



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

**"ALTERACIONES DE HORMONAS GONADALES COMO FACTOR PREDICTOR DE  
MORTALIDAD POR GÉNERO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO O  
DE SOSPECHA DE COVID-19".**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA (MEDICINA INTERNA)**

**PRESENTA:**

**EMILY ITZEL PECERO GARCÍA**

**COORDINADORA DE TESIS:**

**DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO**

**ASESOR:**

**DR. LUIS ALONSO CORIA MOCTEZUMA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX,  
ABRIL 2022**



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  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

Jefe de la División de Educación en Salud e Investigación  
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM  
Jefa de Departamento de Medicina Interna  
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

---

**Dra. Ana Lilia Peralta Amaro**

Asesor de tesis e Investigador principal  
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna y Profesora adjunta del curso  
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

**Número de registro institucional R-2020-3501-143**

**“Alteraciones de hormonas gonadales como factor predictor de mortalidad por género en  
pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19”.**

**Investigador principal:**

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro. Matrícula 99164696

Correo electrónico [ranitaper22@hotmail.com](mailto:ranitaper22@hotmail.com) / Teléfono 5531890641

Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

**Investigador asociado:**

Dr. Luis Alonso Coria Moctezuma. Matrícula 99366231

Correo electrónico [luis.coria@imss.gob.mx](mailto:luis.coria@imss.gob.mx) / Teléfono Tel 57245900

Jefe de División de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento

**Tesista:**

Emily Itzel Pecero García. Matrícula 97161757

Correo electrónico [eipecerog92@gmail.com](mailto:eipecerog92@gmail.com) / Teléfono 5523430110

Residente de cuarto año del curso de Especialización en Medicina Interna

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
MATERIAL Y MÉTODO .....	6
Mediciones hormonales .....	7
Mortalidad .....	7
Análisis estadístico.....	8
ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	9
DISCUSIÓN .....	17
CONCLUSIÓN .....	29
REFERENCIAS.....	30
ANEXOS .....	35
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	36
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	37

## RESUMEN

**Título:** Alteraciones de hormonas gonadales como factor predictor de mortalidad por género en pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19.

**Material y método:** Diseño observacional analítico prospectivo, transversal, que incluyó pacientes con COVID-19 ingresados en HECMNR del 1º de mayo al 31 de julio de 2020, con seguimiento hasta la defunción o egreso. Aplicamos estadística descriptiva, con pruebas chi cuadrada, T de student o U de Mann Whitney. Para el análisis bivariado y multivariado de variables cuantitativas elegimos un punto de corte mediante curvas ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 136 pacientes, 63.2% hombres y 36.8% mujeres, con edad promedio  $56.9 \pm 15$  años. Para ambos sexos no hubo incremento del riesgo relativo (RR) por niveles hormonales. En el subgrupo de varones, edad >59 años, niveles de testosterona <141 ng/dL y LDH >597 UI/ml fueron factores de riesgo independientes para mortalidad. Linfopenia, DHEA-S <47.2 µg/dl, diabetes e hipertensión, incrementaron RR sin significancia estadística. Los hombres que fallecieron, requirieron VM, con linfopenia o valores de LDH >597 UI/ml, tuvieron niveles significativamente menores de testosterona comparados con los que no presentaban estas condiciones.

**Conclusión:** Encontramos mayor letalidad en varones (44.1%) pero no fue estadísticamente significativo como factor independiente. Los niveles de testosterona <141 ng/dl incrementan 4x el riesgo de muerte por COVID-19 en los varones, independientemente de edad o comorbilidades, relacionado con sus efectos inmunosupresores e inmunomoduladores que se pierden al disminuir los niveles séricos, dando pauta a posible tratamiento sustitutivo en ese grupo de pacientes.

**Palabras clave:** testosterona, COVID-19

## ABSTRACT

**Title:** Gonadal hormone alterations as a predictor of gender mortality in patients with a confirmed or suspected diagnosis of COVID-19.

**Material and method:** Prospective longitudinal observational analytical design that included COVID-19 patients admitted to HECMNR from May 1 to July 31, 2020, with follow-up until death or discharge. We apply descriptive statistics, with chi-square tests, Student's T or Mann Whitney's U. For the bivariate and multivariate analysis of quantitative variables, we chose cut-off point using ROC curves.

**Results:** 136 patients were included, 63.2% men and 36.8% women, with a mean age of  $56.9 \pm 15$  years. For both there was no increase in the relative risk (RR) due to hormonal levels. In the male subgroup, age > 59 years, testosterone levels <141 ng/dL and LDH > 597 IU / ml were independent risk factors for mortality. Lymphopenia, DHEA-S <47.2  $\mu$ g/dl, diabetes and hypertension, increased RR without statistical significance. Men who died, required MV, with lymphopenia or LDH values > 597 IU/ml, had significantly lower levels of testosterone compared to those who did not present these conditions.

**Conclusion:** We found higher mortality in males (44.1%) but it was not statistically significant as an independent factor. Testosterone levels <141 ng / dl increase the risk of death from COVID-19 in men by 4x, regardless of age or comorbidities, related to its immunosuppressive and immunomodulatory effects that are lost when serum levels decrease, leading to possible treatment surrogate in this group of patients.

**Keywords:** testosterone, COVID-19

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por la infección por coronavirus SARS-CoV 2, denominada COVID-19, se describió por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, una provincia en China, y el 11 de marzo de 2020 fue declarada pandemia por la OMS, causando emergencia en salud pública tras haber infectado más de 100.000 personas en más de 100 países [1]. En México, el primer caso se reportó el 27 de febrero de 2020, y de acuerdo con los datos emitidos por la Dirección General de Epidemiología, en México la notificación de los casos totales acumulados para este corte de información en marzo de 2021, ascienden a 2,089,281 con una tasa de 1619 casos por cada 100,000 habitantes. Al corte de la 9° semana epidemiológica en México, se han registrado 186,152 defunciones totales por COVID-19 tanto para casos con confirmación como aquellos sospechosos, siendo en hombres la mayor proporción de decesos, alcanzando en nuestro país el 62.8% del total de defunciones [2], con una diferencia muy notoria observada en todos los grupos etarios en función del género, lo cual ha generado la hipótesis de que existen factores dependientes del género implicados tanto en la infección como el curso clínico.

Este patrón dependiente del sexo también se ha observado en otros coronavirus patógenos incluyendo el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-CoV y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)-CoV que tienen similitudes con SARS-CoV2 en cuanto a su presentación clínica, patogenia e inclusive las respuestas inmunológicas, por lo cual se propuso ya con anterioridad que la mayor mortalidad en género masculino pudiera estar mediada por hormonas sexuales [3,4].

La infección por SARS-CoV 2 ha presentado una gran variabilidad en cuanto a su espectro clínico que va desde el cuadro asintomático, el cuadro respiratorio leve a moderado e incluso ocasionar falla multiorgánica [5], es de ahí su gran peculiaridad hasta ahora, dicha variabilidad clínica depende del órgano afectado. Se ha encontrado una estrecha relación entre los receptores ACE2 y el curso de la



infección por SARS-CoV 2 y susceptibilidad con una expresión mayor de los mismos [6].

Con base en la mencionada problemática de género, Meng-Yuan et al [6] demostraron la sobreexpresión de ACE2 en testículos, intestino delgado, tiroides y tejido adiposo, el trabajo de Wang et al [7] analizó la secuencia general de la expresión de scRNA-seq y demostró una gran expresión de ACE2 en la espermatogonia, células de Leydig y Sertoli, por lo que se ha considerado como un probable tejido diana de la infección por SARS-CoV 2 durante la afección multiorgánica, puesto que incrementa la replicación viral y también el estrés oxidativo y por lo tanto daño tisular a nivel testicular con las implicaciones resultantes en la producción hormonal. Dicha posibilidad ha sido demostrada en otras enfermedades donde mostraron afección en el tracto reproductor masculino como fue el virus de Zika, Ébola, virus de Marburg, coxsackie, entre otros, encontrándose en tejido testicular y semen [8,9,10,11].

Se han estudiado las alteraciones hormonales y gonadales con respecto al eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en pacientes de sexo masculino, identificando que pueden ser factores para el mencionado mal pronóstico en hombres en poblaciones europeas y asiáticas, no contamos con reportes en nuestra población mexicana que es fenotípicamente muy diferente a dichas naciones, por lo que planteamos en nuestro estudio tratar de conocer y evaluar las alteraciones hormonales de los pacientes recibidos en nuestra unidad y valorar el impacto de tales determinaciones en la mortalidad por COVID-19.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

- a) Evaluar si las alteraciones en los niveles séricos de hormonas gonadales (testosterona, estradiol, DHEAS, LH, FSH), tienen impacto en la mortalidad de los pacientes con infección confirmada o de sospecha por COVID-19.

