y 2994 hombres con hipogonadismo, se concluyó que la testosterona en comparación con el placebo podría ser beneficiosa para el metabolismo de la glucosa y la densidad ósea. Además, se ha reportado una reducción significativa del colesterol total con la terapia con testosterona (-0.25 ± 0.4 frente a -0.004 ± 0.4 mmol/L; $p= 0.04$) en otros estudios, confirmando que el reemplazo de testosterona, en hombres con hipogonadismo, además de cambiar el equilibrio de citocinas a un estado de baja inflamación, también reduce las concentraciones de colesterol total. (26) (38)

Una revisión sistemática y metaanálisis de 2014, examinó los efectos de la terapia de reemplazo con testosterona (TRT) en hombres hipogonádicos con DM2. El análisis incluyó 5 ECA con 351 hombres

durante un período medio de 6.5 meses y reveló que la TRT (gel/inyecciones/undecanoato oral) mejoró modestamente el control glucémico (glucosa en ayuno, insulina, hemoglobina glicosilada [HbA1c]) y redujo discretamente la concentración de triglicéridos en la población estudiada; efecto mediado por la testosterona al inhibir la absorción de lípidos, la actividad de la lipoproteína lipasa, y la diferenciación de los adipocitos precursores. (26) (39)

En un estudio realizado en 2022, que reunió 104 pacientes, a los que se les realizó una evaluación de los componentes de síndrome metabólico antes y después de la resección transesfenoidal de adenoma hipofisario, se encontró reducción en la prevalencia del síndrome metabólico de 51.52% a 28.99 % después de la cirugía (<0.001), encontrándose una reducción estadísticamente significativa, en la mayoría de los componentes, en especial en el parámetro de hiperglucemia del 56% al 40.51% ($p = 0.03$), con mayor mejoría en el síndrome metabólico tras la resección completa y sin diferencias en cuanto al tipo de adenoma hipofisario; sin embargo, en un grupo de pacientes no se observó mejoría debido al desarrollo de hipopituitarismo, a la no resolución del hipogonadismo central y a la disfunción hipotalámica posterior al tratamiento quirúrgico.(37)

En estudios preclínicos, se ha observado que en la línea celular de hepatocitos HepG2, tras el tratamiento con testosterona, se presenta un incremento, dosis dependiente, en la expresión de SRB 1, proteína que regula la absorción de colesterol por el hígado a partir del HDL circulante; lo cual sugiere que la terapia de reemplazo con testosterona reduce la concentración sérica de colesterol total y LDL al incrementar su captación hepática. Además se ha encontrado en humanos, que tras el tratamiento con testosterona mensual, durante 3 meses; se incrementa la actividad de la lipasa hepática (enzima encargada de la eliminación de los fosfolípidos y triacilglicéridos de las partículas de lipoproteínas) hasta en un 66% y se reduce la concentración de HDL (sin modificaciones en su función); en comparación con placebo. (24)(40)(41)

En el presente estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las concentraciones de antígeno prostático específico, triglicéridos, hematocrito, TGO, TGP, Vitamina D, antes y después del tratamiento con testosterona.

Al comparar otros parámetros bioquímicos, no se logró demostrar una correlación entre las citocinas séricas proinflamatorias y los principales determinantes bioquímicos de riesgo cardiovascular, como lo son colesterol total, HDL, glucosa y HBA1C, pero se observó una correlación inversa significativa entre menor concentración de IL- 10 y mayor concentración de colesterol – LDL previos al tratamiento con testosterona intramuscular.

En relación con el incremento observado en el hematocrito, posterior al tratamiento con testosterona, Yassin A. y colaboradores, en un estudio que incluyó 737 hombres diagnosticados con hipogonadismo, a 353 de los cuales se les indicó tratamiento con undecanoato de testosterona, tras 48 meses de seguimiento, se observó un incremento en las concentraciones de hematocrito de 4%; sin embargo, se observó que aquellos que fallecieron durante el seguimiento tuvieron una concentración de hematocrito más bajo que los sobrevivientes, y los cambios con relación al valor del hematocrito inicial se asociaron inversamente con la mortalidad, aun después del ajuste por edad y presencia de diabetes. El estudio mostró que el incremento del hematocrito (hasta 52% en la evaluación final) se asoció de forma independiente con la reducción de la mortalidad; esto probablemente asociado al aumento de la vida útil de los eritrocitos, debido a la modificación inducida por testosterona, en la composición y fluidez de las membranas de los glóbulos rojos, contribuyendo a su mayor deformidad y fluidez de la sangre, reduciendo el riesgo de trombosis; lo cual apoya la hipótesis sobre que el incremento del hematocrito en estos pacientes no necesariamente es un evento desfavorable o que incrementa el riesgo cardiovascular. (42)

