



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
TESTOSTERONA Y SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS EN
HOMBRES CON COVID-19**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. HUMBERTO ZÁRATE ZECUA

ASESORES DE TESIS

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO



Ciudad Universitaria, Cd. de México, 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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Titular del Curso de especialización en Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro
Asesor de Tesis
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Humberto Zárate Zecua
Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro: R-2022-3501-164

ÍNDICE

1.	<u>HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....</u>	<u>2</u>
2.	<u>INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>6</u>
3.	<u>MATERIALES Y MÉTODOS.....</u>	<u>10</u>
4.	<u>RESULTADOS.....</u>	<u>12</u>
5.	<u>DISCUSIÓN.....</u>	<u>17</u>
6.	<u>CONCLUSIÓN.....</u>	<u>19</u>
7.	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>20</u>
8.	<u>ANEXOS.....</u>	<u>22</u>

RESUMEN

Título: Correlación entre los niveles séricos de testosterona y subpoblaciones de linfocitos en hombres con COVID-19

Objetivo: Conocer la correlación entre los niveles de testosterona y las subpoblaciones de linfocitos en los pacientes varones con COVID-19 severa y crítica.

Materiales y métodos: estudio de cohorte retrospectivo analítico, observacional y transversal. Se incluyeron pacientes con neumonía por COVID-19 que fueron hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza entre los meses de julio y septiembre de 2021. Se realizó determinación de niveles séricos de testosterona y linfocitos TCD4+ y TCD8 con seguimiento del estado clínico y bioquímico general en la base de datos y correlacionando los niveles hormonales con la enfermedad del paciente.

Resultados: se incluyeron 98 pacientes en el presente estudio, los cuales fueron hospitalizados al presentar COVID 19. Se encontró que existió una correlación con una r de 0.169 entre los niveles de testosterona con CD4 (p 0.097) una r de 0.181 con CD8 (p 0.075) y una r de 0.161 con los NK (p 0.112), sin encontrarse significancia en las correlaciones

Conclusión: en este estudio se encontró correlación entre los niveles de testosterona y linfocitos totales en pacientes hombres con COVID 19, no así en las subpoblaciones de TCD4+, TCD8+ y natural killer ; sin embargo, se requiere de estudios con mayor cantidad de muestra, ya que esta investigación se encuentra limitada por el número de pacientes.

Palabras clave: COVID 19, testosterona, linfocitos, TCD4, TCD8, natural killer

ABSTRACT

Title: Correlation between serum testosterone levels and lymphocyte subpopulations in men with COVID-19

Objective: To know the correlation between testosterone levels and lymphocyte subpopulations in male patients with severe and critical COVID-19.

Materials and methods: Analytical, observational, and cross-sectional retrospective cohort study. Patients with pneumonia due to COVID-19 who were hospitalized at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza between the months of July and September 2021 were included. Serum levels of testosterone and TCD4+ and TCD8 lymphocytes were determined with monitoring of the status. general clinical and biochemical database and correlating hormone levels with the patient's disease.

Results: Ninety-eight COVID 19 patients were included– It was found that there was no correlation between the levels of testosterone and TCD4+, CD8+ and natural killer lymphocytes, there was only a correlation between testosterone levels and ~~the~~ overall total lymphocyte levels.

Conclusion: in this study, a correlation was found between the levels of testosterone and lymphocytes in male patients with COVID 19 without differentiating them, but not in the TCD4+, TCD8+ and natural killer subpopulations, where no correlation was found, however. Studies with a larger sample size are required, since this research is limited by the number of patients.