### **Objetivos secundarios**

- a) Corroborar lo reportado por la literatura internacional sobre la mortalidad incrementada en pacientes de sexo masculino.
- b) Evaluar si existe relación entre los niveles de hormonas gonadales y la mortalidad en pacientes del sexo masculino.
- c) Identificar si hay relación con los niveles séricos de hormonas gonadales y severidad en la evolución clínica de los pacientes del sexo masculino.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico, por la medición temporal del fenómeno transversal, prospectivo por la recolección de información.

Se incluyeron pacientes adultos consecutivos ( $\geq 18$  años), hombres y mujeres, con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19 mediante ensayos de PCR en muestras de hisopos nasofaríngeos, ingresados al área de aislamiento por COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, del 1º de mayo al 31 de julio del 2020. Se consideraron pacientes que se encontraran dentro de sus primeros cinco días de estancia intrahospitalaria independientemente del servicio por el cual hubiesen ingresado a la unidad.

Se excluyó a pacientes embarazadas, menores de edad, aquellos que por condiciones basales o derivadas del padecimiento no tuvieran capacidad de dar su consentimiento informado o familiar localizable para otorgarlo o que denegasen la firma del consentimiento informado. Se excluyeron también aquellos pacientes con antecedente de tratamiento con glucocorticoides previo al ingreso como parte de tratamiento para patologías de base o como manejo de COVID-19.

Fueron eliminados del estudio pacientes cuyas muestras de sangre no fueron correctamente procesadas en el laboratorio por cuestiones técnicas o administrativas, incluyendo errores en la rotulación de muestras o estado inadecuado de la muestra.

A los pacientes incluidos al estudio se les realizó toma de muestra por punción periférica el día 1 desde la admisión hospitalaria entre las 06:00 y 08:00 horas del día, para análisis bioquímico que incluía biometría hemática, glucosa, lactato deshidrogenasa, así como estudios hormonales que incluyeron testosterona, estradiol, DHEAS, FSH y LH, entre otros solicitados por el servicio tratante. Se registraron por medio de interrogatorio directo o del expediente físico y/o electrónico las características demográficas, comorbilidades, evolución del padecimiento

actual, así como los días de estancia hospitalaria y desenlace de cada paciente documentado como defunción o el egreso hospitalario sin consignar la causa.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital otorgándose el folio R-2020-3501-143. Se obtuvo consentimiento informado para los pacientes participantes.

### **Mediciones hormonales**

Las concentraciones de testosterona, estradiol y dehidroepiandrosterona (DHEAS), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) se determinaron por medio de inmunoanálisis quimioluminiscente de partículas (CMIA) en un ensayo *Alinity i* Abbott ®. Los niveles plasmáticos se consideraron normales dentro del rango de referencia otorgado por el laboratorio de la institución, de acuerdo con los siguientes parámetros de referencia otorgados por el laboratorio:

<u>Testosterona</u>	<u>LH</u>
<i>Mujeres: 20-81 ng/dL</i>	<i>Mujeres 1.10-77 mUI/ml</i>
<i>Hombres 20 a 49 años 145-1600 ng/dL</i>	<i>Hombres 0.08-7.6 mUI/ml.</i>
<i>Hombres &gt;50 años 181-772 ng/dL</i>	<u>FSH</u>
<u>DHEAS</u>	<i>Mujeres 1.12-21 mUI/ml</i>
<i>Mujeres 35-430 µg/dL</i>	<i>Mujeres postmenopáusicas 21.7-153 mUI/ml.</i>
<i>Hombres 80-560 µg/dL</i>	<u>Estradiol</u>
	<i>Mujeres 0-400 pg/mL</i>
	<i>Hombres 0-56 pg/ml.</i>

### **Mortalidad**

La mortalidad intrahospitalaria fue el desenlace primario que se tomó para este estudio, evaluando la posible relación entre los niveles plasmáticos de hormonas gonadales. En los casos de defunciones se tomó la muerte por todas las causas, sin especificar el diagnóstico asentado en el expediente.

## **Análisis estadístico**

Las variables fueron registradas a su ingreso con seguimiento hasta el desenlace de mortalidad o el egreso hospitalario del paciente. Para todos los datos se realizó estadística descriptiva, las variables categóricas fueron codificadas como 1 o 0 para su dicotomización y expresadas en número y porcentaje, aquellas cuantitativas en media o mediana y desviación estándar o rango, según su distribución. Para comparar las variables categóricas usamos  $\chi^2$ . La distribución de las variables fue analizada por test Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cuantitativas con distribución normal usamos T de Student y para las demás U de Mann Whitney. Para el análisis bivariado y multivariado, elegimos un punto de corte para mortalidad, de variables cuantitativas de interés, mediante curvas Receiver Operating Characteristic (ROC), de acuerdo con la mayor sensibilidad (S%) y especificidad (E%) mostrada en el análisis. En el análisis multivariado empleamos análisis de regresión logística binaria, seleccionando las variables que en el análisis bivariado tuvieran una  $p < 0.05$ , y se ajustó con las variables que ha resultados significativas en otros estudios.

Los datos del instrumento recolector se almacenaron en el programa Excel Office 2019 y se procesaron mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 25 para el análisis estadístico y GraphPad Prism versión 9.1.0 para la representación de gráficos.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron 143 pacientes consecutivos que cumplían con los criterios de inclusión mencionados, de los cuales 7 fueron eliminados al no obtenerse resultado de las determinaciones hormonales o no contarse con registro completo, por lo cual se estudiaron 136 pacientes. La distribución de las características fue la que se muestra en la tabla 1, según la cual los factores que mostraron significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$  fueron la edad y comorbilidad por presencia de diabetes.

**Tabla 1. Análisis de características demográficas y epidemiológicas de pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes por COVID-19.**

	Todos n= 136 (100%)	No sobrevivientes n= 60 (42.9%)	Sobrevivientes n=76 (54.3%)	p
<b>Características demográficas</b>				
Hombres	86 (63.2%)	42 (70%)	44 (57.9%)	0.146
Mujeres	50 (36.8%)	18 (30%)	32 (42.1%)	0.146
Edad, años	58 (17-86)	66 (28-86)	51 (17-80)	<b>&lt;0.0001</b>
IMC <sup>δ</sup> kilogramos/m <sup>2</sup>	28.39 ±4.24	28.87 ± 3.89	28.17 ± 4.39	0.546
Sobrepeso	63 (46.3%)	28 (46.7%)	35 (46.1%)	0.943
Obesidad	48 (35.3%)	22 (36.7)	26 (34.2%)	0.766
Tabaquismo	45 (33.1%)	22 (36.7%)	23 (30.3%)	0.431
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes	64 (47.1%)	39 (65%)	25 (32.9%)	<b>&lt;0.0001</b>
Hipertensión arterial sistémica	65 (47.8%)	32 (53.3%)	33 (43.4%)	0.251
Evento cerebrovascular	13 (9.6%)	7 (11.7%)	6 (7.9%)	0.458
Enfermedad renal crónica terminal	22 (16.2%)	8 (13.3%)	14 (18.4%)	0.424
EPOC*	3 (2.2%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0.426

<sup>δ</sup> Índice de masa corporal \*Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Con relación al motivo inicial de este estudio, si bien de forma porcentual se observó una mayor cantidad de pacientes hombres dentro del total de la población estudiada, correspondiente con el 63% del total de pacientes, no se encontró que

existiera significancia estadística en el análisis bivariado con la mortalidad por sexo, contrario a lo que se ha reportado en otras series de casos.