En nuestro estudio se encontró una pequeña reducción en las concentraciones de enzimas hepáticas, ALT y AST tras 3 meses de tratamiento con testosterona, lo cual concuerda con lo encontrado por Polyzos S. y colaboradores en 2020, en un estudio que incluyó a 98 hombres divididos en 2 grupos, uno con baja concentración de testosterona, definida como menor a 346 ng/dl, y alta concentración de testosterona definida como mayor a 346 ng/dl, en quienes al evaluar la presencia de enfermedad hepática no alcohólica, se observó reducción en las puntuaciones de los índices no invasivos de NAFLD, así como una reducción en el contenido de triglicéridos intrahepáticos en el grupo con testosterona alta; informando que la administración de T fue la única estrategia eficaz para disminuir ALT, un marcador indirecto de alteración en la función hepática. (25) (26)

En otros parámetros que impactan directamente en el riesgo cardiovascular, en nuestro estudio se observó mejoría estadísticamente significativa en las concentraciones de 25(OH) vitamina D, independientemente de la suplementación, tras la terapia de reemplazo hormonal con testosterona; tal como se observó en una revisión y metanálisis de casos y controles que evaluó la asociación entre concentraciones de 25 hidroxil vitamina D (25 (OH) D) y testosterona total, la cual incluyó 18 estudios (9 892 sujetos con deficiencia de vitamina D y 10 675 controles); en donde la diferencia media estandarizada (DME) agrupada reveló una asociación positiva leve, pero significativa entre 25 (OH) D y TT (DME: -0,23, IC del 95 %: -0,45 a -0,01; p = 0,04).(43)

En relación con otros hipopituitarismos, observamos recuperación del eje somatotropo, sin sustitución

con hormona de crecimiento (GH), en el 50% (n=13) de los casos después del tratamiento con testosterona. No se encontró asociación entre la presencia de deficiencia de GH y la modificación del riesgo cardiovascular como factor confusor. Se ha descrito que el hiposomatotropismo o deficiencia de hormona de crecimiento en adultos, se caracteriza por un perfil de riesgo cardiometabólico adverso y a pesar de que el reemplazo de la hormona del crecimiento ejerce efectos beneficiosos a nivel endotelial, lipídico y miocárdico semejantes a los de la testosterona, es evidente que la sustitución hormonal en si misma no elimina todos los factores cardiometabólicos. Además se ha descrito una relación lineal entre la presencia de hiposomatotropismo y el incremento de 4-5 veces las concentraciones de Proteína C reactiva, TNF alfa e IL-6 , tanto en individuos delgados como obesos, indicando la presencia de un estado proinflamatorio en este contexto, sin embargo los estudios sobre este tema han mostrado resultados ambiguos.(44)

Existieron ciertas limitaciones en nuestro estudio que pudieron condicionar la escasa evidencia sobre el efecto benéfico del tratamiento con testosterona sobre el riesgo cardiovascular mediado por citocinas inflamatorias, tales como el tamaño de la muestra, el tiempo de seguimiento insuficiente para evidenciar un cambio en los Scores de riesgo cardiovascular; sin embargo, al tratarse de un diseño de estudio cuasiexperimental, y tomar al mismo paciente como su propio control en un estudio de antes y después, cuenta con la validez interna suficiente para avalar los resultados obtenidos. La realización de estudios prospectivos, con un mayor tamaño de muestra y un tiempo de seguimiento a 6, 12, o 18 meses, permitirán confirmar o rechazar nuestros resultados.

15.- CONCLUSIONES.

El riesgo cardiovascular en pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes e hipogonadismo hipogonadotrópico fue menor tras el tratamiento con testosterona intramuscular, independientemente del tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo recibido concomitantemente durante el tiempo de seguimiento, lo cual puede atribuirse a la modulación del estado inflamatorio inducido por el incremento de las concentraciones de IL- 10 observado tras 3 meses de tratamiento con enantato de testosterona.

