



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA
RAZA”**

**“RECUPERACION DE LOS NIVELES DE
TESTOSTERONA EN VARONES
SOBREVIVIENTES DE COVID-19 DEL CMN LA
RAZA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
JONATHAN HORACION TRUJILLO ALONSO**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:
DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO**

CIUDAD DE MEXICO 21/11/2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS
DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”



TÍTULO

“RECUPERACION DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA EN VARONES
SOBREVIVIENTES DE COVID-19 DEL CMN LA RAZA”

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal: Dra. Ana Lilia Peralta Amaro. Médico de base Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Matricula: 99164696. Correo electrónico: ranitaper22@hotmail.com Teléfono: 553 189 0641

Investigador asociado: Dra. Elisa Flores Gómez. Médico de base Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Matricula: 97363492. Correo electrónico: elisanova@hotmail.com Teléfono: 555 182 2316

Investigador asociado: Dra. Itzel Rigel Sánchez Ruvalcaba. Médico de base Urología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Matricula: 99343620. Correo electrónico: itzels98@yahoo.com Teléfono: 552 245 9962

Tesista: Dr. Jonathan Horacio Trujillo Alonso. Residente del tercer año de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna. UMAE HE CMN La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Matrícula: 97366969 Email: spyderjack@gmail.com Celular: 551 699 4076

Departamento de Medicina Interna. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, delegación 2 Norte. Seris y Zaachila S/N, colonia La Raza, delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990. Teléfonos: 57 24 5900 ext 23219.

Dirección del investigador principal: Dra. Ana Lilia Peralta Amaro. UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza” (7º piso). Seris y Zaachila S/N, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990. Teléfono: 57 24 59 00 ext 23015. Email: ranitaper22@hotmail.com

INDICE.

• Resumen	5
• Marco teórico.....	8
• Planteamiento del problema.....	9
• Pregunta de investigación.....	10
• Justificación.....	10
• Hipótesis	11
• Objetivos.....	11
• Material y métodos	12
• Resultados.....	22
• Discusión.....	23
• Conclusiones.....	25
• Referencias bibliográficas.....	27

HOJA DE AUTORIZACIÓN
DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefe del servicio de Medicina Interna

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

DR. JONATHAN HORACIO TRUJILLO ALONSO

Residente de Medicina Interna

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de prueba:

F-2021-3501-152

RESUMEN

Antecedentes: El coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2) entra a la célula huésped a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), los cuales se encuentran presentes, además de otros tejidos, a nivel testicular. Diversos estudios han demostrado que la infección por SARS-COV-2 se asocia a disminución de niveles de testosterona total (TT) y, esto a su vez, a un peor curso y pronóstico de la enfermedad. Pocos estudios han analizado la recuperación de los niveles de TT posterior a la recuperación de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar si existe recuperación de los niveles de TT hasta rangos normales en varones sobrevivientes de COVID-19 severo con niveles bajos de TT.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, descriptivo, que incluyó varones sobrevivientes a COVID-19 severo atendidos en nuestra unidad y que contaban con determinación sérica de TT, realizándose una segunda toma de TT posterior a recuperación de COVID-19.

Resultados: Del total de pacientes se encontró que un 78% contaban con niveles bajos de testosterona en la primera determinación y que un 92.9% de los mismos presento normalización de los niveles de testosterona y únicamente un 7.1% persistieron con niveles bajos.

Conclusiones: Hasta el 90% de pacientes con niveles bajos de testosterona presentan recuperación hasta la normalidad posterior a una media de 16 meses posterior a infección por SARs COV-2, siendo más frecuente esta recuperación en pacientes menores de 50 años.

Palabras Clave: Testosterona total, SARS-COV-2.

ABSTRACT

Background: SARS CoV2 enters the cell via the type 2 angiotensin-converting enzyme receptor. These receptors have been found to be present at the testicular level, promoting a lower production of androgens, mainly testosterone. Various studies have shown that SARS CoV2 infection is associated with a decrease in testosterone levels and this, in turn, with a worse course and prognosis of the disease. Few studies have studied the recovery of testosterone levels after recovery from the disease.