Con respecto al análisis de las mediciones hormonales, se encontró que los niveles de testosterona fueron mayores entre los pacientes que sobrevivieron que en aquellos que fallecieron ( $128.94 \pm 153.06$  vs  $107.96 \pm 99.44$ ,  $p=0.360$ ) sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa entre ellos, del mismo modo con respecto al análisis univariado entre la mortalidad y el resto de valores hormonales medidos, sin significancia entre sobrevivientes y finados, como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Distribución de mediciones hormonales y bioquímicas entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con COVID-19.**

	Todos n= 136 (100%)	No sobrevivientes n= 60 (42.9%)	Sobrevivientes n=76 (54.3%)	p <sup>#</sup>
Testosterona, ng/dl	119.69 ±132.08	107.96 ± 99.44	128.94 ± 153.06	0.360
Cortisol mg/dl	16.62 (±15.27)	19.29 (±17.0)	14.51 (±13.49)	0.070
DHEAS <sup>£</sup> µg/dl	57.04 ±53.67	53.29 ± 60.56	60.0 ± 47.85	0.469
LH <sup>§</sup> , mUI/ml	11.38 ± 16.67	9.62 ± 9.89	12.78 ± 20.46	0.275
FSH <sup>&amp;</sup> , mUI/ml	13.42 ± 18.00	11.15 ± 10.89	15.21 ± 21.97	0.193
Estradiol, pg/ml	41.23 ± 86.15	36.86 ± 26.16	44.68 ± 113.10	0.601
Índice testosterona /cortisol	18.19 (±35.86)	15.34 (±27.30)	20.44 (±41.42)	0.412
Linfocitos, células /ml	877 (139-7711)	769 (276-4414)	1074 (139-7711)	<b>&lt;0.041</b>
DHL <sup>%</sup> , U/L	514.50 (203-17057)	672 (203-17057)	435 (213-1295)	<b>&lt;0.0001</b>

<sup>£</sup>Dehidroepiandrosterona <sup>§</sup>LH: hormona luteinizante. <sup>&</sup>FSH: hormona foliculoestimulante.

<sup>%</sup>DHL: lactato deshidrogenasa. <sup>#</sup> significancia estadística <0.05

Si bien no fue uno de los propósitos propuestos de manera inicial en el estudio, se estudiaron otras variables bioquímicas que fueron medidas en la totalidad de los pacientes como parte de su estudio protocolario durante el internamiento, con seguimiento a los cuatro días y al egreso independientemente del destino hospitalario definido como defunción o alta domiciliaria. Dentro de estos, se encontró concordancia con lo reportado en la literatura en cuanto a los valores del

recuento linfocitario y la DHL, se identificó en el promedio de toda la población estudiada que cursaban con linfopenia, con mayores cifras de linfocitos entre los sobrevivientes y los finados [1074 (139-7711) vs 769 (276-4414)  $p < 0.041$ ] así como un valor incrementado de la deshidrogenasa láctica en todos los pacientes infectados, siendo más elevada entre los pacientes que murieron [435 (213-1295) vs 672 (203-17057)  $p < 0.0001$ ].

Considerando que de forma normal los valores hormonales son distintos entre ambos sexos, se decidió separar al grupo de estudio según esta variable para su análisis uni y bivariado, encontrándose las características descritas en las tablas 3 y 4. Destaca según esta separación del grupo, que de nueva cuenta no hay diferencia para la variable de mortalidad entre hombres y mujeres (48.8% vs 36%,  $p = 0.146$ ), no así con respecto a otras consideraciones en la evolución que presentaron, ya que se observó que la duración de la estancia intrahospitalaria fue mayor en el grupo de los hombres si bien con un día de diferencia en promedio, si arroja significancia estadística. Lo anterior se relaciona igualmente con un puntaje de CALL al ingreso de alto riesgo en un mayor número de hombres, lo cual traduce mayor riesgo de progresión no obstante no reflejado en las variables de ventilación mecánica, que pese a que porcentualmente son mayores en el caso de los pacientes hombres no alcanzan una  $p < 0.005$ .

**Tabla 3. Análisis de características demográficas y epidemiológicas de hombres y mujeres con COVID-19.**

	Todos n= 136 (100%)	Hombres n= 86 (63.2%)	Mujeres n=50 (36.8%)	p
<b>Características demográficas</b>				
Edad, años	56.9 ± 15	57.4 ± 15.07	56.12 ± 15.12	0.638
IMC <sup>δ</sup> kilogramos/m <sup>2</sup>	28.4 ± 4.2	28.3 ± 4.1	28.5 ± 4.6	0.824
Sobrepeso	63 (46.3%)	44 (51.2%)	19 (38%)	0.138
Obesidad	48 (35.3%)	27 (31.4%)	21 (42%)	0.212
Tabaquismo	45 (55.1%)	39 (45.3%)	6 (12%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes	64 (47.1%)	38 (44.2%)	26 (52%)	0.379
Hipertensión arterial sistémica	65 (47.8%)	40 (46.5%)	25 (50%)	0.695



Evento cerebrovascular	13 (9.6%)	9 (10.5%)	4 (8%)	0.637
Enfermedad renal crónica terminal	22 (16.2%)	13 (15.1%)	9 (18%)	0.660
EPOC	3 (2.2%)	3 (3.5%)	0 (0%)	0.182
<b>Evolución clínica</b>				
Defunción	60 (44.1%)	42 (48.8%)	18 (36%)	0.146
Días de estancia intrahospitalaria	7 (1-29)	7 (1-29)	6 (1-15)	<b>0.033</b>
CALL score*, puntos	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	0.475
CALL score alto riesgo	79 (58.1%)	55 (64%)	24(48%)	0.069
CALL score riesgo intermedio	46 (33.8%)	22 (25.6%)	24 (48%)	<b>0.008</b>
CALL score bajo riesgo	11 (8.1%)	9 (10.5%)	2 (4%)	0.182
Ventilación mecánica	48 (35.3%)	33 (38.4%)	15 (30%)	0.325
Retiro de ventilación mecánica*	5 (10.4%)	3 (9.15%)	2 (13%)	0.656
Linfocitos, células /ml <sup>#</sup>	877 (139 - 7711)	783 (180 - 6834)	1098 (139- 7711)	<b>0.011</b>

\* Porcentaje basados en el número de pacientes que requirieron ventilación mecánica

Con respecto de las mediciones de hormonas, es de presuponerse que se presentarán diferencias entre hombres y mujeres y por lo tanto significancia estadística, de modo que de acuerdo con los valores de corte establecidos por el laboratorio, se analizaron a aquellos con testosterona baja siendo que tanto para hombres como mujeres fue la mayoría del total de pacientes quienes tenían esta característica de disminución en dicho analito, sin que existiera disimilitud estadísticamente significativa.

Sobre otros parámetros estudiados, fue el recuento leucocitario el que observó diferencia entre hombres y mujeres [1098 (139-7711) vs 783 (180 - 6834), p=0.011], por un promedio menor entre los pacientes de género masculino, si bien el promedio global del grupo observa linfopenia.

**Tabla 4. Análisis de mediciones hormonales y bioquímicas entre pacientes hombres y mujeres con COVID-19.**

	Todos n= 136 (100%)	Hombres n= 86 (63.2%)	Mujeres n=50 (36.8%)	p
Testosterona, ng/dl	84.2 (0 – 723.4)	141.2 (8.3 – 723.4)	15.6 (0-329.4)	<0.0001

Testosterona baja*	95 (69.9%)	62 (72.1%)	33 (66%)	0.455
Cortisol µg/dl	12.5 (0.2-80)	14.42 (1.1-80)	9.23 (0.2-53.7)	
DHEAS <sup>£</sup> µg/dl	40.8 (1.0 – 367.4)	47.5 (2.8 – 367.4)	29.4 (1-169.3)	0.001
LH <sup>§</sup> , mUI/ml	6.1 (0.1 – 135.3)	4.9 (0.1 – 22.5)	12.6 (0.1-135.3)	<0.0001
FSH <sup>&amp;</sup> , mUI/ml	5.2 (0.1 – 126.1)	3.7 (0.1 – 51.8)	26 (0.1-126.1)	<0.0001
Estradiol, pg/ml	29.2 (3.1 - 1000)	31.1 (12.8 – 174.2)	24 (3.1-1000)	0.002
Linfocitos, células /ml	877 (139 - 7711)	783 (180 - 6834)	1098 (139-7711)	0.011
DHL <sup>%</sup> , U/L	742 ± 1451	850 ± 1804	557 ± 317	0.258

<sup>£</sup>Dehidroepiandrosterona <sup>§</sup>LH: hormona luteinizante. <sup>&</sup>FSH: hormona foliculoestimulante.

<sup>%</sup>DHL: lactato deshidrogenasa.

\*Determinada con base a la edad y rangos de referencia de laboratorio.

Si bien los valores séricos de las hormonas gonadales no fueron estadísticamente significativos, ante el hecho de que se reportaban más hombres infectados y más fallecidos, por lo cual se decidió estudiar este grupo de forma independiente para valorar si existía alguna diferencia en este subgrupo.