16.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F			
Revisión de la literatura.																										
Revisión de protocolo						Revisión de protocolo																				
												Comité de ética y de investigación 2022														
												Captura de pacientes.														
												Revisión de expedientes														
												Resultados de laboratorio														
												Análisis de estos														
												Redacción de tesis														
												Publicación de resultados														

17.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Tratamiento multimodal de los adenomas de hipófisis recidivantes clínicamente no funcionales. Reporte de caso y revisión de la literatura [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422017000400019&script=sci_arttext
2. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neuro-Oncology* 2014 1173 [Internet]. 2014 Mar 28 [cited 2022 May 18];117(3):429–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-014-1425-2>
3. Dwyer AA, Quinton R. The Metabolic Syndrome in Central Hypogonadotrophic Hypogonadism. *Front Horm Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 18];49:156–69. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/485998>
4. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Żera T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev.* 2018 Oct 1;175:35–45.
5. 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 1 [cited 2022 May 18];30(7):528. Available from: [/pmc/articles/PMC6791513/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186952/)
6. 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 [cited 2022 May 18];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186952/>
7. 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 [cited 2022 May 18];74(12):1594–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537270/>
8. Emanuele Bianchi V. The Anti-Inflammatory Effects of Testosterone. 2019;
9. Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, Maggi M. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metab - Clin Exp* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 May 18];86:61–8. Available from: <http://www.metabolismjournal.com/article/S0026049518300969/fulltext>
10. Ilii ERM, 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;103(2):681–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem>
11. 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* 2016 1812 [Internet]. 2016 Nov 2 [cited 2022 May 18];18(12):1–18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11936-016-0496-0>
12. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Testosterone and sexual function in men. *Maturitas* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 May 18];112:46–52. Available from: <http://www.maturitas.org/article/S0378512218301579/fulltext>
13. 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]. 2018 Feb 1 [cited 2022 May 18];10(2):79. Available from: [/pmc/articles/PMC5805010/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186952/)
14. Corona G, Maggi M. Deciding Which Testosterone Therapy to Prescribe. *J Sex Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 May 18];15(5):619–21. Available from: <http://www.jsm.jsexmed.org/article/S174360951830122X/fulltext>
15. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. <https://doi.org/10.1080/1751243320181445969> [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2022 May 18];11(4):439–58. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2018.1445969>
16. Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol* 2018 155 [Internet]. 2018 Mar 13 [cited 2022 May 18];15(5):287–307. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2018.20>
17. Rastrelli G, Dicuio M, Reismann Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism. <https://doi.org/10.1080/1477907220181510314> [Internet]. 2018 Sep 2 [cited 2022 May 18];16(9):617–25. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14779072.2018.1510314>
18. 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 1 [cited 2022 May 18];15(6):820–38. Available from: <http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743609518309445/fulltext>
19. 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 1 [cited 2022 May 18];15(9):1260–71. Available from: <http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743609518310610/fulltext>
20. De Diputados C, Congreso De DH, Unión LA, Ley N. LEY GENERAL DE SALUD.
21. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA

- The World Medical Association [Internet]. [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
22. Informe Belmont Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación*.
 23. De Diputados C, Congreso De DH, Unión LA. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.
 24. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):555–74.
 25. Polyzos SA, Mousiolis A, Mintzioti G, Goulis DG. Nonalcoholic fatty liver disease in males with low testosterone concentrations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(5):1571–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.049>
 26. 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*. 2004;89(7):3313–8.
 27. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Barbonetti A, Sforza A, Mannucci E, et al. The Role of testosterone treatment in patients with metabolic disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;14(9):1091–103. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1938548>
 28. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study. *Circulation*. 2007;116(23):2694–701.
 29. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT WG. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(10):3007–19. Available from: doi: 10.1210/jc.2011-1137. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21816776; PMCID: PMC3200249.
 30. Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):318–27.
 31. Shantanam S, MUELLER. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139–48.
 32. Wallis CJD, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: An intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(6):498–506. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00112-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00112-1)
 33. Albert SG, Morley JE. Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):436–43.
 34. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative safety of testosterone dosage forms. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1187–96.
 35. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men: The MrOS (osteoporotic fractures in men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(16):1674–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.019>
 36. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of Testosterone Replacement Therapy (TRT) on the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and Efficacy Measures in Hypogonadal Men (TRAVERSE) [Internet]. 2019. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518034
 37. Cortés-Contreras AP, Salazar-Pigeon A, González-Almazán JA, Navarro-Olvera JL, Carrillo-Ruiz JD. Improvement of Metabolic Syndrome and Its Components in Patients Who Underwent Transsphenoidal Resection for Pituitary Adenoma. 2022;1–15.
 38. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11(1).
 39. Dwyer AA, Quinton R. The metabolic syndrome in central hypogonadotrophic hypogonadism. *Front Horm Res*. 2018;49:156–69.
 40. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, Chansky HA, Bremner WJ. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2003;284(6):1112–8.
 41. Rubinow KB, Vaisar T, Tang C, Matsumoto AM, Heinecke JW, Page ST. Testosterone replacement in hypogonadal men alters the HDL proteome but not HDL cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res*. 2012;53(7):1376–83.
 42. Yassin A, Albaba B, Talib R, Aboumarzouk O, Saad F, Alwani M, et al. Testosterone Treatment (TTh) Improves Anemia and Hematocrit Increase Reduced Death in Hypogonadal Men: Paradigm Shift of a Risk Factor of TTh. *Curr trends Intern Med*. 2022;6(3).