Keywords: COVID 19, testosterone, lymphocytes, TCD4, TCD8, natural killer

INTRODUCCIÓN

La participación de estrógenos y andrógenos en los mecanismos inmunitarios se encuentra ampliamente estudiada. Es conocido que en los hombres predomina el mecanismo de inmunidad celular en donde tienen activa participación los andrógenos, principalmente la testosterona. El tratamiento de remplazo hormonal con testosterona en los pacientes con síndrome de Klinefelter producía una disminución de los anticuerpos séricos (inmunidad humoral que predomina en las mujeres) y niveles de citocinas inflamatorias. En otros estudios, se ha observado que la disminución de testosterona en los hombres incrementa el riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. También se ha descrito que en los pacientes oncológicos, la testosterona suprime la inmunidad tumoral al disminuir los niveles de células T CD8+ en neoplasias de tiroides y colon, lo cual confiere un efecto protector contra procesos infecciosos e inflamatorio pero, a su vez, favorece la progresión de la enfermedad oncológica. En algunos estudios con ratones macho castrados se encontraron con mayor susceptibilidad al choque endotóxico, situación que podía revertirse si los mismos eran tratados con testosterona exógena.¹

Clínicamente se ha observado en pacientes hombres mayores con disminución de andrógenos y enfermedades infecciosas elevación de marcadores como IL-6, la cual puede exacerbar el daño a nivel tisular, mientras que en pacientes con hipogonadismo se encuentra aumento de otras citosinas como TNF-alfa e IL-1beta, las cuales pueden empeorar el curso clínico de enfermedades de mecanismo inflamatorio agudo como COVID-19, lo cual explica en parte un aparente peor pronóstico en estos pacientes.^{1,2}

Las propiedades antiinflamatorias de la testosterona tienen múltiples vías, tanto a nivel humoral, siendo la supresión la principal de ellas principalmente de marcadores inflamatorios como IL-1, IL-2 y TNF- α y a nivel celular actuando sobre macrófagos, neutrófilos y linfocitos. El efecto celular parece relevante tanto a nivel de la respuesta inmune innata como la respuesta de memoria, los cuales se encuentran mediados por la señalización del receptor de andrógenos (RA), el cual

se encuentran ampliamente expresados en las células inmunes de la respuesta tanto innata como la adaptativa, incluyendo a macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. Al actuar sobre los RA de las células inmunes, la testosterona reduce la inflamación y promueve la expresión de mediadores antiinflamatorios por parte de macrófagos y células T, protegiendo así contra una variedad de enfermedades mediadas por inflamación. La testosterona ejerce su efecto inmunosupresor al inhibir la vía proinflamatoria del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), con lo cual reduce los niveles de IL-6 y TNF- α (30). La cinasa de Janus (JAK) y la vía del transductor de señal y activadores de la transcripción (STAT) es fundamental para la señalización del mecanismo modulador por el cual las citocinas contribuyen a la progresión de enfermedades inflamatorias. Estudios anteriores han demostrado que mediante la supresión de la activación de la vía de IFN- γ -JAK-STAT, la inflamación inducida por lipopolisacáridos (LPS) podría reducirse eficazmente mediante la atenuación de las especies reactivas de oxígeno y la producción de citocinas, en este sentido se ha reportado que la testosterona suprime la vía JAK / STAT1 inducida por LPS y las respuestas inflamatorias al inhibir la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 e IL-8. En el caso de la primera, se ha comprobado en ratones deficientes en receptores de andrógenos que se disminuye la granulopoyesis, mientras que respecto a los macrófagos, se suprime directamente la expresión TNF- α e IL-1 β , aunado además en procesos infecciosos a un efecto anticatabólico a nivel muscular.^{1,3,4}

Independientemente de las ya comentadas vías inhibitorias, se ha demostrado que la testosterona actúa directamente a través de los receptores de andrógenos en linfocitos T CD4 incrementando la expresión de la IL-10, la cual cuenta con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos. En algunos estudios, los hombres tratados con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, que reduce significativamente los niveles de testosterona, tienen niveles más bajos de células T en sangre periférica, lo cual es concordante con estudios en ratones castrados, mostrando una relación inversa con un menor T CD4 + y un mayor número de macrófagos y células T CD8 + específicas de antígeno.^{1,2,6}

