



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**El vínculo entre la hormona testosterona y
el SARS-CoV-2: una revisión sistemática**

**The link between the hormone testosterone
and the SARS-CoV-2: a systematic review**

Alumno:

Rhennan Hernandes Alves

Rhennan.hernandesalves@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Dr. Marcelo Adrian Estrin

MarceloAdrian.Estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

El vínculo entre la hormona testosterona y el SARS-CoV-2: una revisión sistemática

The link between the hormone testosterone and the SARS-CoV-2: a systematic review

Autores: Hernandes Alves R, Estrin Marcelo A.

Resumen

Introducción: Con la intención de analizar los efectos de la hormona testosterona en el sistema inmunológico frente a una infección aguda por el SARS-CoV-2, esa revisión sistemática busca abordar cuales son las áreas y células afectadas por el virus y como es su respuesta según los niveles séricos disponibles de testosterona en el hombre, llevando en consideración que la población más afectada por el COVID-19 son las personas del sexo masculino y que también hay un gran registro global hipogonadismo masculino. Por tal razón, buscamos encontrar la semejanza entre esos elementos a fin de aumentar el conocimiento del virus causador de una gran pandemia y posiblemente identificar la hormona como un factor de riesgo pudiendo ser marcadora de gravedad clínica, aumentando la morbilidad en estos pacientes. El objetivo de esa revisión es evaluar en base a los artículos seleccionados la interacción de los niveles de la hormona testosterona en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, exponiéndolo como un marcador de gravedad. **Material y métodos:** Fue utilizada la base de datos de artículos publicados previamente en PubMed, los cuales, tras un análisis extensivo de los títulos y abstracts así como de full texts relevantes, se pudo obtener las bibliografías de mayor relevancia que engloban y relacionan los distintos niveles de la hormona testosterona y sus respectivas acciones que la convierten en un posible factor de riesgo y marcador de gravedad clínica en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 al actuar y cumplir funciones en el sistema inmunitario. **Resultados:** Fue posible analizar toda la función inmunológica cumplida y desempeñada por la hormona testosterona en la fisiopatogenia del COVID-19 e identificar que, a pesar de la hormona contribuir con factores que juegan en contra la buena evolución clínica, los bajos niveles de testosterona pueden contribuir para el empeoramiento del pronóstico del paciente, así como influir en su morbilidad. **Conclusión:** Considerar los bajos niveles séricos de testosterona como factor de riesgo, así como un marcador de gravedad clínica en curso de la infección podría ser útil para predecir y disminuir la morbilidad en los pacientes del sexo masculino infectados con COVID-19.

Palabras Clave: Testosterone; SARS-CoV-2; mortality; prognosis; hypogonadism.

Abstract

Background: With the intention of analyzing the effects of the hormone testosterone on the immune system against an acute infection by SARS-CoV-2, this systematic review seeks to address which are the areas and cells affected by the virus and how is its response according to the available serum levels of testosterone in men, taking into account that the population most affected by COVID-19 is males and that there is also a large global registry of male hypogonadism. For this reason, we seek to find the similarity between these elements in order to increase knowledge of the virus causing a major pandemic and possibly identify the hormone as a risk factor that can be a marker of clinical severity, increasing morbidity and mortality in these patients. The objective of this review is to evaluate, based on the selected articles, the interaction of the levels of the hormone testosterone in patients infected with SARS-CoV-2, exposing it as a marker of severity. **Material and methods:** The database of articles previously published in PubMed was used, which, after an extensive analysis of the titles and abstracts as well as relevant full texts, it was possible to obtain the most relevant bibliographies that encompass and relate the different levels of the hormone testosterone and its respective actions that make it a possible risk factor and marker of clinical severity in patients infected with SARS-CoV-2 by acting and fulfilling functions in the immune system. **Results:** It was possible to analyze the entire immune function fulfilled and performed by the hormone testosterone in the pathophysiology of COVID-19 and to identify that, despite the hormone contributing with factors that work against good clinical evolution, low levels of testosterone can contribute to the worsening of the patient's prognosis, as well as influencing their morbidity and mortality. **Conclusion:** Considering low serum testosterone levels as a risk factor, as well as a marker of ongoing clinical severity of the infection, could be useful to predict and reduce morbidity and mortality in male patients infected with COVID-19.