43. D'Andrea S, Martorella A, Coccia F, Castellini C, Minaldi E, Totaro M, et al. Relationship of Vitamin D status with testosterone levels: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2021;72(1):49–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02482-3>
44. Ratku B, Sebestyén V, Erdei A, Nagy E V., Szabó Z, Somodi S. Effects of adult growth hormone deficiency and replacement therapy on the cardiometabolic risk profile. *Pituitary* [Internet]. 2022;25(2):211–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01207-1>


18.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Melmed S. et al. *Williams Tratado de Endocrinología*. 14° Edición. Elsevier. 2021.


19.- ANEXOS

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		Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	Yes	M	F			
30-34	-1	-9	< 4.1	-3 -2	< 0.9	2 3	<120	0	0	1	2	3	No	0	0	No	0	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			≥1.68	-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						

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%	63%	73%	83%	93%
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

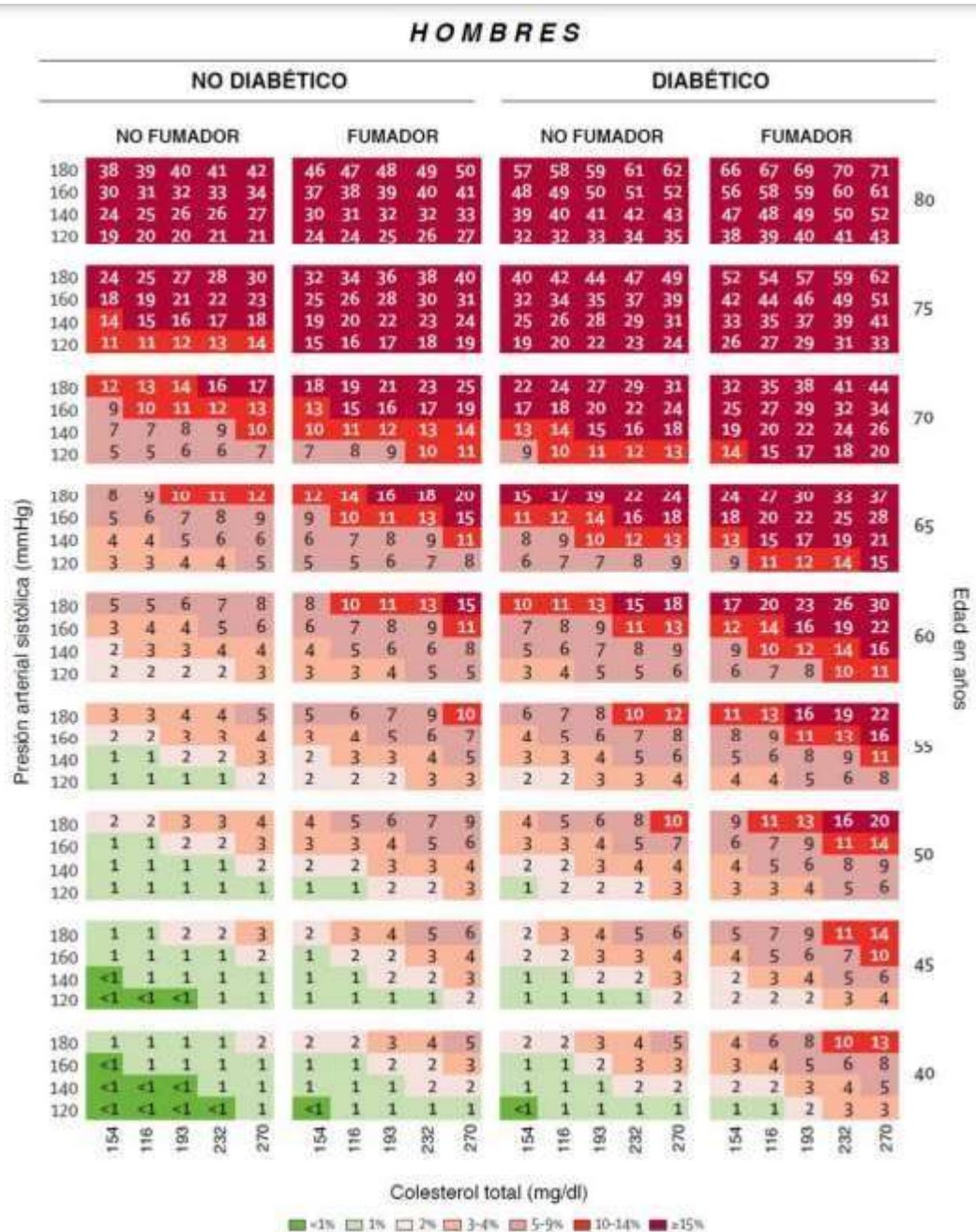
Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	3%	4%	6%	8%	10%	13%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	4%	6%	8%	10%	13%