Por lo mencionado anteriormente, la testosterona cobra un papel relevante en distintas enfermedades infecciosas e inflamatorias. El estado proinflamatorio secundario a la disminución de la testosterona se puede disminuir con la administración exógena de dicha hormona, con una regulación a la baja de citocinas como IL-1, IL-6 y TNF- α .⁵⁰ En pacientes del sexo masculino que tienen condiciones que predisponen a hipogonadismo como en el síndrome de apnea obstructiva del sueño o enfermedad pulmonar el menor nivel de testosterona predispone en COVID-19 a inflamación pulmonar, un mayor requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio. En pacientes con hipogonadismo, en estas condiciones el tratamiento con testosterona disminuye la mortalidad en aproximadamente un 39%, mientras que no tratarlos aumenta la mortalidad dos veces más. En un estudio se encontró que niveles bajos de testosterona total incrementaban el riesgo de ingreso a la UCI y de mortalidad. Ambas mediciones también presentaron una correlación negativa significativa con factores bioquímicos conocidos como factores de riesgo (cuenta de neutrófilos, DHL, procalcitonina) y una asociación positiva con la cuenta de linfocitos. En el contexto actual de la pandemia por COVID-19, se sugiere que la terapia con testosterona puede conferir una cierta ventaja sobre los corticoesteroides al mitigar la respuesta inflamatoria al SARS-CoV-2, pero con la ventaja de que no se interferiría en la respuesta inmune celular al virus, un efecto colateral de los corticoides.^{5,6,7}

Específicamente en la COVID-19 se ha descrito disminución en la producción de testosterona a corto plazo, la cual en la fase aguda de la enfermedad se asocia con un mayor riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos o muerte. Así mismo, otros estudios sugieren que los hombres con hipogonadismo tienen más riesgo de requerir hospitalización después de la infección por COVID-19 en comparación con aquellos con eugonadismo.^{8,9,10}

Es un hecho que la testosterona por si misma favorece en hombres una adecuada respuesta inmunológica y antiinflamatoria, ya que conforme esta disminuye con la edad, disminuyen estas propiedades. A medida que la concentración plasmática de este andrógeno disminuye con la edad, también disminuye el beneficio para la salud que confiere. Niveles bajos de testosterona pueden ser determinantes en

infecciones virales, ya que no solo modula la actividad de proteínas que regulan las concentraciones de calcio celular, sino que también dichas proteínas son necesarias para la replicación de muchos virus, entre estos el SARS CoV 2.

Dentro de la literatura reciente se ha descrito que los niveles bajos de testosterona libre se correlacionaron con parámetros inflamatorios especialmente elevación de dímero D, proteína C reactiva de alta sensibilidad, lactato deshidrogenasa, ferritina y procalcitonina. ^{11,12,13}

De esta forma se puede concluir que los niveles bajos de andrógenos se consideran un factor de riesgo para presentar complicaciones durante el curso de una infección por SARS CoV 2 ya sea por efecto general sobre el equilibrio anabólico-catabólico y el metabolismo energético o por los cambios inflamatorios comentados. Todos los cambios bioquímicos se traducen de forma clínica en progresión de la enfermedad, con un incremento en los ingresos a unidad de terapia intensiva, correlacionando significativamente con la gravedad de la neumonía, En un estudio realizado en China se encontró incluso que el nivel de testosterona en la segunda semana después del inicio del cuadro clínico fue muy eficaz para predecir la gravedad de la COVID-19 en pacientes hombres. De la misma forma se ha descrito que mientras mayor sea la carga de condiciones comórbidas en la presentación, menor será la probabilidad de que los niveles de testosterona se recuperen con el tiempo, lo cual puede traducirse en un retardo en la recuperación clínica. ^{14,15.}

El objetivo de este estudio fue conocer la correlación entre los niveles de testosterona y las subpoblaciones de linfocitos en los pacientes varones con COVID-19

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo transversal y observacional de una cohorte de pacientes con COVID-19 severa y crítica el cual fue realizado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, cuya población de estudio fue pacientes hombres mayores a 18 años con enfermedad por COVID-19 severa y crítica hospitalizados, El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula para población finita, obteniendo un total de 98 pacientes hombres.

Como criterios de inclusión se incluyeron a pacientes hombres mayores de 18 años y menores de 70 años. Pacientes varones con COVID-19 demostrada por PCR, respecto a los criterios de no inclusión se descartaron a pacientes con antecedente de hipogonadismo primario, bloqueo hormonal de hormona liberadora de gonadotropinas o bajo tratamiento sustitutivo con testosterona, además de pacientes con enfermedad hemato oncológica conocida como leucemia o linfomas, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, antecedente de VIH o enfermedades reumatológicas. No se consideraron criterios de eliminación.