Keywords: Testosterone; SARS-CoV-2; mortality; prognosis; hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

Un brote de casos de neumonía de etiología desconocida empezó a preocupar Wuhan, una provincia de Hubei en China, en diciembre de 2019. Más tarde, se pudo comprobar que el origen de estas neumonías era el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), también identificado actualmente como coronavirus-2019 o COVID-19. La velocidad de propagación del virus es espantosa y con solamente 3 meses, en marzo de 2020, la enfermedad fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia mundial.(1)

Generalmente la infección por el COVID-19 tiene buena evolución y los principales síntomas que abarcan estos pacientes suelen ser de menor gravedad como: fiebre, tos, disnea, taquipnea, debilidad-fatiga, cefalea, mialgia, odinofagia, síntomas gastrointestinales y anosmia.(1)

A pesar de eso, los trastornos sistémicos desencadenados por el virus al ingresar a la célula de distintos órganos que expresan en su membrana la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), activan la vía del factor nuclear κB (NF- κB), produciendo un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, que pueden llevar a una mala evolución e incluso a la muerte del paciente en los casos más graves.(2)

Las afectaciones extrapulmonares incluyen: los riñones, el corazón, el sistema nervioso, el páncreas y los testículos.(1) Sin embargo, el principal sistema afectado por la tormenta de citoquinas y que representa mayor gravedad clínica es el sistema respiratorio, pudiendo desarrollar una lesión pulmonar aguda (ALI) y un síndrome del estrés respiratorio agudo (SDRA).(2)

Varios son los factores que suman y juegan con el pronóstico de la enfermedad: el sexo, factores sociales, diferencias genéticas, inmunológicas, hormonales, hábitos de estilo de vida (tabaquismo y consumo de alcohol), etc. Al analizar los factores de riesgo a través de estudios publicados posteriormente al brote de COVID-19, se evidencia la relación entre la mortalidad y el sexo, siendo que la manifestación más grave y mortal de la enfermedad se aplica principalmente al sexo masculino.(1)

Se ha planteado que las hormonas sexuales, en especial la hormona testosterona, ejecuta un papel determinante en la progresión de la enfermedad, y por tal razón fue elegida para ser estudiada en profundidad con el objetivo de identificar las diferencias relacionadas al sexo y a las consecuencias clínicas de la infección por COVID-19.(3)

Los niveles séricos de testosterona total (TT) disminuyen a expensas del envejecimiento y también en presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión, la enfermedad de las arterias coronarias y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que son muy comunes en los pacientes con COVID-19.(4)

Se estima un total de 15-20% de hipogonadismo a nivel mundial entre hombres de mediana edad y ancianos. El hipogonadismo es definido por la American Urological Association (AUA) con un valor de corte del nivel sérico de

TT < 300 ng/dL.(1) Esa deficiencia de testosterona está relacionada con el aumento significativo de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) que tienen un papel central en la progresión de la infección por COVID-19.(5)

La enzima ECA2 está expresada en los testículos, en las células adultas de Leydig y Sertoli, lo que sugiere una posible afectación testicular en los pacientes con COVID-19. Por esta razón, al alterar la función primaria de las células de Leydig y reducir los niveles de testosterona en sangre, la hormona puede ser simplemente un marcador de la enfermedad.(6) Además, el bajo nivel de TT en los hombres en estado grave, también se debe a la disminución de la estimulación hipotálamo-hipofisaria, causando una deficiencia secundaria de testosterona.(1)

Según la fisiopatogenia del COVID-19, la baja regulación de ECA2 pulmonar está directamente relacionada al alto nivel de angiotensina 2. Ese alto nivel de angiotensina 2 circulante en el plasma activa el receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), responsable por provocar daño testicular, reduciendo el número y la función de las células de Leydig y, de esa manera, inhibiendo la biosíntesis de testosterona. Con esa información, se puede sumar la angiotensina 2 como un biomarcador potencial de ALI, así como de lesión testicular, en pacientes con COVID-19 grave.(7)