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

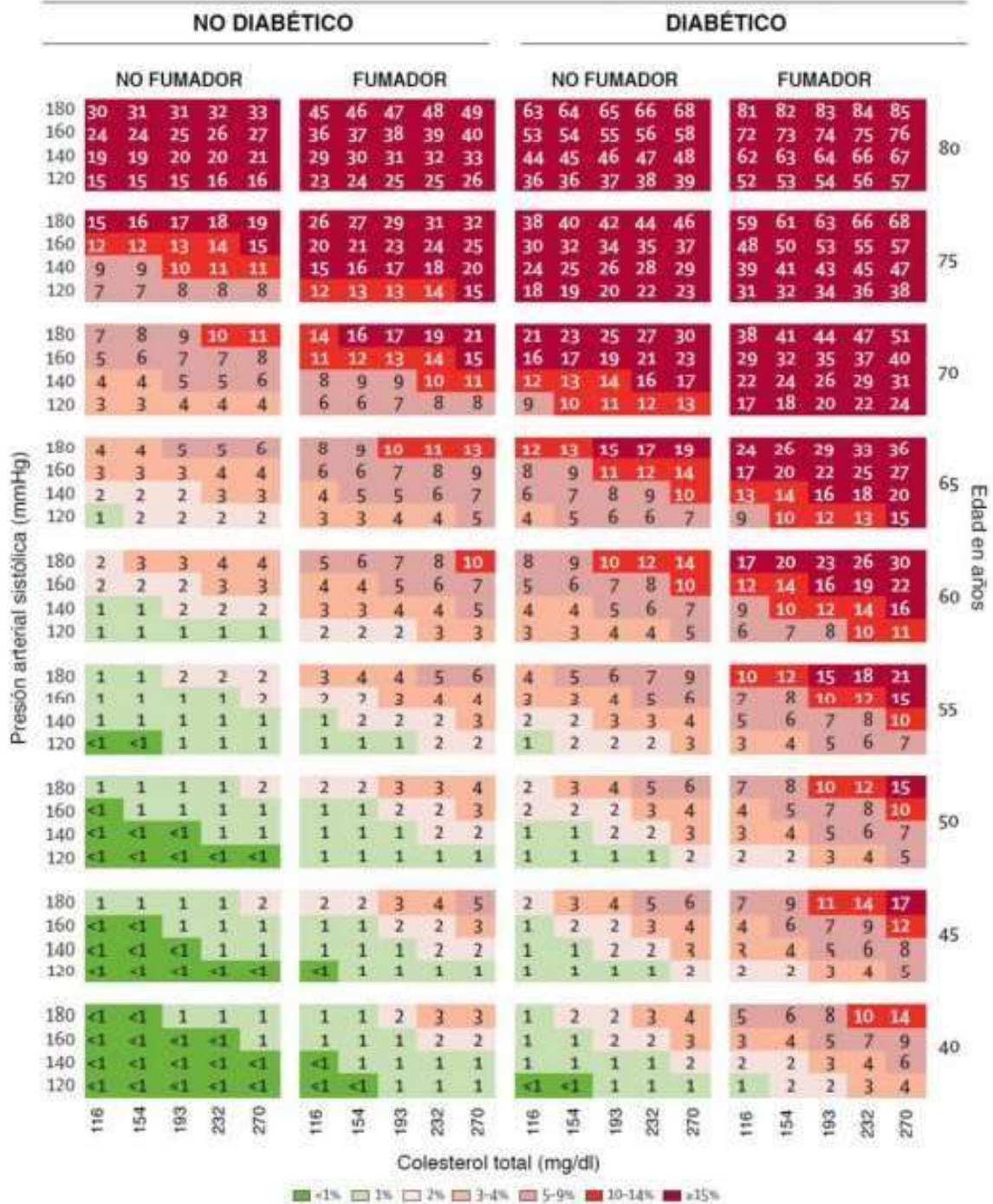
People with an absolute risk of >20% should be considered for treatment: with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2 with anti-hypertensives to achieve a BP ≤160/90 (ideally ≤140/80)