Se tomaron los casos de los 86 pacientes varones que para su análisis fueron divididos en sobrevivientes (51.16%) y no sobrevivientes (48.8%). La mediana de edad fue de 60.5 (17–84) años; los no sobrevivientes tuvieron mayor edad que los sobrevivientes (65.5 [39–84] vs 50.5 [17–79],  $p < 0.001$ ). Edad 57 años. No hubo otras diferencias en sus características. En el análisis bivariado, las comorbilidades que se asociaron con mortalidad fueron diabetes ( $p = 0.001$ ) e hipertensión arterial sistémica ( $p = 0.05$ ) mientras que los antecedentes de evento cerebrovascular, enfermedad renal crónica terminal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no tuvieron significancia estadística para su relación con el desenlace de defunción (tabla 5).

**Tabla 5. Análisis de características demográficas y epidemiológicas de hombres sobrevivientes y no sobrevivientes con COVID-19.**

	Todos n= 86 (100%)	No sobrevivientes n= 42 (48.8%)	Sobrevivientes n= 44 (51.16%)	P

<b>Características demográficas</b>				
Edad, años	60.5 (17-84)	65.5 (39-84)	50.5 (17-79)	<0.0001
IMC <sup>s</sup> kilogramos/m <sup>2</sup>	28.33 ± 4.06	28.87 ± 3.89	27.81 ± 4.19	0.22
Tabaquismo	39 (45.3%)	20 (47.6%)	19 (43.2%)	0.67
Sobrepeso	44 (51.2%)	20 (47.6%)	24 (54.5%)	0.52
Obesidad	27 (31.4%)	15 (35.7%)	12 (27.3%)	0.39
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes	38 (44.2%)	26 (61.9%)	12 (27.3%)	0.001
Hipertensión arterial sistémica	40 (46.5%)	24 (57.1%)	16 (36.4%)	0.05
Evento cerebrovascular	9 (10.5%)	5 (11.9%)	4 (9.1%)	0.67
ERC terminal	13 (15.1%)	6 (14.3%)	7 (15.9%)	0.83
EPOC	3 (3.5%)	2 (4.8%)	1 (2.3%)	0.52
<b>Evolución clínica</b>				
Ventilación mecánica	33 (38.4%)	30 (71.4%)	3 (6.8%)	<0.0001
CALL score*, puntos	10 (4-13)	11 (6-13)	9 (4-13)	<0.0001
CALL score riesgo alto	55 (64%)	34 (81%)	21 (47.7%)	0.001
CALL score riesgo intermedio	22 (25.5%)	6 (14.3%)	16 (36.4%)	0.019
CALL score bajo riesgo	9 (10.5%)	2 (1.8%)	7 (15.9%)	0.091

Las media y medianas de los parámetros bioquímicos se muestran en la tabla 6. Los niveles de testosterona fueron menores en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes (156 [15.76-723.37] vs 115.76 [8.31-430.55] ng/dl, p=0.021), al igual que la DHEAS (40.78 [2.8–367.4] vs 67.66 [8.2–210.4] µg/dL, p=0.044) y linfocitos (0.74 [0.28–2.03] vs 0.93 [0.18–6.83] x 10<sup>9</sup>/L, p=0.039). Los pacientes finados tuvieron mayores niveles de LDH en comparación con los sobrevivientes (717 [203–17057] vs 499 [250–1258] UI/L, p=0.010). Los niveles de cortisol, estradiol, LH y FSH no fueron diferentes entre los sobrevivientes y finados (tabla 6).

**Tabla 6. Análisis de mediciones hormonales y bioquímicas entre pacientes hombres sobrevivientes y no sobrevivientes con COVID-19.**

	Todos n= 86 (100%)	No sobrevivientes n= 42 (48.8%)	Sobrevivientes n= 44 (51.16%)	p
Testosterona, ng/dl <sup>#</sup>	141.17 (8.31-723.37)	115.76 (8.31-430.55)	156 (15.76-723.37)	0.021

DHEAS <sup>£#</sup>	47.54 (2.8-367.4)	40.78 (2.8-367.4)	67.66 (8.2-210.4)	0.044
LH <sup>§</sup> , mUI/ml <sup>#</sup>	6.1 ± 4.8	6.7 ± 4.8	5.5 ± 4.9	0.269
FSH <sup>§</sup> , mUI/ml <sup>#</sup>	5.5 ± 6.8	5.7 ± 5.6	5.2 ± 7.9	0.723
Estradiol, pg/ml <sup>#</sup>	37.8 ± 25.4	40.7 ± 27.9	35 ± 22.8	0.296
Linfocitos, células/ml <sup>#</sup>	783 (180-6834)	741 (276-2025)	932 (180-6834)	0.039
DHL <sup>%</sup> , U/L <sup>#</sup>	582 (203-17057)	717 (203-17057)	499 (250-1258)	0.010

En el análisis multivariado, los factores que incrementaron de forma independiente el riesgo relativo (RR) de fallecer por COVID-19 fueron la edad >59 años (RR 3.5 [IC 95% 1.0–11.8], p=0.043), testosterona <141 ng/dL (RR 3.8 [IC 95% 31.72–377.8], p=0.033) linfopenia <1000/μL (RR 3.9 [IC 95% [1.1-13.9], p=0.034) y LDH >597 UI/L (RR 3.9 [IC 95% 1.2–12.9], p=0.026). Los niveles de DHEAS <47.2 μg/dL, diabetes e hipertensión arterial sistémica, tuvieron tendencia a incrementar este RR, pero no alcanzaron la significancia estadística. La obesidad no incrementó el RR de morir por COVID-19 en nuestros pacientes (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis multivariado para mortalidad por COVID-19 en pacientes del sexo masculino.**

	RR* (IC 95%)	p
Edad >57 años	9.3 (2.4-36.1)	0.001
Obesidad	2.1 (0.6-7.5)	0.241
Diabetes	2.7 (0.8-8.7)	0.098
Hipertensión arterial sistémica	1.9 (0.6-6.3)	0.311
Testosterona baja <141 ng/dl	3.8 (1.1–13.1)	0.033
DHEAS < 47.2 μg/dL	2.3 (0.8-7.1)	0.140
Linfopenia <1.0 x10 <sup>9</sup> /μL	3.9 (1.1-13.9)	0.034
DHL > 597 UI/ml	3.9 (1.2–12.9)	0.026

\*RR: Riesgo relativo. <sup>§</sup>Linfopenia: Linfocitos <1000 células/ml. <sup>%</sup>DHL: lactato deshidrogenasa. Análisis estadístico: Regresión logística binaria. Curvas ROC para puntos de corte, con la mayor sensibilidad y especificidad, de variables bioquímicas cuantitativas

Por último, los hombres que fallecieron (p=0.021), que requirieron ventilación mecánica (p=0.025), que presentaban linfopenia (p=0.013) y que tenían LDH >597 UI/L (p=0.034), tuvieron niveles significativamente menores de testosterona en comparación con los que no presentaban estas condiciones. No hubo diferencias

en los niveles de testosterona entre los pacientes que tenían o no comorbilidades, hábito tabáquico o edad mayor o menor de 59 años (tabla 8).

**Tabla 8. Niveles de testosterona de acuerdo con variables de clasificación en pacientes masculinos con COVID-19.**

Condición	Valores de testosterona, ng/dL* n=86 (100%)		
	Grupo con condición	Grupo sin condición	p
Defunción	115.8 (8.3–430.6)	157 (15.8–723.4)	0.021
Edad >59 años <sup>Ω</sup>	183.8 ± 135.6	157.4 ± 138.9	0.375
Ventilación mecánica	130.2 ± 84	197.8 ± 156.7	0.025
Tabaquismo	200.2 ± 161.6	148.3 ± 108.9	0.081
Sobrepeso	181.8 ± 153.7	161.4 ± 117.9	0.493
Obesidad	159.7 ± 131.2	177.4 ± 140.2	0.580
Diabetes	148.7 ± 113.3	190.2 ± 151.8	0.164
Hipertensión	167.5 ± 121.5	175.6 ± 150.4	0.789
Evento cerebrovascular	229.7 ± 193.6	165 ± 128.8	0.182
Enfermedad renal crónica	163.4 ± 83.8	173.3 ± 144.8	0.812
EPOC <sup>†</sup>	206 ± 32.2	170.6 ± 139.2	0.662
Linfopenia <sup>‡</sup>	116.2 (8.3–557.5)	180.6 (48.6–723.4)	0.013
LDH <sup>§</sup> >597 UI/L <sup>Ω</sup>	104.8 (33.4–557.5)	157.8 (8.3–723.4)	0.034

\*Parámetros de referencia de laboratorio. <sup>Ω</sup>Puntos de corte determinados por curvas ROC: Edad > 59 años S71% y E61%, LDH >597 UI/L S64% y E70%. <sup>†</sup>EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. <sup>‡</sup>Linfopenia: Linfocitos <1.0 x 10<sup>9</sup>/L. <sup>§</sup>LDH: lactato deshidrogenasa.