Objectives: To evaluate whether there is recovery of testosterone levels to normal ranges in male survivors of COVID-19 with low testosterone levels.

Methods: Retrospective, observational, descriptive cohort study, which included male survivors of severe COVID-19 treated in our unit and who had a serum TT determination, performing a second TT after recovery from COVID-19.

Results: Of the total number of patients, it was found that 78% had low testosterone levels in the first determination and that 92.9% of them presented normalization of testosterone levels and only 7.1% persisted with low levels.

Conclusions: Up to 90% of patients with low testosterone levels present recovery to normal after an average of 15 months after infection by SARs COV-2, this recovery being more frequent in patients under 50 years of age.

Keywords: Testosterone, SARs COV-2.

INTRODUCCION

El rol de los andrógenos como hormona antiinflamatoria se ha comprobado en estudios de suplementación con testosterona tanto en hombres jóvenes como mayores con hipogonadismo, por lo que la terapia de reemplazo androgénica puede mejorar el pronóstico en enfermedades inflamatorias (1).

Se ha documentado que la testosterona tiene efectos antiinflamatorios al suprimir las respuestas inmunes celular y humoral. En humanos y animales, la testosterona y su metabolito activo, la dihidrotestosterona (DHT), son ampliamente inmunomoduladores y son capaces de alterar el número, la función y la diferenciación de la mayoría de las poblaciones de las células inmunes (2).

La testosterona reduce los niveles de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) mediante la inhibición de la vía proinflamatoria del factor nuclear kappa B (NF- κ B). Por otro lado, la depleción de testosterona disminuye el número de linfocitos T reguladores, reduce la expresión del IFN γ mitógeno-inducido en los TCD8 y suprime la habilidad proliferativa de los linfocitos natural killer (3).

Aunque la respuesta inmunomoduladora de la testosterona está bien definida, el impacto de niveles bajos de esta hormona en las enfermedades virales se mantiene muy poco caracterizado. Si la testosterona es capaz de regular la respuesta inmune de una manera amplia entonces en las infecciones virales, que son impulsadas por la respuesta inmune más que por la replicación viral, es probable que esta hormona reduzca la severidad de la infección (1).

El papel de la testosterona en la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 entra a la célula vía el receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), expresado en los neumocitos, lo cual conlleva a una disminución de estos receptores y se incrementa la cantidad de angiotensina II, esta última se une a los receptores tipo 1 de angiotensina en el pulmón e induce vasoconstricción e inflamación, mediante activación de la vía NF- κ B, e incrementa la producción de citocinas. Diversos estudios han demostrado que los niveles bajos de testosterona pueden causar reducción de la actividad de los músculos respiratorios, mientras que niveles normales de testosterona circulante han demostrado efectos protectores en varios resultados respiratorios (6).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) severa o crítica, es menos frecuente en mujeres, por lo que se piensa que los estrógenos efectos protectores antiinflamatorios análogos a la testosterona (7); de tal forma que, los hombres más jóvenes tengan mayor posibilidad de sobrevivir ante una COVID-19 severa o crítica.

En un estudio de nuestro centro, que incluyó 86 hombres, se encontró que un nivel de testosterona total (TT) por debajo de 141 ng/dL (<4.89 nmol/L) incrementó, de forma significativa e independiente, en casi cuatro veces el riesgo de morir por COVID-19 (8). Pocos estudios han estudiado la recuperación de los niveles de testosterona posterior a la recuperación de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la enfermedad ocasionada por la Infección del SARS-CoV-2 presenta características clínicas heterogéneas, cuyo desenlace más crítico es el desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la muerte en más del 97% de las personas que desarrollan esta complicación. A pesar de que ya se ha cumplido dos años de esta pandemia, aún queda mucho que aprender e identificar sobre las secuelas que a largo plazo puede dejar esta infección. En el caso de los varones, queda demostrado que el SARS-CoV-2 tiene un efecto directo sobre las gónadas, con impacto en la producción de hormonas sexuales, específicamente la testosterona, cuya disminución se ha asociado a una mayor mortalidad. Con base a lo anterior, cobra relevancia conocer si el daño a nivel gonadal es permanente o existe una recuperación completa una vez resuelto el proceso infeccioso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe recuperación de los niveles de testosterona en pacientes varones con COVID-19 severo con niveles bajos de testosterona?