Otro factor desencadenado por el COVID-19 y que también inhibe la síntesis de testosterona en las células de Leydig, es el stress oxidativo a través de la activación del eje de la vía proteína quinasa p38 activada por mitógenos (p38MAPK) y COX2, lo que contribuye al hipogonadismo masculino.(7)

La hormona testosterona cumple función protectora del pulmón frente a las inflamaciones pulmonares. Supuestamente su reducción predispone las infecciones virales y los trastornos inflamatorios crónicos, ya que cumple un papel inhibitorio de la producción de citoquinas proinflamatorias. La hormona no sólo regula la expresión de los receptores de IL-6, como también inhibe su síntesis.(7) Eso explicaría el porqué de los pacientes con hipogonadismo presentaren un aumento de IL-6 a nivel sérico lo que, consecuentemente, aumentaría su susceptibilidad a la gravedad de la infección por COVID-19 al desarrollar un SDRA aumentando el tiempo en la unidad de terapia intensiva y aumentando el riesgo de mortalidad.(8)

La terapia de reemplazo de testosterona (TRT) reduce los niveles de las citoquinas inflamatorias,(1) puede inhibir el factor respiratorio nuclear 1 (NRF1) y también la vía de señalización mediada por NF- κB , reduciendo el desarrollo de la inflamación y fibrosis pulmonar desencadenada por la IL-6 que interviene directamente en la patogénesis del SDRA, ALI y daño multiorgánico. Además, fue constatado que la TRT reduce la sensibilidad y expresión de los macrófagos TLR4 para su ligando, logrando inhibir las actividades de los monocitos, macrófagos y células T. De esa manera, la TRT en pacientes con COVID-19 puede llevar a mejoría de los resultados clínicos ya que en presencia de un bajo nivel de testosterona circulante ocurre un aumento de los efectos proinflamatorios y una

disminución de los efectos antiinflamatorios.(7)

Por otro lado, la testosterona puede desempeñar un doble papel sobre la evolución del COVID-19. Teniendo en cuenta ese dato, un papel nocivo de la hormona y que puede llevar a una explicación para la gravedad clínica de los hombres, puede estar relacionada al receptor TMPRSS2, que es una proteasa de serina presente en los neumocitos tipo 2, responsable por la fusión directa entre la célula y el virus. El receptor reduce el reconocimiento viral por medio de anticuerpos neutralizantes e induce la endocitosis del virus en la célula diana teniendo los receptores ECA2 como mediador de este proceso. El principal activador de la transcripción génica del receptor TMPRSS2 es la testosterona.(9–11)

Aunque no se conozca bien el mecanismo molecular básico, evidencias apuntan para el potencial papel inmunosupresor de la testosterona. La testosterona y otros andrógenos inhiben la respuesta de anticuerpos frente a las infecciones virales al impedir la diferenciación de células TCD4. Además, la testosterona hace la supresión de macrófagos y de células dendríticas, promueve la tolerancia inmunológica a través de la activación de las células T reguladoras y de la inhibición de funciones y desarrollos de células B y T. Siendo así, al reprimir el desarrollo de células linfocíticas, la testosterona contribuye con el desarrollo clínico del COVID-19, ya que el virus también reduce la proliferación de linfocitos B y T, especialmente de los TCD8, lo que se considera un predictor de complicaciones graves del COVID-19 y evidencia la vulnerabilidad de los hombres en comparación con las mujeres.(7)

El principal objetivo propuesto en esta revisión es aportar un mayor conocimiento a la comunidad científica permitiendo una reflexión crítica sobre el desarrollo de la enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 y la función cumplida por la hormona testosterona, sobre todo en el eje inmunitario, como sus alteraciones implican en la patogenia de la infección y su posible uso como un factor pronóstico de gravedad clínica en los hombres con COVID-19, buscando disminuir la morbimortalidad del virus. Y de esa manera, poder avaliar si es posible establecer que el hipogonadismo es considerado como un marcador de gravedad y, por lo tanto, un factor de riesgo más para el desarrollo de la enfermedad y la mala evolución del paciente, comprobando de esa manera nuestro objetivo secundario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para elaborar esa revisión sistemática, fue utilizada la base de datos de artículos publicados previamente en PubMed, los cuales, tras un análisis extensivo, se pudo obtener los textos de mayor relevancia que engloban y relacionan los distintos niveles de la hormona testosterona y sus respectivas acciones que la convierten en un posible factor de riesgo y marcador de gravedad clínica en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 al actuar y cumplir funciones en el sistema inmunitario.