Realizamos revisión de expedientes a pacientes varones con enfermedad crítica o severa por COVID-19 a su ingreso que hayan cumplido con los criterios de inclusión. Se recabaron las variables descritas en la hoja de recolección de datos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Posteriormente se procedió a la revisión de análisis de testosterona y de subpoblaciones linfocitarias TCD4+ y TCD8+ que hayan sido tomadas entre las 06:00 y 08:00 hrs, en condiciones de ayuno de al menos 8 horas, procesadas a su vez en laboratorio de Medicina Nuclear para la determinación de testosterona y en laboratorio de hematología especial para

subpoblaciones linfocitaria y se agregaron los resultados comentados anteriormente en la hoja de recolección de datos.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística básica descriptiva para expresar variable cualitativas y cuantitativas en porcentajes, medias y medianas, además de prueba de Pearson para correlacionar las subpoblaciones de linfocitos TCD4 y TCD8 respecto a los niveles de testosterona. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS statistics: versión 25.

Resultados

Se incluyeron 98 hombres con COVID 19 con una mediana de edad de 61 (19-85) años. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (46.9%), diabetes tipo 2 (43.9%) y obesidad (40.8%) (tabla 1).

El 20.4% (n=20) de los pacientes ya había recibido manejo con esteroides, principalmente con dexametasona, previo a su ingreso hospitalario.

Las medianas de los parámetros bioquímicos de interés fueron: testosterona total 145.2 (8.31-557.54) ng/dL, linfocitos 821.00(180-4019) cel/mm³, linfocitos CD4 de 201 (45,1152) cel/mm³, linfocitos CD8 de 202.5 (37-1610) cel/mm³, y de los natural killer de 106.5 (16-801) cel/mm³.

Tabla 1. Características generales de la muestra de estudio

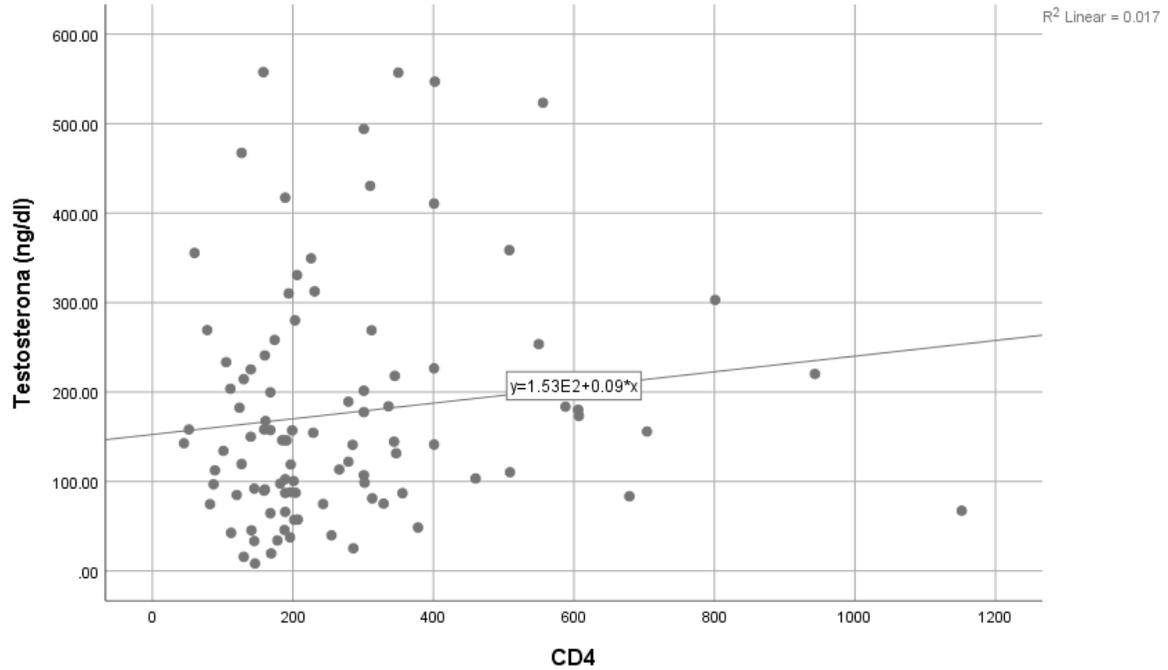
Variable	N=98 (100%)
Sexo (masculino)*	98 (100%)
Edad (años)**	61(19,85)
Diabetes Tipo 2*	
Presente	43(43.9%)
Ausente	55 (56.1%)
Hipertensión Arterial*	
Presente	46 (46.9%)
Ausente	55 (56.1%)
Enfermedad Cardiovascular*	
Presente	16 (16.3%)
Ausente	82 (83.7%)
EPOC*	
Presente	11 (11.2%)
Ausente	87 (88.8%)
Obesidad*	
Presente	40 (40.8%)
Ausente	58 (59.2%)
Tratamiento con esteroide*	
Sí	20 (20.4%)
No	78 (79.8%)
Testosterona (ng/dl)**	145.20(8.31,557.54)
Linfocitos totales (cel/mm ³)	821.00(180,4019)
CD4 (cel/mm ³)**	201.50(45,1152)
CD8 (cel/mm ³)**	202.50(37,1610)
NK (cel/mm ³)**	106.50(16,801)