## DISCUSIÓN

Se reporta una serie de casos de 136 pacientes consecutivos, hombres y mujeres que requirieron de hospitalización por el diagnóstico de COVID-19. La mayoría de nuestros pacientes fueron hombres, acorde con lo reportado por estudios realizados en México desde inicios de la pandemia entre pacientes hospitalizados y ambulatorios en quienes se reportó también una mayor mortalidad (1,3), así como en un metaanálisis de 39 estudios observacionales que incluyó 89,238 pacientes de Estados Unidos de América y China en su mayoría, así como otras locaciones orientales, identificando el mismo predominio por el sexo masculino, y si bien no todos los estudios incluyeron la variable de mortalidad, en 11 de ellos se reportan en total 624 defunciones con predominio en hombres (4). El 44.1% de nuestros pacientes fallecieron, concordante con la mayor letalidad reportada en el sexo masculino (1-4). En otros países, como Corea del Sur, se ha reportado una mayor proporción de mujeres infectadas (5-7), sin que esto cambie el predominio de mortalidad en los hombres (5), siendo incluso que pertenecer al sexo femenino fue reportado como un factor protector en el estudio de Mikami *et al* con significancia estadística (HR 0.82 [0.75-0.90],  $p < 0.001$ ) en las pacientes que requirieron hospitalización (7).

Se ha reportado que el sexo masculino es un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19 (6-8); sin embargo, en nuestro estudio no encontramos esta asociación ni incremento del riesgo para mortalidad por COVID-19, pues aunque los porcentajes tanto de los pacientes hospitalizados como de los hombres que fallecieron con relación a sus contrapartes femeninas, fue mayor sin que se alcanzara significancia estadística, concordante con lo reportado en un otras poblaciones (4). Si bien la defunción como desenlace primario estudiado, no reportó diferencia, si observamos que fue mayor el porcentaje de hombres que requirieron ventilación mecánica en comparación con las mujeres lo cual traduce una enfermedad más severa; considerando que los pacientes de este estudio se encontraron en área de hospitalización, esto pudiera coincidir con los reportes que

describen que la mayoría de los pacientes que ingresaron y fallecieron en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) correspondían a hombres (2, 9).

En este grupo de 136 pacientes observamos que la edad mayor a 57 años, diabetes tipo 2, linfopenia y elevación de lactato deshidrogenasa fueron factores de riesgos independientes, con significancia estadística, para mortalidad por COVID-19; similar a lo reportado en otros estudios (Moon, Acharya, Wang, Mikami, Palaiodimos), con la diferencia que en nuestro estudio la edad fue menor a la reportada en países asiáticos pero mayor en comparación con la población Norteamérica, lo cual se observa también en otros países en vías de desarrollo con aumento de la mortalidad entre grupos etarios menores.

Por esta diferencia en la evolución y desenlace de los pacientes según su sexo, diversos estudios se han enfocado en identificar los factores que hacen que los hombres presenten cuadros más severos y/o críticos de COVID-19 y, por lo tanto, tengan mayores tasas de mortalidad. Esto podría explicarse desde factores psicológicos, sociales y biológicos.

No es nuevo el interés de determinar el papel de las hormonas sexuales en la evolución de la severidad y desenlace en los pacientes con COVID-19 y patologías críticas. Con anterioridad, se estudió el perfil hormonal de pacientes en estado crítico tanto en la fase aguda como en aquellos con enfermedad crítica prolongada, Sharshar *et al* (X) estudiaron pacientes críticos hospitalizados en UCI en quienes realizaron mediciones de FSH, LH, estradiol, testosterona, cortisol, DHEAS de forma similar a lo realizado en nuestro estudio, así como de prolactina, DHEA, progesterona, TSH e IGF-1, sin embargo en sus resultados reportaron que únicamente fueron los niveles elevados de cortisol y disminuidos de IGF-1 los que se asociaban con mortalidad incrementada en ambos sexos, así como DHEA y DHEAS bajos pero únicamente en población masculina, el resto de hormonas medidas no parecieron tener una relación con la mortalidad en ninguno de los dos sexos lo cual es consistente con lo que encontramos en nuestros pacientes con la

salvedad de que en nuestro grupo de estudio si hubo relación con respecto a los niveles de testosterona que fue menor en los pacientes que fallecieron.

Dentro de los factores sociales, incluye al tabaquismo el cual es un hábito que predomina en los hombres, lo cual podemos observar en nuestra cohorte. El tabaquismo aumenta la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el pulmón, una enzima que sirve como receptor para la entrada del SARS-CoV-2, lo cual favorece una mayor susceptibilidad para la infección viral; sin embargo, en general, la literatura actual no ha demostrado que el tabaquismo sea un factor predisponente en los hombres ni en ningún subgrupo para mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 (10, 11).

En el aspecto psicológico, se ha reportado que las mujeres cursan con mayor ansiedad que los hombres, la cual podría favorecer una mayor preocupación por temas relacionados con la salud; de esta forma, es posible que las mujeres tengan más en claro la importancia del distanciamiento social y restricción de actividades en el contexto de la pandemia por COVID-19 (12). De igual forma podemos inferir que las mujeres entienden mejor la importancia de acudir a solicitar atención médica en etapas más tempranas de cualquier enfermedad, lo cual podemos observar en nuestra cohorte y lo cual pudiera tener impacto en el desenlace. Sin embargo, al ingresar al hospital no hubo diferencias del puntaje CALL score entre hombres y mujeres y, al estratificarlos, las mujeres clasificaron en igual porcentaje para el grupo de riesgo intermedio y riesgo alto para progresión de la enfermedad, en tanto que los hombres clasificaban en un mayor porcentaje para grupo de riesgo alto, lo cual posiblemente no esté necesariamente relacionado por el tiempo en el cual acuden al hospital, sino más bien por la presentación per se más agresiva de la COVID-19 en los hombres.

Por otro lado, con relación a los factores biológicos se piensa que la mayor gravedad y mortalidad en los hombres con COVID-19 obedece a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas en ellos como diabetes, hipertensión, enfermedad



cardiovascular, obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6, 13-15). Sin embargo, en nuestra cohorte se observó que la obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica fueron más frecuentes en las mujeres; en tanto que el sobrepeso, la enfermedad cerebrovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron más frecuente en hombres, pero al final no hubo diferencia significativa entre la prevalencia de las enfermedades al considerar el sexo de los pacientes.

Derivado de lo anterior, de por qué un mayor porcentaje de pacientes afectados son hombres y por qué estos presentan formas más graves de la enfermedad, se ha pensado que los andrógenos juegan un papel crucial en la evolución y desenlace de la COVID-19, en especial la testosterona (16).

### ***Edad, comorbilidades y mortalidad en pacientes varones con COVID-19***

Reportamos una cohorte de 86 pacientes varones consecutivos que requirieron hospitalización por COVID-19. Con respecto a estudios que incluyeron sólo hombres, la edad de nuestros de pacientes fue similar a la reportada en dos estudios italianos [12, 13], pero mayor a la reportada en población china, norteamericana y turca [7, 14-16]. La hipertensión, diabetes y obesidad, fueron las comorbilidades más frecuentes, acorde a lo reportado en la literatura nacional e internacional [15, 17-20].

El 48.8% de nuestros pacientes fallecieron, porcentaje mucho mayor a lo reportado por Rastrelli G et al (6%) y Salonia A et al (8%) [12, 13]. Acorde a la literatura, los pacientes que fallecieron tuvieron mayor edad y mayores niveles de LDH en comparación con los SV [18-22]. La edad >59 años y LDH >597 UI/L fueron factores de riesgo independientes que incrementaron el RR de fallecer por COVID-19. La comorbilidad que se asoció a muerte fue la diabetes, concordante con lo reportado en la literatura [18-22]. Todos los pacientes que fallecieron requirieron VM, si bien nuestros pacientes estaban en un área de hospitalización, esto pudiera coincidir con

los reportes que describen que la mayoría de los pacientes que ingresan y fallecen en una unidad de cuidados intensivos (UCI) son hombres [23, 24].