JUSTIFICACIÓN

La COVID-19 es una enfermedad asociada a alta mortalidad en donde México ocupó el tercer lugar a nivel mundial con 6.74 millones muertes a la fecha. En nuestro país, es posible que esta mortalidad haya sido favorecida por la mayor prevalencia de enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Estas enfermedades crónicas son más prevalentes en los hombres que en las mujeres; sin embargo, esto no explica del todo por qué los hombres presentan una mayor letalidad.

Algunos estudios han documentado que la COVID-19, sobre todo moderada o severa, se asocia a una disminución de niveles de testosterona posiblemente debido a la infección directa de las células de Leydig, que también expresan ACE2, lo cual afecta la respuesta inmune. Sin embargo, pocos estudios han valorado la recuperación de los niveles de testosterona posterior a la recuperación de la enfermedad, lo cual resulta trascendente si consideramos que el hipogonadismo es un factor para la disminución en la calidad de vida de los varones, así como un factor para el incremento de la morbimortalidad cardiovascular.

I. Hipótesis.

Hipótesis de trabajo

Existe recuperación de los niveles de testosterona hasta rangos de normalidad en al menos el 50% de pacientes sobrevivientes de COVID 19 moderado.

Hipótesis Nula

No existe recuperación de los niveles de testosterona hasta rangos de normalidad en al menos el 50% de pacientes sobrevivientes de COVID 19 moderado.

Objetivos de Trabajo.

General

- Evaluar si existe recuperación de niveles de testosterona hasta rangos normales en pacientes varones sobrevivientes de COVID-19 con niveles bajos de testosterona.

Específico

- Evaluar el tiempo en meses transcurrido hasta la recuperación a niveles normales de testosterona

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de Estudio: Observacional, retrospectivo, Longitudinal, Comparativo.

Población de Estudio: Pacientes varones sobrevivientes a COVID-19 que cuentan con determinación de testosterona. Atendidos en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional la Raza.

METODOLOGÍA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Se tomó muestra sanguínea entre las 7 a.m. y 11 a.m. para su procesamiento y medición de testosterona. Se identificará a los pacientes con niveles de testosterona que cuenten con los criterios de inclusión. Realizándose una segunda determinación de testosterona a los pacientes sobrevivientes del estudio realizado en el hospital de especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional la Raza “Alteraciones de hormonas gonadales como factor predictor de mortalidad por género en pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19” con número de registro F-2020-3501-121 el cual cuenta con una n=41. Además se estimó el tiempo transcurrido entre primera y segunda determinación de testosterona

Tamaño de la Muestra:

Debido a la falta de estudios que previamente hayan estudiado la recuperación de niveles de testosterona en pacientes varones con COVID-19 moderado, no pudo calcular un tamaño de muestra. Por tanto, se planteó un muestreo no probabilístico o por conveniencia, considerando incluir al menos 20 pacientes.

Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.

- Pacientes varones con antecedente de COVID-19 moderado a severo que cuenten con determinación de testosterona.
- Que acepten participar en el estudio firmando carta de consentimiento informado, ya sea directamente por el paciente o por familiar responsable.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no deseen participar.
- Pacientes con antecedente de crecimiento prostático, con un antígeno prostático > 3 ng/L a su ingreso, nicturia > 3 veces, enfermedad renal crónica, cáncer de próstata u otro tipo cáncer, demencia, hipertensión arterial descontrolada, hemoconcentración, antecedente de trombofilia, hepatopatía crónica o aguda, falla cardíaca aguda, enfermedades autoinmunes, antecedentes de trasplante de órganos, médula ósea o células madre hematopoyéticas.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes quienes no deseen participar.
- Paciente que rechacen la toma de una segunda determinación
- Pacientes que hayan fallecido previo a la segunda determinación.