Análisis estadístico: prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 2. Correlación niveles séricos de testosterona en varones con COVID-19 y niveles de linfocitos TCD4+ y TCD8+

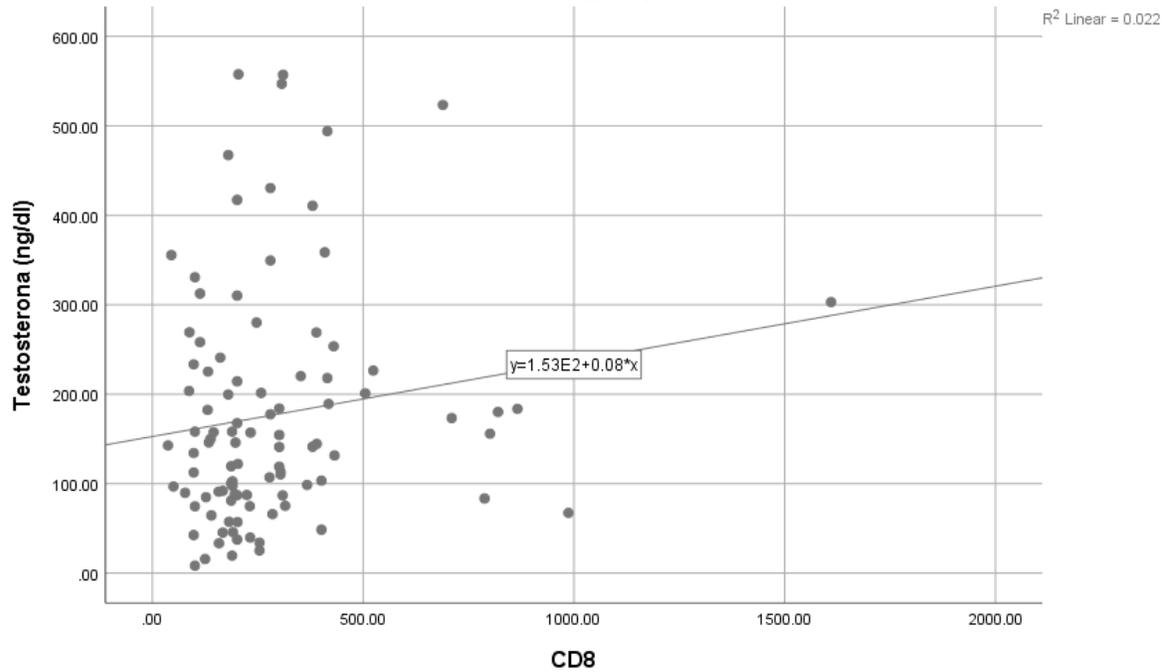
	r	Niveles séricos de testosterona (100-300 ng/dl)	
		P valor	IC al 95%
CD4	0.169	0.097	0.52-0.72
CD8	0.181	0.075	0.47-0.86
NK	0.161	0.112	0.36-0.76