### ***Testosterona y mortalidad en pacientes varones con COVID-19.***

Debido a que no sólo la presencia de comorbilidades explica la mayor gravedad y letalidad de la COVID-19 en los hombres, se ha prestado especial atención a los factores hormonales [17-19, 23, 25, 26]. La testosterona juega un papel crucial en la evolución y desenlace de la COVID-19 en hombres, ya que no sólo tiene funciones metabólicas y cardiovasculares, sino también funciones inmunitarias [27, 28].

La presencia de niveles significativamente más bajos de TT en los hombres con COVID-19, en comparación con controles sanos, ha sido demostrada por Salonia et al, Ma et al y Kadihasanoglu M et al, estos últimos autores incluyeron además pacientes con infección de vías respiratorias bajas no debida a COVID-19 encontrando el mismo resultado [7, 13, 14].

Kadihasanoglu M et al reportaron que 74.2% de sus pacientes con COVID-19 tenían TT baja (<10.4 nmol/L), un porcentaje mayor en comparación al nuestro (48.8%) debido a que nosotros empleamos un punto de corte más bajo para definir niveles de TT bajos [7].

Rastrelli et al reportaron, en una cohorte más pequeña (n=31), que niveles de TT <5 nmol/L incrementaban de 10 a 15 veces más el riesgo de ingreso a la UCI y/o de mortalidad. Su punto de corte de TT fue muy similar al nuestro, aunque nuestro RR para mortalidad fue marcadamente menor. Sus pacientes con SARS tuvieron significativamente menores niveles de TT en comparación con los que no tuvieron SARS, lo cual está en concordancia con lo observado en nuestros pacientes con VM, que fueron intubados SARS [12].

La mediana de TT reportada por Salonia (2.5 [1.0–4.7] nmol/L) fue más baja que la nuestra; y sus pacientes que requirieron VM (1.0 [0.5–1.7] nmol/L) o que fallecieron (0.7 [0.3–2.3] nmol/L) tuvieron significativamente niveles más bajos de TT en

comparación con los que no, lo mismo fue observado en nuestra cohorte pero los valores para cada una de estas condiciones fue mayor. El mayor tamaño de muestra (n=286) de los autores posiblemente explique por qué nuestras cifras de TT hayan sido mayores [13]. Por otro lado, las medianas de TT de pacientes COVID-19 reportadas por Ma L et al (13.76 [10.82-19.69] nmol/L) y Kadihasanoglu M et al (6.43 [IQR 6.21] nmol/L) fueron mayores a la nuestra, lo cual puede deberse a que los autores incluyeron pacientes con enfermedad moderada, en el caso de Ma et al, y pacientes con pacientes con enfermedad leve, moderada y severa, en el caso de Kadihasanoglu M et al; en tanto que, en nuestra cohorte, sólo fueron casos severos y críticos [7, 14]. Ma L et al asociaron negativamente los niveles de TT con la severidad de la enfermedad de forma indirecta a través del índice T:LH [14]. Kadihasanoglu M et al reportaron una correlación negativa significativa entre los niveles de TT y el tiempo de hospitalización y una correlación positiva significativa con la saturación sanguínea de oxígeno, ambas situaciones relacionadas con progresión de la enfermedad a formas más graves de la COVID-19 [7].

Schroeder M et al encontró que 68.6% de los varones con COVID-19 en UCI presentaban niveles bajos de TT y, al ser pacientes severos y críticos (73% con VM) como los nuestros, entre sus valores para definir TT baja (5–8.68 nmol/L) se encuentra nuestro valor que define de TT baja. Schroeder M et al encontraron que los niveles de TT se correlacionaron negativamente con IL-2 e IFN- $\gamma$ , lo que traducía pérdida del efecto inmunosupresor de la testosterona frente a infecciones [29].

En pacientes ambulatorios (n=44), Okcelik reportó que los pacientes que desarrollaban neumonía por COVID-19 presentaban niveles significativamente más bajos de TT que los que no la desarrollaban. El promedio de TT ( $9.04 \pm 5.37$  nmol/L) que el autor reporta es menor a la nuestra debido a la menor gravedad de sus pacientes [16].

En concordancia con Rastrelli et al, Salonia et al y Schoroeder et al, observamos que los que fallecieron y los que requirieron VM tuvieron menores niveles de TT en comparación con los que no presentaban estas condiciones [12, 13, 29]. Similar a

Rastrelli et al, no encontramos que los niveles de TT se asociaran con la edad o con la obesidad [12], adicionalmente nosotros observamos que tampoco se asociaran a comorbilidades o tabaquismo. Por lo tanto, en nuestra cohorte, los niveles bajos de TT no podrían explicarse por un estado de hipogonadismo asociado a la edad, enfermedades crónicas o tabaquismo; por lo que pensamos que los niveles bajos de TT son debidos a un daño testicular agudo producido por el SARS-CoV-2, específicamente de las células de Leydig, lo cual también ha sido propuesto por otros autores [14, 16].

A diferencia de los estudios previamente citados [7, 13, 14, 16, 29], y con excepción Rastrelli et al [12], establecemos un punto de corte de niveles de TT (<4.89 nmol/L) por debajo del cual se incrementa significativamente, y de forma independiente, en casi cuatro veces el RR de mortalidad por COVID-19 en los varones.

### ***DHEAS, LH y FSH en pacientes varones con COVID-19***

Schroeder M et al, encontró que 48.6% de sus pacientes varones con COVID-19 tuvieron niveles bajos de dihidrotestosterona [29]. En nuestro caso medimos DHEAS y un porcentaje similar la tuvo baja. La disminución de la DHEAS pudiera influir en los niveles de TT, sobre todo en los NSv; sin embargo, su impacto podría ser mínimo considerando que la mayor parte de testosterona se produce a nivel gonadal. Realizamos esta analogía debido a que ambos andrógenos son producidos en la corteza suprarrenal y sus valores bajos reflejan la disfunción que sufren las glándulas suprarrenales durante la COVID-19 [6].

Con relación a la LH y FSH, estas estuvieron dentro de los PRL y no hubo diferencias entre los SV y NSv. Nuestros valores de LH fueron mayores a lo reportado por Salonia et, Ma L et al, Kadihasanoglu M et al y Okcelik S [7, 13, 14, 16], esto puede se puede explicar porque hay un mayor intento de compensación, por el hipotálamo o hipófisis, ante niveles más bajos de TT en nuestros pacientes severos y críticos.

Los valores de FSH de nuestra cohorte fueron mayores a los reportado por Ma L et al y Okcelik S, pero menores a lo reportado por Salonia et y Kadihasanoglu M et al

[7, 13, 14, 16]. Una observación importante hecha por Ma L et al fue que no encontraron diferencias en los niveles de FSH entre sus pacientes COVID-19 y controles sanos, esto debido a que la FSH no se ve alterada ya que esta es suprimida principalmente por la inhibina B secretada por las células de Sertoli, las cuales se ven menos perturbadas que las células de Leydig en la COVID-19 [14]. Okcelik S de igual forma considera que los niveles de FSH entre sus grupos no difieren debido al tiempo que debe de transcurrir para que ocurran cambios en la espermatogénesis [16]. Por nuestra parte, concordamos con los autores ya que nuestros promedios de FSH están dentro de los PRL lo que traduce una menor afeción de las células de Sertoli en la COVID-19.

Al igual que Salonia et al [13], la mayoría de los pacientes presentaban hipogonadismo secundario; muy diferente a lo que normalmente podríamos esperar, es decir, un comportamiento de hipogonadismo primario o hipogonadismo compensado. Esto puede deberse a que no hay una respuesta adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en la COVID-19, no está claro si esto es debido a un efecto directo del virus sobre el hipotálamo o la glándula pituitaria, o si es secundario a una respuesta humoral y liberación de citocinas inhibitoras [6].

### ***Linfocitos y mortalidad en pacientes varones con COVID-19***

Nuestra mediana de linfocitos fue similar a la de Rastrelli et al ( $0.7 [0.5-0.9] \times 10^9/L$ ) y menor a la de Ma et al ( $1.88 (0.22-3.77) \times 10^9/L$ ), Kadihasanoglu M et al ( $1.4 (IQR 0.83) \times 10^9/L$ ) y de Salonia et al ( $1.0 (0.7-1.4) \times 10^9/L$ ) [7, 12-14] debido a los diferentes grados de enfermedad que incluyen los autores en sus cohortes. De igual forma a los reportado por Rastrelli et al y Salonia et al, encontramos que el conteo de linfocitos fue menor en los NSv. Rastrelli et al observaron que los niveles de TT tenían una correlación positiva con el conteo de linfocitos; en nuestro caso, al igual que Kadihasanoglu M et al, no pudimos observamos esta correlación [7, 12, 13], pero si observamos que los pacientes con linfopenia tenían menores niveles de TT y que existía un coeficiente de correlación positiva baja entre linfopenia y TT baja. Adicionalmente, encontramos que la linfopenia se asoció significativamente a

mortalidad y tuvo tendencia a incrementar este riesgo en los varones con COVID-19.