1) Descripción General del Estudio:

Se tomó muestra sanguínea entre las 7 a.m. y 11 a.m. para su procesamiento y medición de testosterona. Se identificó a los pacientes con niveles de testosterona que cuenten con los criterios de inclusión. Se realizó una segunda determinación de testosterona a los pacientes sobrevivientes del estudio realizado en el hospital

de especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional la Raza “Alteraciones de hormonas gonadales como factor predictor de mortalidad por género en pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19” con número de registro F-2020-3501-121 el cual cuenta con una n=41. Se estimó el tiempo transcurrido entre primera y segunda determinación de testosterona

2) Análisis estadístico:

Para todos los datos se realizó estadística descriptiva, las variables categóricas se expresarán en número y porcentaje y las cuantitativas en media o mediana y desviación estándar o rango, según su distribución.

RESULTADOS:

Se incluyeron 14 de 38 pacientes sobrevivientes de una cohorte inicial de 86 pacientes varones con COVID-19 severo y crítico. La media de edad fue 50 (29-73) años y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 (tabla 1).

Comorbilidades	n	%
Hipertension Arterial sistémica	4	17.4
Diabetes tipo 2	4	17.4
Sanos	3	13.0
Dislipidemia	2	8.7
enfermedad Renal Cronica	2	8.7
Infarto Agudo al Miocardio	2	8.7
Tabaquismo	2	8.7
Arritmia no Especificada	1	4.3
Cardiopatía isquémica Cronica	1	4.3
Esclerosis Múltiple	1	4.3
Apnea Obstructiva del sueño	1	4.3

Tabla 1. porcentaje de comorbilidades.

El promedio de TT en la primera medición fue de 238.5 ± 218 y en la segunda de 448.25 ± 165.1 (tabla 2).

Media e niveles de Testosterona

Determinación	Media	P
Primera	238.56	p=0.001
Segunda	448.25	p=0.001

Tabla 2. Comparación de media de niveles de testosterona entre primer y segunda medición.

Durante la primera medición, 78.5% (n=11) de los pacientes tenía niveles bajos de TT, 21.5% (n=3) tenía niveles normales. En la segunda medición, 92.9% (n=13) de los pacientes tenía niveles normales de TT y sólo en 7.1% (n=1) persistieron los niveles bajos de TT. Tomando como puntos de corte los siguientes de acuerdo a la edad 20 a 49 años 245-1600 ng/dl y mayores de 50 años 181-772 ng/dl (Tabla 3).

Primera medicion		N (%)
Bajo		11 (78.5)
Normal		3 (21.4)
Segunda Medicion		N (%)
Bajo		1 (7.1)
Normal		13 (92.9)

Tabla 3. Niveles de testosterona durante episodio de COVID (primera medicion) y posterior a evento de COVID (Segunda medicion).

En un subanálisis, se dividieron a los pacientes en mayores y menores de 50 años. En la primera medición, los mayores de 50 años (n=7) tuvieron niveles promedio de TT de 355±257 ng/dL, 57.1% (n=4) tuvo niveles bajos de TT, 42.9% (n=3) tuvo niveles normales. Los menores de 50 años (n=7) tuvieron un promedio de TT de 121±68.1 ng/dL y el 100% (n=7) tuvo niveles

Primera medicion		N (%)	Media
> 50 años	Bajo	3 (42.9%)	110 ng/dL
	Normal	4 (57.1%)	478 ng/dL
< 50 años	Bajo	7 (100%)	121 ng/dL
Segunda medicion		N (%)	Media
> 50 años	Bajo	1 (14.3%)	101 ng/dL
	Normal	6 (85.7%)	550 ng/dL
< 50 años	Normal	7 (100%)	411 ng/dL

Tabla 4. Interpretacion de los niveles de testosterona por grupo de edad.

bajos de TT. En la segunda medición, en los mayores de 50 años (n=7) el promedio de TT fue de 485±212, y 14.3% (n=1) tuvo niveles bajos de testosterona en tanto que el resto (85.7%, n=6) los niveles fueron normales. En los menores de 50 años (n=7) el promedio de TT fue de 411±102.79, todos estando dentro de parámetros normales (Tabla 4). Por último, la diferencia de días entre la primera y segunda medición de los niveles de testosterona en los pacientes oscilaron entre 92 a 824 días, con una media de 488 días±260.