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



MUJERES



ESCALA SCORE

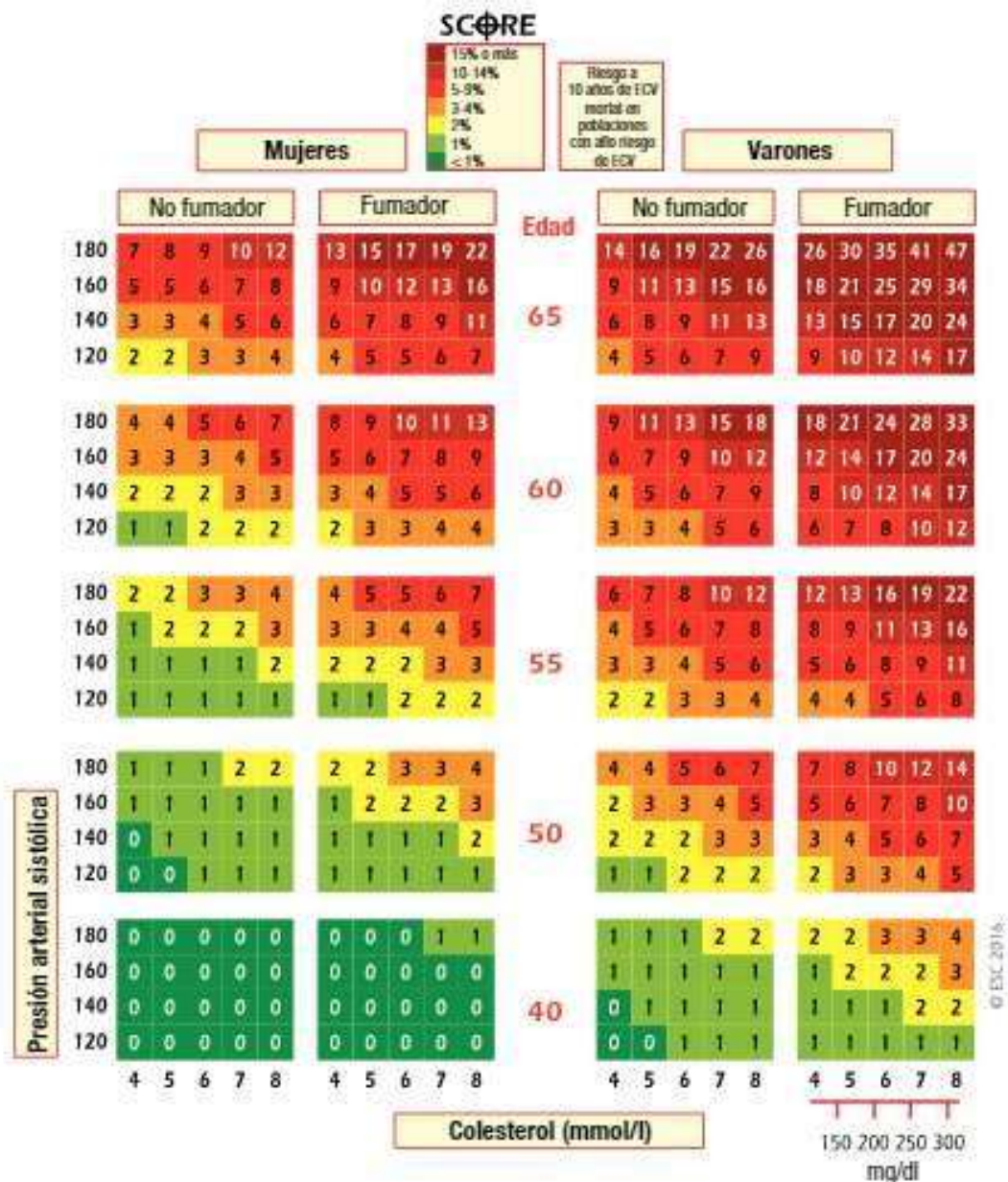


Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en poblaciones de países de riesgo cardiovascular alto con base en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, presión arterial sistólica y colesterol total. ECV: enfermedad cardiovascular; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation. Document downloaded from <https://www.revespcardiol.org/>, day 07/06/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