### ***Testosterona en las comorbilidades, inmunidad y COVID-19***

La testosterona es el principal andrógeno, 95% se produce a nivel gonadal, por las células de Leydig estimuladas por la LH, y en menos proporción a partir de la dehidroepiandrosterona, está última producida en glándulas suprarrenales a partir del colesterol por diversas vías enzimáticas [30]. Normalmente, la testosterona disminuye del 0.4-2% por año a partir de los 30 años llevando a un estado de hipogonadismo en edades avanzadas conocido como hipogonadismo de inicio tardío. En el hipogonadismo de inicio tardío, la disminución de testosterona no sólo se asocia con pérdida de la libido, disfunción eréctil y pérdida de masa muscular y ósea, sino también con una mayor probabilidad de síndrome metabólico, obesidad, diabetes, apnea obstructiva del sueño y enfermedad cardiovascular [24, 31, 32], todas ellas con altas prevalencias en los pacientes con COVID-19 [19, 21, 23, 25, 26, 33, 34].

En la COVID-19 existen dos posibles mecanismos por los cuales los andrógenos pueden influir en los resultados clínicos. El primer mecanismo está relacionado con la expresión de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y el segundo mecanismo con la modulación inmunitaria impulsada por andrógenos [35].

El SARS-CoV-2 requiere dos proteínas celulares del huésped: la ACE2 y la TMPRSS2 [36]. El SARS-CoV-2 ingresa a la célula huésped a través de la unión de su proteína pico a la ACE2, la cual se expresa en niveles extremadamente altos en células de Leydig, células de Sertoli, tejidos de conductos seminíferos y espermatogonias, siendo el aparato reproductor masculino una puerta para la diseminación sistémica del SARS-CoV-2 [4, 5, 24, 36-38]. La TMPRSS2 escinde el antígeno pico del SARS-CoV-2 al nivel de los sitios S1/S2 y S2 y esto es crucial para permitir la fusión viral con la membrana celular del hospedador. La expresión del gen TMPRSS2 se ve reforzada por los andrógenos, por lo que su expresión es

mayor en hombres por lo que se favorece una mayor entrada viral que correlaciona con la gravedad de la enfermedad [37].

En humanos y animales, la testosterona es un inmunomodulador capaz de alterar el número, la función y la diferenciación de la mayoría de las poblaciones de células inmunes [39]. A través del receptor de andrógenos (RA), expresado en las células inmunes como macrófagos, neutrófilos y LT, la testosterona ejerce sus efectos en el sistema inmunitario, promoviendo la expresión de mediadores antiinflamatorios y protegiendo así contra una variedad de enfermedades mediadas por inflamación [39-41]. La testosterona también ejerce su efecto inmunosupresor al inhibir la vía proinflamatoria del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B), con lo cual reduce los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  [41]. 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, incluyendo la COVID-19. Estudios previos han demostrado que al suprimir la testosterona suprime la vía JAK-STAT1 inducida por lipopolisacáridos y con ello inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 [42, 43].

Es así que, la disminución de testosterona conlleva la pérdida de su efecto inmunosupresor al favorecerse la formación de citocinas inflamatorias (principalmente IL-6), afecta la diferenciación de células inmunes con disminución del número de los LT reguladores, reducción de la expresión del IFN- $\gamma$  inducido en los LT CD8+ (que en fases iniciales de la infección es esencial para disminuir la replicación viral), supresión de proliferación de las células NK y, finalmente, pérdida de la inhibición de las vías JAK-STAT [39, 42-45], todo ello favoreciendo un intenso estado inflamatorio y una respuesta inmune deficiente ante la infección por SARS-CoV-2, que no sólo produce daño a nivel pulmonar sino a otros sistemas. La linfopenia también se ve favorecida por la probable apoptosis de linfocitos inducida directamente por el SARS-CoV-2, con disminución de los LT CD8+, de las células B y las células Natural Killer (NK) [37].

Pozzilli y Lenzi han planteado que bajos niveles de testosterona en el curso clínico de la infección por SARS CoV-2, pueden causar reducción de la fuerza muscular, incluyendo la de los músculos respiratorios, mientras que los niveles normales de testosterona muestran un efecto protector en los eventos respiratorios severos [31]. Los efectos benéficos de la testosterona en los músculos respiratorios también han sido planteados por otros autores [46, 47].

El rol de la testosterona como hormona antiinflamatoria se refleja en el estudio de Rambhatla A et al. Los autores compararon dos grupos de pacientes varones con COVID-19 en donde uno de los grupos contaba con terapia de remplazo con testosterona (TRT), encontraron que las tasas de tromboembolia y muerte fueron similares en ambos grupos. A pesar de tener una tasa más alta de comorbilidades basales, hubo tasas más bajas de ingreso en la UCI y necesidad de VM en el grupo de TRT, pero sin significancia estadística [15].

En animales, Vom Steeg et al administraron testosterona en ratones machos de edad avanzada infectados por virus de la influenza A, y observaron mejoría en la supervivencia posterior a la infección; en tanto que en ratones machos jóvenes redujo la síntesis de citocinas inflamatorias (IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ ), incrementó a las antiinflamatorias (IL-10) y disminuyó la actividad linfocitos Th1, por lo que plantearon la hipótesis de que la testosterona mitiga la inflamación y mejora los resultados ante la infección por influenza [48]. En otro estudio, Ho CH et al administraron testosterona en cultivos de células prostáticas y observaron reducción de la inflamación, al inhibir la vía de señalización JAK/STAT1 y JAK/STAT3, en infecciones por E. coli uropatogénica atenuando así la severidad de la prostatitis [43].

Nuestro estudio tiene limitaciones como el tamaño de la muestra, que los pacientes no contaran con una medición de testosterona previa ni posterior a la COVID-19, y que no se consideró el tiempo de evolución de las enfermedades crónicas para su asociación con niveles bajos de TT. Por lo tanto, se requieren estudios con un mayor tamaño de muestra y control de estas variables que ayuden a definir si la testosterona baja es una consecuencia de la COVID-19 o es un factor preexistente



permisivo para la misma; sin embargo, nuestros datos nos orientan a que los niveles bajos de testosterona son debidos al daño agudo inducido por el virus a nivel testicular. El conocimiento de los efectos de la testosterona sobre el sistema inmune, dan la pauta para intentar tratamientos de sustitución con testosterona en varones con COVID-19 severa o crítica y con niveles bajos de TT en un intento de disminuir la letalidad en este grupo de pacientes.

Entre las fortalezas del presente estudio, reafirma el valor pronóstico de la testosterona en la COVID-19 y es el primero en Latinoamérica, hasta donde tenemos conocimiento, en establecer un punto de corte de testosterona por debajo del cual se incrementa el RR de muerte por COVID-19.

## CONCLUSIÓN

Los niveles de testosterona  $<141$  ng/dL incrementan en casi cuatro veces el riesgo de muerte por COVID-19 en los varones, independientemente de la edad o presencia de comorbilidades. La testosterona tiene efectos inmunosupresores e inmunomoduladores, que controlan la inflamación nociva y favorecen la diferenciación de células inmunes, respectivamente; que se pierden al disminuir los niveles séricos de esta. Aunque se ha reportado que niveles bajos de testosterona se relacionan con una mayor edad o con enfermedades crónicas, como diabetes, hipertensión y obesidad, nosotros no encontramos esa asociación en nuestra cohorte. Con base a lo anterior, consideramos la posibilidad de que la disminución sérica de testosterona en la COVID-19 ocurre de forma aguda al ser las células de Leydig una célula diana del SARS-CoV-2. La pérdida de los efectos inmunológicos de la testosterona también se ve reflejado en la disminución de la cuenta total de linfocitos. Adicionalmente, encontramos que la edad  $>59$  años y LDH  $>597$  UI/mL incrementan, significativa e independientemente, casi cuatro veces el riesgo de morir por COVID-19 en los varones.