Discusión.

El SARS Cov-2 entra al organismo por medio de los receptores ACE 2 que se encuentra en mayor proporción en los hombres a nivel pulmonar, además dichos receptores se han encontrado presentes a nivel testicular, por lo que se infiere que este virus puede causar daño directo a este nivel, afectando principalmente a las células de Leydig y de esta forma propiciando una menor producción de andrógenos, principalmente de testosterona¹. Diversos estudios han observado que en los pacientes masculinos con COVID-19 los niveles de testosterona se encuentran disminuidos, incluso algunos en rangos de hipogonadismo y que se ha asociado esta disminución a peor pronóstico y mayor riesgo de complicaciones durante la enfermedad (8,15).

Además, los niveles bajos de testosterona se asocian con disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución de la energía, síntomas depresivos y fatiga (24).

Por lo que el estudio de la recuperación de niveles de testosterona posterior a episodio de COVID 19 cobra relevancia.

De acuerdo a nuestros resultados observamos que el 78% de los pacientes contaban con niveles de testosterona total por debajo del límite inferior de la normalidad, posterior a la recuperación del proceso de COVID 19 el 90% de los pacientes incrementaron los niveles de testosterona el intervalo de normalidad (20-49 años: 245-1600 ng/dL y mayores de 50 años: 181-772 ng/dL) y únicamente el 7% permaneció con niveles bajos; al momento de realizar un análisis por grupos de edad con un punto de corte de 50 años, observamos que los niveles bajos se presentaron mayormente en los menores de 50 años (100%) mientras que los mayores de 50 años representaba el 42.9%, por lo que se podría inferir que a

menor edad puede existir una mayor afectación gonadal, sin embargo, se debe considerar que de acuerdo a nuestros puntos de corte, en pacientes menores de 50 años el nivel inferior de la normalidad es mayor en comparación con los mayores de 50 años, lo que podría condicionar lo anteriormente mencionado, durante el seguimiento se observó que el 100% de pacientes menores de 50 años tuvo recuperación de los niveles de testosterona, mientras en los mayor de 50 años únicamente en el 85% hubo recuperación, por lo que se podría considerar que a menor edad la recuperación es mayor. En cuanto al tiempo de seguimiento la media fue de 488 días (equivalente a aproximadamente 16 meses), respecto a este punto en el estudio de A. Salonia et al. dieron seguimiento a pacientes hombres con COVID 19 con niveles de testosterona considerados como hipogonadismo, con un tiempo de seguimiento de 7 meses, en una cohorte de 121 pacientes en el que se compraron los niveles de testosterona durante el momento de enfermedad y al final de los 7 meses de seguimiento, una vez recuperados del proceso infeccioso, encontrando que aproximadamente en el 90% de los pacientes hubo un incremento en los niveles de testosterona y en el 10% restante disminuyo ($p < 0.0001$), sin embargo, pese a que hubo un aumento, el 55% de estos pacientes aún se encontraba con niveles aun en el rango considerado para hipogonadismo ($p < 0.0001$), realizando posteriormente otro estudio en el que se extendió el seguimiento de estos mismos pacientes a 12 meses, encontrándose que aun el 30% de los pacientes permanecían en rango de hipogonadismo, concluyendo que la recuperación de los niveles de testosterona es lenta y depende de la gravedad del proceso infeccioso (16, 23), en nuestro estudio observamos que a una media de seguimiento de 16 meses el 90% de los

pacientes tuvo recuperación de los niveles de testosterona, siendo esto consistente con lo encontrado por A. Salonia. Observamos además que a menor edad la recuperación es más frecuente. Importante mencionar que nuestro estudio tiene algunas limitaciones, siendo la principal de ellas el tamaño de la muestra, contando con una cohorte inicial de 38 pacientes sobrevivientes obtenidos del estudio previo de Peralta et al. de los cuales algunos fallecieron por causas distintas a COVID-19 previos a la toma de la segunda determinación de TT, y otros no desearon continuar con el seguimiento, por lo que la muestra se redujo a los 14 pacientes reportados. En segundo lugar, la toma de segunda determinación no se realizó en un tiempo exacto a todos los pacientes. En cuanto a seguimiento sería importante además determinar si los niveles disminuidos de testosterona se correlacionan con alteraciones clínicas de hipogonadismo como sería la disfunción eréctil, lo que podría realizarse en un estudio posterior.