ANEXO 3.- INFORMACIÓN SOBRE LA VALIDACIÓN DE ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Sistemas actuales de estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular para usar con personas aparentemente sanas, actualizados de Cooney et al.^{56,60}

	Framingham ⁴⁴	SCORE ⁴⁵	ASSIGN-SCORE ⁴⁵	QRISK1 ⁴⁴ y QRISK2 ⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Pooled Cohort Studies Equations ⁵⁰	CUORE ⁴⁹	Globorisk ⁵²
Datos	Estudios prospectivos: <i>Framingham Heart Study</i> y <i>Framingham offspring study</i> . La última versión incluye ambos estudios	12 estudios prospectivos agrupados	Estudio prospectivo SHHEC	Base de datos QRESEARCH	Estudio prospectivo	4 estudios prospectivos agrupados: ARIC, CHS, CARDIA y Framingham (estudios original y de descendencia)	CUORE	Cohorte de derivación: 8 estudios prospectivos agrupados: <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> , <i>Cardiovascular Health Study</i> , <i>Framingham Heart Study</i> cohorte original y cohorte de descendencia, <i>Honolulu Program</i> , <i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i> , <i>Puerto Rico Heart Health Program</i> y <i>Women's Health Initiative Clinical Trial</i>
Población	Población general, Framingham, Massachusetts, Estados Unidos. Valores iniciales: 1968-1971, 1971-1975 y 1984-1987	12 estudios prospectivos de 11 países europeos. Valores iniciales: 1972-1991	Muestra aleatoria de la población general de Escocia, valores iniciales: 1984-1987	Datos recogidos de 1993-2008 de bases de datos de MC; imputación de datos faltantes	Trabajadores sanos. Valores iniciales: 1978-1995	Valores iniciales: 1987-1989 (ARIC), 1990 y 1992-1993 (CHS), 1985-1986 (CARDIA), 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987 (Framingham)	Décadas de los ochenta y los noventa	8 estudios prospectivos de Norteamérica. Valores iniciales: 1948-1993
Tamaño muestral	3.969 varones y 4.522 mujeres	117.098 varones y 88.080 mujeres	6.540 varones y 6.757 mujeres	1,28 millones (QRISK1) y 2,29 millones (QRISK2)	18.460 varones y 8.515 mujeres	11.240 mujeres blancas, 9.098 varones blancos, 2.641 mujeres afroamericanas y 1.647 varones afroamericanos	7.520 varones y 13.127 mujeres	33.323 varones y 16.806 mujeres

ANEXO 3.- INFORMACIÓN SOBRE LA VALIDACIÓN DE ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

	Framingham ⁴⁴	SCORE ⁴¹	ASSIGN-SCORE ⁴³	QRISK1 ⁴⁶ y QRISK2 ⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Proved Cohort Studies Equations ⁴⁴	CUORE ⁴⁹	Globorisk ⁵²
Cálculo	Inicialmente, riesgo a 10 años de eventos de ECV. Última versión: riesgo a 10 años de eventos de ECV. Versión NCEP-ATPIII: riesgo a 10 años de eventos coronarios graves	Riesgo a 10 años de mortalidad por ECV	Riesgo a 10 años de eventos de ECV	Riesgo a 10 años de eventos de ECV. Riesgo de por vida	Dos sistemas de puntuación calculan por separado los riesgos a 10 años de eventos coronarios mayores y cerebrovasculares isquémicos	Riesgo a 10 años de un primer evento de ECV aterosclerótica. Riesgo de por vida	Probabilidad a 10 años de sufrir un primer evento CV mayor (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)	Riesgo a 10 años de ECV fatal
Franja etaria (años)	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75	20-79	35-69	40-84
Variabes	Sexo, edad, colesterol total, cHDL, PAS, tabaquismo, DM, tratamiento hipertensivo	Sexo, edad, colesterol total o cociente colesterol total/cHDL, PAS, tabaquismo. Versiones para países con riesgo alto y bajo	Sexo, edad, colesterol total, cHDL, PAS, tabaquismo (n.º de cigarrillos), DM, índice de privación regional, historia familiar	QRISK1: sexo, edad, cociente colesterol total/cHDL, PAS, tabaquismo, DM, índice de privación regional, historia familiar, IMC, tratamiento de la PA, etnia y enfermedades crónicas	Edad, sexo, cLDL, cHDL, DM, tabaquismo, PAS	Edad, sexo, raza (blancos u otros/ afroamericanos), colesterol total, cHDL, PAS, tratamiento antihipertensivo, DM, tabaquismo	Edad, sexo, PAS, cHDL, tratamiento antihipertensivo y hábito tabáquico	Edad, sexo, tabaquismo, colesterol total, PAS
Comentarios/ desarrollos	La última versión incluye una versión basada únicamente en valores que no proceden del laboratorio, sustituyendo las determinaciones lipídicas por el IMC	Nacional, recalibraciones actualizadas		El QRISK2 incluye términos de interacción para ajustar por las interacciones entre la edad y algunas variables	Un cambio reciente en los métodos (Weibull) permite extender la estimación del riesgo a mujeres y una franja etaria más amplia	Se han incorporado coeficientes específicos del grupo étnico para los factores de riesgo. Esta calculadora ha mostrado sobrestimaciones del riesgo en validaciones externas: esto puede indicar la necesidad de recalibración para determinadas poblaciones		Se han llevado a cabo recalibraciones en 11 países
Recomendaciones de las guías	Guía NCEP ⁵⁴ , guía CV canadiense ⁵⁵ y otras guías nacionales recomiendan versiones adaptadas, como la de Nueva Zelanda ⁵⁶	Guía europea sobre prevención de ECV ⁵⁰	SIGN ⁵⁷	Guía NICE sobre modificación lipídica ⁵⁷ , QRISK Lifetime recomendado por la guía de las JBS ⁵⁸	Guía del <i>International Task Force for Prevention of Coronary Disease</i>	Guía de la AHA/ACC de 2013 sobre evaluación del riesgo de ECV ⁵⁶		