La búsqueda fue realizada en PubMed a partir de los términos MeSH: ("Testosterone"[MeSH]) AND "SARS-CoV2"[MeSH], agregando el término booleano "AND", el cual resultó un total de 51 artículos. Posteriormente, se aplicó un filtro de fecha el cual incluye los artículos publicados hasta el mes de febrero de 2022 inclusive, y también se hizo la aplicación de los filtros "Abstract" y "Free full text", el cual resultó en un total de 44 artículos para un análisis más profundo y posterior selección según la relevancia de los textos y el objetivo de esta revisión sistemática.

La población en estudio incluye todos los pacientes del sexo masculino que fueron infectados con COVID-19 y que permitió analizar la relación entre la hormona testosterona y dicha enfermedad. Se excluyeron los artículos que relacionaban la hormona testosterona con la impotencia funcional en estos pacientes, los efectos del virus sobre la salud reproductiva masculina, los análisis de los niveles de testosterona en pacientes del sexo femenino fueron desconsiderados para enfocar los resultados en pacientes del sexo masculino y, por fin, fueron descartados cualquier estudio de análisis de los niveles de testosterona previa a la infección del COVID-19.

RESULTADOS

De acuerdo con nuestra estrategia de búsqueda aplicada, nuestra base de datos fue conformada por 44 artículos. Posteriormente a análisis de los títulos y resúmenes, 5 artículos fueron eliminados por irrelevancia en el asunto principal. 11 artículos fueron excluidos por criterio de exclusión. Resultando al final, un total de 28 artículos para una revisión más detallada. De ese total, 11 artículos presentaron un enfoque especial y mayor relevancia en la relación entre los niveles de la hormona testosterona y sus respectivas acciones en el sistema inmune, que la convierten en un posible factor de riesgo y marcador de gravedad clínica en los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Diagrama de flujo con base en la elección de artículos relevantes para esta revisión sistemática



Los resultados y principales aspectos encontrados en los artículos seleccionados, serán expuestos en forma de tablas a seguir:

<i>The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study (1)</i>	
Fecha	2 de agosto de 2021
Resultados	En ese estudio prospectivo se plantea la hipótesis de un papel potencial de la testosterona entre las hormonas sexuales en las consecuencias clínicas de la infección por coronavirus-2 del SARS-CoV-2, debido a la alta

	prevalencia mundial de hipogonadismo y la relación entre estos dos aspectos. Conclusiones: Los niveles séricos de TT fueron significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 grave en comparación con pacientes con COVID-19 leve a moderado, en pacientes con COVID-19 que necesitan cuidados intensivos en comparación con pacientes con COVID-19 que no necesitan cuidados intensivos, y en pacientes con COVID-19 que fallecieron en comparación con los sobrevivientes. Lo que resultó en compatibilidad entre los niveles bajos de testosterona y el mal pronóstico, así como curso mortal en la patogenia de la enfermedad.
--	--

<i>Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19)(2)</i>	
Fecha	Agosto de 2020
Resultados	El artículo explora los posibles efectos antiinflamatorios y anabólicos de la testosterona, con especial atención al papel terapéutico potencial de la terapia de reemplazo hormonal en los hombres con COVID-19, sabiendo que la testosterona puede mediar aumentos proinflamatorios en adultos mayores que podrían aumentar su riesgo de resultados adversos de COVID-19. Conclusiones: es importante considerar el papel potencial de la hormona en el desarrollo de estrategias de tratamiento para pacientes con COVID-19, particularmente en adultos mayores y aquellos con deficiencias hormonales. La evaluación de la progresión de la enfermedad y los resultados de dichos pacientes, con especial atención a los mecanismos subyacentes, puede proporcionar información clínica importante. Se necesita investigación futura para examinar si la terapia de reemplazo hormonal puede tener un papel farmacoterapéutico en el tratamiento de adultos mayores diagnosticados con COVID-19.