Conclusiones.

Hasta el 90% de pacientes con niveles bajos de testosterona presentan recuperación hasta la normalidad posterior a una media de 16 meses posterior a infección por SARs COV-2, siendo más frecuente esta recuperación en pacientes menores de 50 años. Debiéndose tomar en cuenta las posibles complicaciones que puede derivar de un estado de hipogonadismo, así como determinar el beneficio de la suplementación hormonal.

Referencias bibliográficas.

1. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019;22(2):129-40.
2. Traish A, Bolanos J, Nair S, Saad F, Morgentaler A. Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *J Clin Med*. 2018;7(12).
3. Mohan SS, Knuiman MW, Divitini ML, James AL, Musk AW, Handelsman DJ, et al. Higher serum testosterone and dihydrotestosterone, but not oestradiol, are independently associated with favourable indices of lung function in community-dwelling men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):268-76.
4. Vom Steeg LG, Dhakal S, Woldetsadik YA, Park HS, Mulka KR, Reilly EC, et al. Androgen receptor signaling in the lungs mitigates inflammation and improves the outcome of influenza in mice. *PLoS Pathog*. 2020;16(7):e1008506.
5. Moradi F, Enjezab B, Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2003-6.
6. Almoosa KF, Gupta A, Pedroza C, Watts NB. Low Testosterone Levels are Frequent in Patients with Acute Respiratory Failure and are Associated with Poor Outcomes. *Endocr Pract*. 2014;20(10):1057-63.

7. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, Algburi AMA, Baillargeon J. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1710-4.
8. Peralta-Amaro AL, et al. Low testosterone levels as an independent risk factor for mortality in male patients with COVID-19: Report of a Single-Center Cohort Study in Mexico. *Rev Int Androl.* 2022 Sep 30:S1698-031X(22)00086-3.
9. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021;9(1):88-98.
10. Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E, Aral H, Kadioglu A. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med.* 2021;18(2):256-64.
11. Okcelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia.* 2021;53(1):e13909.
12. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv.* 2020.
13. Schroeder M, Tuku B, Jarczack D, Nierhaus A, Bai T, Jacobsen H, et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. 2020.
14. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252.

15. Salonia A, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*. 2021 Jul;9(4):1043-1052.
16. Salonia, A. et al. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology* 2022;10:34–41.
17. Karkin, K. Erectile dysfunction and testosterone levels prior to COVID-19 disease: What is the relationship? *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2021; 93, 4
18. Karolczak K, Konieczna L, Kostka T, Witas PJ, Soltysik B, Baczek T, et al. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women. *Aging*. 2018;10(5):902-29.
19. Carlioglu A, Durmaz SA, Kibar YI, Ozturk Y, Tay A. Mean platelet volume in a patient with male hypogonadotropic hypogonadism: the relationship between low testosterone, metabolic syndrome, impaired fasting glucose and cardiovascular risk. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(7):811-5.
20. Bulger EM, Jurkovich GJ, Farver CL, Klotz P, Maier RV. Oxandrolone does not improve outcome of ventilator dependent surgical patients. *Ann Surg*. 2004;240(3):472-8; discussion 8-80.
21. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, De Pergola G, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*. 2021;9(1):53-64.

- 22- Kadilhasanoglu, M. Et al. SARS-Cov 2 Pneumonia Affects Male reproductive hormone levels. A Prospective, cohort study. Journal of sexual medicine 2021;18:256-264.
- 23.- Salonia A, Et al. Testosterone in males with COVID-19: a 12-month cohort study. Andrology. 2023 Jan;11(1):17-23
24. Karkin, K. Erectile dysfunction and testosterone levels prior to COVID-19 disease: What is the relationship? Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2021; 93, 4