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CHS: Cardiovascular Health Study; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; JBS: Joint British Societies; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PA: presión arterial; PAS: PASistólica; PROCAM: Prospective Cardiovascular Munster Study; SHHEC: Scottish Heart Health Extended Cohort; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

ANEXO 4. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

<i>Número de Folio:</i> <i>Edad al diagnóstico MHF:</i> <i>Edad actual:</i>			<i>Previo al tratamiento con testosterona.</i>		<i>3 meses posterior al tratamiento con testosterona.</i>	
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/HBA1C		Glucosa/HBAIC	
Hipocortisolismo 2o.	sí	no	TA sistólico		TA sistólico	
Panhipopituitarismo	sí	no	TA diastólico		TA diastólico	
	Puntaje					
	GLOBO RISK					
	EURO SCORE					
	FRAMINGHAM					

ANEXO 5. 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 concentraciones de citocinas inflamatorias séricas con el riesgo cardiovascular en pacientes con Macro adenoma hipofisario no funcionante e hipogonadismo hipogonadotrópico antes y 3 meses después del inicio del tratamiento con testosterona intramuscular en el HE CMN SXXI “.
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 a 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 implica riesgo mínimo, ya que se realizará únicamente una punción venosa para toma de muestra sanguínea, que podría ocasionar aparición de moretones, dolor o inflamación del área puncionada. Además, se realizará la revisión de su expediente electrónico para obtener información relacionada a su padecimiento y usted recibirá el medicamento que normalmente se le brindaría para el tratamiento de la deficiencia de testosterona.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con tumores igual al suyo. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted será informado, por su médico tratante, sobre 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 (a través de la asignación de un número de folio) para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de estos.
En caso de recolección de material biológico (si aplica):	No aplica:

- No autoriza que se tome la muestra.
- Si autorizo participar y que se me tome la muestra solo para este estudio.
- Si autorizo participar y que se me tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando la base de datos de citocinas hasta por ___ años, tras lo cual dicha base será eliminada.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica:

Beneficios al término del estudio: Su participación en el estudio NO le generará ningún beneficio económico, y durante el periodo de estudio tendrá citas de seguimiento en esta unidad además de las que institucionalmente le otorgarán en segundo y primer nivel de atención, donde se le brindará asesoría respecto al uso de los medicamentos que recibe. Su participación en este estudio contribuirá con el avance del conocimiento científico que ayudará a otros pacientes con la misma condición clínica en el futuro, logrando un inicio oportuno del tratamiento con testosterona y un adecuado apego al mismo para que con ello se logre reducir el riesgo cardiovascular individual.

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

Investigador Responsable: Dra. Victoria Mendoza Zubieta, matrícula 9950699. Tel: (55) 56276900 Ext.21772, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: victoria.mendoza.zu@gmail.com

Colaboradores: 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

Dra. Viridiana Mendoza López, matrícula 97361953 Tel: (55) 56276900 Ext.21553, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: menvirlop.33@gmail.com

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

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Nombre, dirección, relación y firma Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma Testigo 2