Correlación entre niveles de Testosterona (ng/dl) y niveles de CD4 en pacientes COVID-19



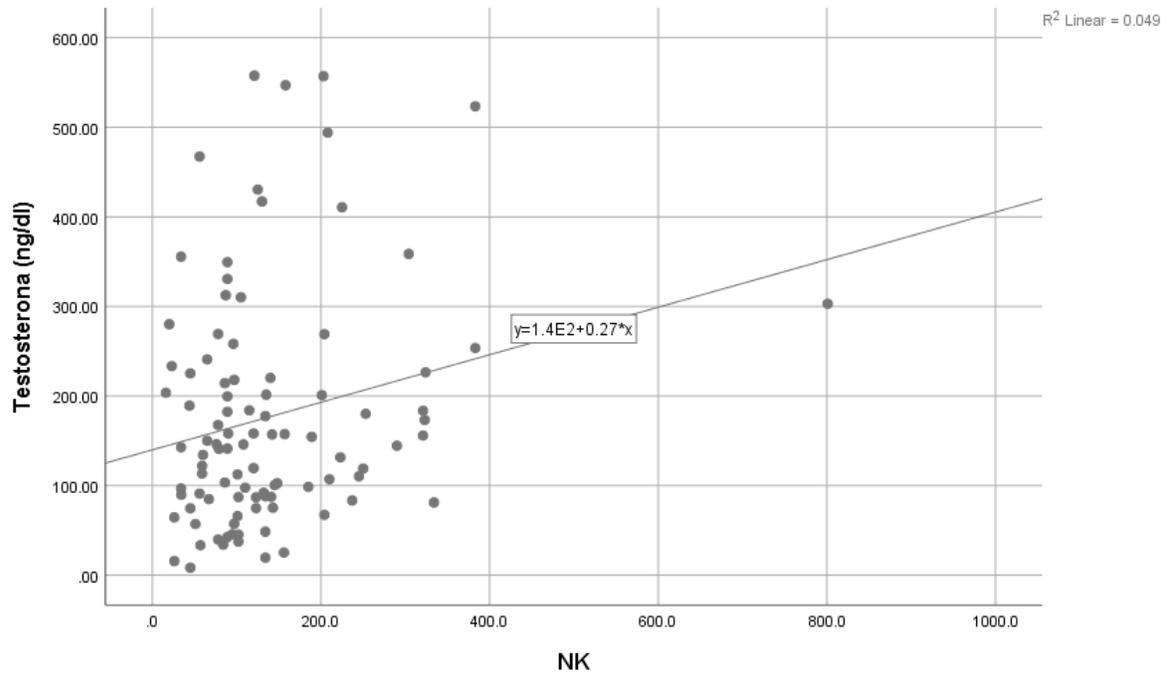
El gráfico indica que los niveles de testosterona no se correlacionan con los niveles de CD4 (valor sig. 0.097) es decir, el valor de r de la hipótesis, con lo cual el valor de la testosterona explica el 1.7% del total de valores de linfocitos TCD4, no encontrándose por ende correlación en los mismos.

Correlación entre los niveles de testosterona (ng/dl) y los niveles de linfocitos TCD8



El gráfico indica que los niveles de testosterona no se correlacionan con los niveles de TCD8 (valor sig. 0.075) es decir el valor r de la hipótesis, lo cual se traduce en que el valor de la testosterona explica el 2.2% del valor de linfocitos TCD8, no encontrándose correlación entre ambos analitos.

Correlación entre niveles de Testosterona (ng/dl) y niveles de NK en pacientes COVID-19



El gráfico indica que los niveles de testosterona no se correlacionan con los niveles de linfocitos NK (valor sig. 0.112). Esto significa que el valor de la testosterona explica el 4.9% del valor de NK.