<i>Predicting respiratory failure in patients infected by SARS-CoV-2 by admission sex-specific biomarkers(3)</i>	
Fecha	22 de noviembre de 2021
Resultados	El objetivo de este estudio fue identificar biomarcadores específicos de sexo de gravedad y progresión del

	síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en COVID-19. Conclusiones: los niveles plasmáticos de testosterona y los recuentos de linfocitos predijeron el resultado del SDRA en los hombres. Lo que vuelve la hormona en un biomarcador capaz de predecir el empeoramiento de COVID-19 a insuficiencia respiratoria grave, siendo así útil para alertar a los pacientes que necesitan de monitorización respiratoria frente a aquellos que podrían ser dados de alta de forma segura.
--	---

Association of Circulating Sex Hormones with Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19(4)	
Fecha	25 de mayo de 2021
Resultados	Ese es un estudio de cohorte que busca responder a la pregunta “¿Las hormonas sexuales circulantes están asociadas con la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19?” basado en los 90 pacientes del sexo masculino de un solo centro, con COVID-19 que proporcionaron muestras de suero para verificar las concentraciones de testosterona en el momento de la presentación y en el día 3. El nivel sérico de la hormona fue asociado inversamente con la gravedad de la enfermedad y las concentraciones de citocinas inflamatorias circulantes en los hombres. Conclusiones: Las concentraciones basales de hormonas se compararon entre pacientes que tenían COVID-19 grave frente a aquellos con enfermedad COVID-19 más leve. Los hallazgos sugieren que las concentraciones bajas de testosterona pueden desempeñar un papel mecánico en los peores resultados observados en hombres con COVID-19 (mayor gravedad e inflamación), lo que subraya la necesidad de ensayos clínicos para probar esta hipótesis. Además, las concentraciones de testosterona se asociaron inversamente con las concentraciones de interleucina 6, proteína C reactiva, antagonista del receptor de interleucina 1, factor de crecimiento de hepatocitos y proteína 10 inducible por interferón gama.

A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data(5)	
Fecha	Marzo de 2022
Resultados	El objetivo de ese ensayo clínico aleatorizado de fase 2 inscribió a 42 pacientes hospitalizados con COVID-19 es evaluar clínica, epidemiológica y experimentalmente el efecto de los antiandrógenos en la infección por SARS-CoV-2. Los hombres se ven más gravemente afectados por el COVID-19. La testosterona puede influir en la infección por SARS-CoV-2 y la respuesta inmunitaria. También se evaluó el uso fármacos comunes para el tratamiento de cáncer de próstata que son antiandrógenos y las consecuencias de ese hipogonadismo farmacológico en los pacientes con COVID-19. Conclusiones: Los resultados no respaldan un efecto terapéutico de enzalutamida o efectos preventivos de bicalutamida o ADT en COVID-19. Por lo tanto, estos antiandrógenos no deben usarse para pacientes hospitalizados con COVID-19 o como prevención para COVID-19.

Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission (6)	
Fecha	8 de octubre de 2020
Resultados	El artículo propone como determinantes para el fenotipo grave de SARS-CoV-2 el sexo masculino y la edad avanzada. Esos factores de riesgo respaldan la hipótesis de que la constitución hormonal y el hipogonadismo masculino fisiológico por el envejecimiento pueden ser una etiología tanto para la susceptibilidad al COVID-19 como para el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Conclusiones: mientras que la edad no fue significativamente diferente entre los dos grupos, los niveles de TT fueron significativamente más bajos en el grupo de SDRA y se asociaron con un peor fenotipo clínico de COVID-19. Además, considerando la relación inversa observada entre los niveles de IL-6 y TT, especulamos que niveles más altos de TT podrían servir como escudo hormonal contra el síndrome de citoquinas relacionado con COVID-19.