## REFERENCIAS

1. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lmópez JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8).
2. Espinosa OA, Zanetti ADS, Antunes EF, Longhi FG, Matos TA, Battaglini PF. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e43.
3. Moon SS, Lee K, Park J, Yun S, Lee YS, Lee DS. Clinical Characteristics and Mortality Predictors of COVID-19 Patients Hospitalized at Nationally-Designated Treatment Hospitals. *J Korean Med Sci.* 2020;35(36):e328.
4. Acharya D, Lee K, Lee DS, Lee YS, Moon SS. Mortality Rate and Predictors of Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients with Diabetes. *Healthcare (Basel).* 2020;8(3).
5. Choi JY. COVID-19 in South Korea. *Postgrad Med J.* 2020;96(1137):399-402.
6. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):188.
7. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2021;36(1):17-26.
8. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262.
9. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology.* 2021;9(1):65-72.
10. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e20.
11. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *MedRxiv.* 2020.

12. Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguère T. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Prog Urol.* 2020;30(10):484-7.
13. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018.
14. Schroeder M, Tuku B, Jarczak 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.
15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology.* 2020;109(5):531-8.
16. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine.* 2021;71(1):3-8.
17. Sharifi N, Ryan CJ. Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(6):E1-e3.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
19. 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.
20. Kalra S, Bhattacharya S, Kalhan A. Testosterone in COVID-19 - Foe, Friend or Fatal Victim? *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):88-91.
21. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294.
22. 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.
23. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132.

24. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472-7.
25. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020;9(4).
26. Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Front Immunol.* 2012;3:152.
27. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014;383(9924):1250-63.
28. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-38.
29. 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).
30. 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.
31. Satarker S, Tom AA, Shaji RA, Alosious A, Luvis M, Nampoothiri M. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. *Postgrad Med.* 2020:1-19.
32. Ho CH, Fan CK, Yu HJ, Wu CC, Chen KC, Liu SP, et al. Testosterone suppresses uropathogenic *Escherichia coli* invasion and colonization within prostate cells and inhibits inflammatory responses through JAK/STAT-1 signaling pathway. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180244.
33. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology.* 2020;8(6):1506-11.
34. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252.
35. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(2):112-7.

36. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*. 2021;53(1):e13909.
37. 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.
38. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract*. 2021;27(2):83-9.
39. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
40. 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.
41. Gadotti AC, de Castro Deus M, Telles JP, Wind R, Goes M, Garcia Charello Ossoski R, et al. IFN- $\gamma$  is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res*. 2020;289:198171.
42. 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.
43. 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.
44. Vom Steeg LG, Attreed SE, Zirkin B, Klein SL. Testosterone treatment of aged male mice improves some but not all aspects of age-associated increases in influenza severity. *Cell Immunol*. 2019;345:103988.
45. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*. 2021.

46. Rambhatla A, Bronkema CJ, Corsi N, Keeley J, Sood A, Affas Z, et al. COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy. *J Sex Med.* 2021;18(1):215-8.
47. Leimgruber C, Quintar AA, García LN, Petiti JP, De Paul AL, Maldonado CA. Testosterone abrogates TLR4 activation in prostate smooth muscle cells contributing to the preservation of a differentiated phenotype. *J Cell Physiol.* 2013;228(7):1551-60.

## **ANEXOS**

Hoja de recolección de datos

Carta de consentimiento informado





HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Clave protocolo:

--

**Título del proyecto:** "Alteraciones de hormonas gonadales como factor predictor de mortalidad por género en pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19".

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 INICIAL:**

T/A:	FR:	Temp:	Talla:	SAPS-II
FC:	SatO2:	Peso:	IMC:	BRESCIA
Intubación: (Sí) (No)		Parámetros:		

**Bioquímica general:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Hora:** \_\_\_\_:\_\_\_\_

Hb:	Hto:	Leu:	Neu:	Linf:	Plt:	Glu:	Cr:	Urea:	BT:
AST:	ALT:	DHL:	CK:	TP:	TTP:	INR:	DD:	PCR:	Ferritina:
<b>Gasometría arterial:</b>			pH:	pCO <sub>2</sub> :	HCO <sub>3</sub> :	PaO <sub>2</sub> :	FiO <sub>2</sub> :	Pa/Fi:	
<b>Prueba RT-PCR SARS-CoV2</b>			Folio:			Resultado:			

**Hormonales:**

Testosterona:	DHEAS:	FSH:
Estradiol:	Cortisol:	LH:

**Estudio de imagen:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Hora:** \_\_\_\_:\_\_\_\_ **CORADS:** \_\_\_\_\_

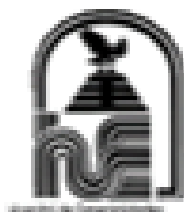
**EVALUACIÓN SUBSECUENTE**

T/A:	FR:	Temp:	Talla:	SAPS-II
FC:	SatO2:	Peso:	IMC:	BRESCIA
Intubación: (Sí) (No)		Parámetros:		

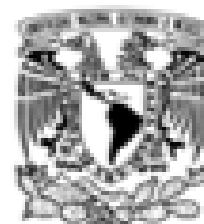
**Bioquímica general:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Hora:** \_\_\_\_:\_\_\_\_

Hb:	Hto:	Leu:	Neu:	Linf:	Plt:	Glu:	Cr:	Urea:	BT:
AST:	ALT:	DHL:	CK:	TP:	TTP:	INR:	DD:	PCR:	Ferritina:
<b>Gasometría arterial:</b>			pH:	pCO <sub>2</sub> :	HCO <sub>3</sub> :	PaO <sub>2</sub> :	FiO <sub>2</sub> :	Pa/Fi:	

## CARTA DE 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:	<b>Alteraciones de hormonas gonadales como factor predictor de mortalidad por género en pacientes con diagnóstico confirmado o de sospecha de COVID-19</b>
Patrocinador	No aplica.
Lugar y fecha:	UNAE Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza. Junio 2020.
Número de registro:	Pendiente.
Justificación y objetivo del estudio:	Usted es paciente sospechoso o confirmado con infección por SARS-COV2, enfermedad emergente de la cual se desconocen aún muchos factores de riesgo y pronóstico de la enfermedad, por <u>tanto</u> se requieren hacer estudios adicionales para identificar a otros pacientes en riesgo así como definir quienes de los diagnosticados se encuentran en mayor riesgo de desarrollar una evolución más agresiva y un desenlace adverso.
Procedimientos	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Se realizará toma de sangre por punción venosa en una determinación con ayuno de 8 horas mínimo.</li><li>2) Se realizarán preguntas complementarias a la información del expediente clínico.</li></ol>
Posibles riesgos y molestias:	Dolor leve o moretón en el sitio de punción.
Posibles beneficios de participar en el estudio:	Se le hará una evaluación del perfil hormonal sérico, en caso de encontrarse anomalías significativas se asentará en su expediente médico y se informará de forma pertinente a usted o familiar <u>responsable</u> así como los médicos responsables de su atención.
Información de resultados:	Dra. Emily Itzel Pecero García, correo electrónico <a href="mailto:eipecerog92@gmail.com">eipecerog92@gmail.com</a>
Participación o retiro:	Usted puede dejar de participar en cualquier momento, tanto al suscribirse a este protocolo como antes de la toma de muestras o recolección de datos, sin que ello afecte su atención médica en modo alguno.

**Privacidad y confidencialidad:** La información personal será totalmente confidencial, solo estará disponible para los investigadores responsables del proyecto. Los resultados de su estudio le serán entregados en su nota de egreso y se contará con ellos en su expediente médico. Se manejará la base de datos solo con números de folio, de tal manera que su información no será identificada por su nombre o número de expediente. Los datos generales serán resguardados por el responsable de la investigación.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

**Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes:** No aplica.

**Beneficios al término del estudio:** Los mismos que lo mencionado previamente. Adicionalmente este estudio permitirá detectar alteraciones hormonales en los pacientes con COVID-19, en busca de una mejor comprensión de la enfermedad lo que permitirá mejoría posterior en el diagnóstico y manejo de los pacientes portadores, como es su caso.

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

**Investigador Responsable:** Dra. Ana Lilia Peralta Amaro. Correo: [ranitaper22@hotmail.com](mailto:ranitaper22@hotmail.com)

**Colaboradores:** Dr. Luis Alonso Coria Moctezuma. Correo [luis.coria@imss.gob.mx](mailto:luis.coria@imss.gob.mx)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CLES del IMSS: Seris y Zaachila S/N Colonia La Raza. México, D.F., CP 02990. Teléfono (55) 57 245900 extensión 23008, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-005-013