DISCUSION

Presentamos una cohorte de 98 pacientes varones que requirieron hospitalización por COVID 19 severa y crítica. Se midieron niveles de testosterona total y subpoblaciones de linfocitos para búsqueda de correlación positiva entre estos. Nuestra cohorte de pacientes tuvo una mediana de edad de 61 años. Un porcentaje notable de los pacientes presentaba al menos una enfermedad crónica como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las cuales se asocian a un incremento en la severidad y mortalidad por COVID-19.^{7,8}

Al igual que en otros estudios, nuestro grupo de pacientes tuvo una mediana de testosterona total (145 ng/dl) por debajo del límite inferior de normalidad ^{9,20}, confirmándose la disminución de esta durante la infección por el SARS-CoV2, como lo publicado por Peralta Amaro AL, et al respecto a la mortalidad en dicha patología.
20

En cuanto a la medición de linfocitos totales, nuestros pacientes tuvieron una mediana de fue de 821 cel/mm³, la cual está por debajo del del rango de la normalidad, lo cual fue descrito por Zheng S, et al quienes concluyeron que los niveles más altos de testosterona se asociaban a la activación de un mayor número de linfocitos y, con esto, se confería una mayor protección frente a la infección en comparación con los pacientes con niveles de testosterona disminuidos.^{14,15} En nuestro estudio se encontró una correlación positiva entre los niveles totales de linfocitos totales y de testosterona total, lo cual es concordante con lo reportado por Zheng S et al. ^{12,14}

Respecto a las medianas de linfocitos TCD4, TCD8 y NK (201.5, 202.5 y 105.5 cel/mm³, respectivamente), también se presentaron por debajo de los rangos normales, algo que era esperado en el contexto de la linfopenia reportada en este. Sin embargo, al realizar la correlación entre cada una de estas subpoblaciones con los niveles de testosterona total, no se encontró correlación entre ninguna de ellas, sin que esto se viera influenciado por el uso previo de esteroides. Una explicación parcial a esto es el tamaño reducido de la muestra, sin embargo, no encontramos estudios de referencia para realizar esta comparación.¹³

Por lo tanto, esto podría considerarse la principal debilidad de este estudio, además de que no se consideraron otras variables, ya que no se realizaron mediciones subsecuentes de testosterona y de subpoblaciones de linfocitos, lo cual podría haber modificado los resultados y apoyar la hipótesis de una correlación positiva entre ambas mediciones, además de que no se consideró una última medición tras la recuperación del paciente. Otra limitación fue que no se midieron niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales, se debe tomar en cuenta que un 60% de la testosterona circula ligada a esta proteína y esta se encuentra alterada en pacientes con las comorbilidades consideradas en nuestro estudio, principalmente diabetes y obesidad, por lo que podría sesgar los resultados.^{8,10}

Dentro de las fortalezas de este trabajo se encuentra que en la literatura internacional consultada no se encontraron estudios que correlacionaran los niveles de testosterona con las subpoblaciones de linfocitos, por lo que al momento de la redacción es de los primeros estudios en realizar dicha comparación. A pesar de que posiblemente el tamaño de la muestra influyó en los resultados, el tamaño de esta fue importante para concluir que existe una disminución en la totalidad de las subpoblaciones de linfocitos, lo cual indudablemente influye en la patogenia de la enfermedad por SARS CoV 2, apoyando el hecho de que la disminución en los niveles de testosterona influye en la morbilidad y en la mortalidad de los pacientes. Esto sienta un precedente para futuras investigaciones, para las cuales se deberá considerar un mayor tamaño de muestra, así como mediciones subsecuentes de los parámetros comentados, posiblemente se encuentre la correlación y de la misma forma al entenderse de una mejor forma la patogenia de la enfermedad se puedan encontrar nuevas dianas terapéuticas.^{11,12}

Conclusión

Los pacientes hombres con COVID 19 que requirieron hospitalización cursaron con niveles disminuidos de testosterona total respecto a los niveles considerados dentro del rango normal en hombres (300-1000 ng/dl así como en los recuentos de linfocitos y sus subpoblaciones (TCD4, TCD8 y NK) , sin embargo la correlación encontrada entre los niveles de testosterona y subpoblaciones de linfocitos no fue significativa. Se requieren más estudios con una cantidad mayor de muestra, así como mediciones subsecuentes de los analitos comentados para una búsqueda de correlación y de esta forma explicar de mejor forma la fisiopatología de COVID-19, encaminando a posibles dianas terapéuticas en esta y otras infecciones virales.