	De manera similar, los niveles bajos de TT pueden permitir la infección viral debido a una pérdida del efecto inmunosupresor de TT. Además, pudimos identificar los niveles séricos de TT al ingreso hospitalario como un biomarcador potencial para el requisito de asistencia respiratoria invasiva.
--	--

Testosterone in COVID-19: An Adversary Bane or Comrade Boon(7)	
Fecha	8 de septiembre de 2021
Resultados	El presente estudio tuvo como objetivo revisar y dilucidar la variada visión de preponderancia con respecto a los efectos beneficiosos y perjudiciales de la testosterona en COVID-19. Conclusiones: La mayoría de los estudios publicados ilustraron que los niveles bajos de testosterona están relacionados con la gravedad de COVID-19. Los efectos beneficiosos de la testosterona en COVID-19 son a través de la inhibición de las citocinas proinflamatorias, el aumento de las citocinas antiinflamatorias, la modulación de la respuesta inmune, la atenuación del estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Sin embargo, sus efectos nocivos en la COVID-19 se deben al aumento de la serina 2 de la proteasa transmembrana (TMPRSS2), que es esencial para dividir y activar la proteína espiga del SARS-CoV-2 durante la infección aguda por el SARS-CoV-2.

Serum level of testosterone predicts disease severity of male COVID-19 patients and is related to T-cell immune modulation by transcriptome analysis (8)	
Fecha	12 de noviembre de 2021
Resultados	El estudio recibió la inscripción de 61 pacientes masculinos con COVID-19 admitidos en el Primer Hospital Afiliado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang. Se recolectaron muestras de suero en diferentes etapas de los pacientes después de la admisión y se detectaron los niveles de testosterona para analizar la correlación entre el nivel de testosterona y la gravedad de la enfermedad. Los niveles de testosterona al ingreso en pacientes masculinos con COVID-19 fuera de la UCI fueron significativamente más bajos que los de

	los pacientes masculinos con COVID-19 en la UCI. Los niveles de testosterona en el grupo fuera de la UCI aumentaron gradualmente durante la progresión de la enfermedad, mientras que los del grupo de la UCI permanecieron bajos. Además, los análisis de la segunda semana después del inicio se correlacionaron significativamente con la gravedad de la neumonía, lo que mostró que el nivel de testosterona en la segunda semana después del inicio fue muy eficaz para predecir la gravedad de la COVID-19. Conclusiones: La testosterona sérica es un factor de riesgo independiente para predecir la gravedad de la COVID-19 en pacientes masculinos, y el nivel de testosterona sérica en la segunda semana después del inicio es valioso para evaluar la gravedad de la COVID-19. El nivel de testosterona está asociado con la activación inmune de las células T. El control de la testosterona sérica debe destacarse en el tratamiento clínico y el mecanismo relacionado debe estudiarse más a fondo.
--	--

Role of Testosterone in SARS-CoV-2 infection: A key pathogenic factor and biomarker for severe pneumonia(9)	
Fecha	20 de mayo de 2021
Resultados	Es un estudio de casos y controles investiga la asociación entre las hormonas sexuales y la gravedad de la enfermedad por COVID-19 en 48 pacientes varones siendo mitad de ellos, casos en que el paciente necesitó soporte ventilatorio durante la hospitalización (COVID-19 grave) y, la otra mitad, pacientes que mantuvieron PaO2/FiO2 mayor a 300 mmHg en todo momento y que pudieron haber requerido suplementación con bajo flujo de oxígeno durante la hospitalización (COVID-19 leve). También se estudiaron las asociaciones con los marcadores de inflamación sistémica, la excreción viral y la duración de la estancia hospitalaria. Conclusiones: Se descubrió que un nivel bajo de testosterona es un marcador de la gravedad clínica de COVID-19. Los pacientes con COVID-19 grave tenían un nivel de testosterona significativamente más bajo en

	comparación con los pacientes con COVID-19 leve. La testosterona total baja, la testosterona libre calculada baja y la testosterona biodisponible baja se correlacionaron con el síndrome hiperinflamatorio y con una estancia hospitalaria más prolongada. No se encontró asociación entre el nivel de hormonas sexuales y la duración de la diseminación viral, o entre el nivel de hormonas sexuales y la tasa de mortalidad.
--	---

	fusión viral. La respuesta inflamatoria del cuerpo es el culpable reconocido en aquellos con resultados adversos. Si bien la testosterona puede mejorar la entrada y fusión viral del SARS-CoV-2, parece que la testosterona protege contra la desregulación inmunológica. En consecuencia, es más probable que los hombres con testosterona baja respondan con una respuesta inflamatoria peligrosa al virus y, por lo tanto, pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de testosterona.
--	---

Understanding the Complex Relationship Between Androgens and SARS-CoV2(10)	
Fecha	9 de julio de 2020
Resultados	El estudio presente busca respuestas para los hombres representen el 70% de las muertes relacionadas al COVID-19 basando su respuesta en un proceso dependiente de andrógenos. La proteína mediada por andrógenos (transmembrane serine protease 2: TMPRSS2) desempeña un papel fundamental en la preparación de las proteínas de punta del virus para ingresar a la célula huésped como uno de los primeros pasos involucrados en la infección. La misma proteína es esencial para el cebado de picos y su activación depende de los andrógenos. Además, TMPRSS2 puede interactuar directamente con los receptores ECA2, permitiendo una mayor entrada viral. Conclusiones: La asociación entre testosterona y COVID-19 es multifactorial. No está claro si la deficiencia de testosterona empeora o no el pronóstico debido a la interacción TMPRSS2, el aumento del estado inflamatorio o simplemente debido a la asociación de mala salud con niveles bajos de testosterona.

Testosterone's Role in COVID-19(11)	
Fecha	19 de marzo de 2021
Resultados	Dicho estudio busca desarrollar una comprensión más profunda entre la testosterona teniendo en claro su juego en la modulación de la respuesta inmune proporcionando una pista que puede iluminar los fundamentos de mayor mortalidad en los hombres con COVID-19. Conclusiones: existe un papel potencial de la testosterona que impulsa a ACE-2 y TMPRSS2 para permitir la entrada y

DISCUSIÓN

La población que se mostró con manifestaciones más graves y mortales durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, fueron las personas del sexo masculino. Por eso, mismo que exista otros factores de riesgo que contribuyen para un desarrollo desfavorable en la evolución clínica de un paciente COVID positivo, el presente estudio enfoca en la diferencia hormonal e inmunológica que la testosterona puede desencadenar en los hombres infectados y, con base a los resultados, poder confirmar nuestro objetivo que es establecer el bajo nivel de testosterona sérico como un posible factor de riesgo y marcador de gravedad en el transcurso de la infección.

Los trastornos sistémicos desencadenados empiezan con el ingreso del virus a la célula de distintos órganos que expresan en su membrana la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), logrando activar a la vía del factor nuclear kB (NF-kB), produciendo un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, que pueden llevar a una mala evolución e incluso a la muerte del paciente en los casos más graves.(3)

En dos presentes estudios, Cinislioglu et al. 2021 y Salciccia et al. 2020, afirman que la enzima ECA2 está expresada en los testículos, en las células adultas de Leydig y Sertoli. Además, según la fisiopatogenia viral, la baja regulación de ECA2 pulmonar está directamente relacionada al alto nivel de angiotensina 2, que a su vez activa el receptor de AT1R responsable por provocar daño testicular, reduciendo el número y la función de las células de Leydig y, de esa manera, inhibiendo la biosíntesis de testosterona. Con esas informaciones, es posible afirmar que además de las citoquinas, la ECA2 y la AT1R, la hormona también sirve como un biomarcador potencial de ALI, así como de lesión testicular, en pacientes con COVID-19 grave.(1,6)

De hecho, según Al-Kuraishy et al. 2021, otro factor responsable por inhibir la síntesis de testosterona en el COVID-19 es el estrés oxidativo a través de la activación de la p38MAPK y COX2, lo que contribuye aún mas con el hipogonadismo masculino. El actor también defiende que la hormona testosterona desempeña función protectora en el pulmón ya que cumple un papel inhibitorio de la

producción de la tormenta de citoquinas.(7) Lo mismo afirma Zheng et al. 2022, al relacionar el hipogonadismo al aumento sérico de IL-6, lo que aumenta la susceptibilidad a la gravedad de la infección viral pudiendo desarrollar un SDRA aumento no sólo el tiempo en la unidad de terapia intensiva, como también el riesgo de mortalidad. (8)