Referencias bibliográficas.

1. Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol*. 2015 Apr;294(2):87-94. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.
2. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, et al. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020 95(8):1710-1714. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.013.
3. Hussain AN, Hussain F, Hashmi SK. Role of testosterone in COVID-19 patients - A double-edged sword? *Med Hypotheses*. 2020 ;144:1-3. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110287.
4. Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, et al. Testosterone Attenuates Group 2 Innate Lymphoid Cell-Mediated Airway Inflammation. *Cell Rep*. 2017 ; 21(9):2487-99. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.110.
5. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16(10):626-38. DOI: 10.1038/nri.2016.90.
6. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*. 2021; 9(1):53-64. DOI: 10.1111/andr.12836.
7. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun; 22(2):129-40. DOI: 10.1080/13685538.2018.1482487.
8. Corona G, Vena W, Pizzocaro A, et al. Andrological effects of SARS-Cov-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2022 ;45(12):2207-19. DOI: 10.1007/s40618-022-01801-x.
9. Cai Z, Zhong J, Jiang Y, et al. Associations between COVID-19 infection and sex steroid hormones. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 ;13:1-16. DOI: 10.3389/fendo.2022.940675.
10. Dhindsa S, Champion C, Deol E, et al. Association of Male Hypogonadism With Risk of Hospitalization for COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022 ;5(9):1-11. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29747.
11. Apaydin T, Sahin B, Dashdamirova S, et al. The association of free testosterone levels with coronavirus disease 2019. *Andrology*. 2022 ;10(6):1038-46. DOI: 10.1111/andr.13152

12. Vena W, Pizzocaro A, Maida G, et al. Low testosterone predicts hypoxemic respiratory insufficiency and mortality in patients with COVID-19 disease: another piece in the COVID puzzle. *J Endocrinol Invest.* 2022 ;45(4):753-62. DOI: 10.1007/s40618-021-01700-7
13. Montaña LM, Sommer B, Solís-Chagoyán H, et al. Could Lower Testosterone in Older Men Explain Higher COVID-19 Morbidity and Mortalities? *Int J Mol Sci.* 2022 ;23(2):1-20. DOI: 10.3390/ijms23020935.
14. Zheng S, Zou Q, Zhang D, et al. Serum level of testosterone predicts disease severity of male COVID-19 patients and is related to T-cell immune modulation by transcriptome analysis. *Clin Chim Acta.* 2022 ;524:132-38. DOI: 10.1016/j.cca.2021.11.006.
15. Stárka L, Dušková M. Androgens in SARS-CoV-2 coronavirus infections. *Physiol Res.* 2021 ;70(S2):S145-51. DOI: 10.33549/physiolres.934724.
16. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Nov 15]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
17. Gallardo Miranda A, Collado Torres F. Ética en la investigación médica. *Rev S And Traum y Ort.* 2008; 26(1/2):119-22.
18. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Oct 21] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
19. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Oct 21]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos
20. Peralta-Amaro AL, Pecero-García EI, Valadez-Calderón JG, 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 ;21(1):100329. doi: 10.1016/j.androl.2021.11.001.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Clave protocolo:

F-2021-35-
01-040

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

Correlación entre los niveles séricos de testosterona y subpoblaciones de linfocitos en hombres con covid-19 severa y crítica

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre:		Fecha de ingreso al hospital:	
NSS:		Inclusión a protocolo:	
Sexo: (M) (H)	Edad:	DEIH:	Cama:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

Diabetes ()	EPOC ()	Tabaquismo () IT ____	Hematológica ()	Endocrina ()
Hipertensión ()	ERC ()	Obesidad ()	Hepática ()	Etilismo ()
Cardiopatía ()	Cáncer ()	Autoinmune ()	Dislipidemia ()	Otra:

EVALUACIÓN GENERAL:

EVALUACIÓN HORMONAL.

Fecha y Hora:	Testosterona
---------------	--------------

EVALUACIÓN LINFOCITARIA

Fecha y Hora:	Linfocitos CD4	Linfocitos CD8
---------------	----------------	----------------

OTROS PARACLÍNICOS