El hipogonadismo es estimado entre un 15 a 20% a nivel mundial entre los hombres y, sus posibles complicaciones fueron ampliamente abordados por Al-Lami et al. 2020 y también por Dhindsa et al. 2021,(2,4) que relacionan íntimamente la afectación del COVID-19 grave también a los adultos mayores, que presentan niveles séricos de TT disminuidas a expensas del envejecimiento, lo que perjudica aún más evolución clínica de la infección, una vez que la deficiencia de testosterona aumenta significativamente las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α , también afirmado por el estudio de Welén et al. 2021. (5)

Según el análisis de Ory et al. 2020, la testosterona puede desempeñar un doble papel sobre la evolución del COVID-19 ya que la hormona es responsable por la transcripción génica del receptor TMPRSS2 que, a su vez, reduce el reconocimiento viral por medio de anticuerpos neutralizantes e induce la endocitosis por fusión directa entre la célula y el virus. (10) El estudio de casos y controles realizado por Camici et al. 2021, también investigó y analizó la acción de la hormona sobre los receptores TMPRSS2. Sin embargo, se pudo afirmar que pacientes con COVID-19 grave tenían un nivel de testosterona significativamente más bajo en comparación con los pacientes con COVID-19 leve. Y, por tal razón, definió que la testosterona es un marcador de gravedad clínica. (9)

El mismo raciocinio fue seguido por Auerbach et al. 2021 (11), que mostró que realmente existe un papel potencial de la testosterona que impulsa a ACE-2 y TMPRSS2 a permitir la entrada y fusión viral en las células. Pero, aunque la testosterona puede facilitar la entrada y fusión viral del SARS-CoV-2, parece que la testosterona protege el organismo contra la desregulación inmunológica. En consecuencia, es más probable que los hombres con testosterona baja respondan con una respuesta inflamatoria peligrosa al virus y, por lo tanto, pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de testosterona. Por fin, existen varios factores que interactúan en el organismo para determinar el resultado de los pacientes con COVID-19 y que pueden determinar la evolución de la infección. Sin embargo, la mayoría de los resultados abordados presentaron compatibilidad entre los niveles bajos de testosterona y el mal pronóstico, así como un curso mortal en la patogenia de la enfermedad. Y, aunque la hormona puede presentar un doble papel, se mostraron peores las evoluciones en los pacientes con un bajo nivel sérico de testosterona total, por lo cual una inhibición de andrógenos no debe ser utilizada para la prevención o el tratamiento de COVID-19.

Por tal razón, a pesar de la cantidad de evidencia limitada sobre el asunto, podemos afirmar que considerar los bajos

niveles séricos de testosterona como factor de riesgo, así como un marcador de gravedad clínica en curso de la infección podría ser útil para predecir y disminuir la morbimortalidad en los pacientes del sexo masculino infectados con COVID-19.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cinislioglu AE, Cinislioglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*. 2 de agosto de 2021;10.1111/andr.13081.
2. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, Algburi AMA, Baillargeon J. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. agosto de 2020;95(8):1710-4.
3. Pagano MT, Peruzzi D, Busani L, Pierdominici M, Ruggieri A, Antinori A, et al. Predicting respiratory failure in patients infected by SARS-CoV-2 by admission sex-specific biomarkers. *Biol Sex Differ*. 22 de noviembre de 2021;12:63.
4. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 25 de mayo de 2021;4(5):e2111398.
5. Welén K, Rosendal E, Gisslén M, Lenman A, Freyhult E, Fonseca-Rodríguez O, et al. A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data. *Eur Urol*. marzo de 2022;81(3):285-93.
6. Salciccia S, Del Giudice F, Gentile V, Mastroianni CM, Pasculli P, Di Lascio G, et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine*. 2020;70(2):206-10.
7. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Faidah H, Alexiou A, Batiha GES. Testosterone in COVID-19: An Adversary Bane or Comrade Boon. *Front Cell Infect Microbiol*. 8 de septiembre de 2021;11:666987.

8. Serum level of testosterone predicts disease severity of male COVID-19 patients and is related to T-cell immune modulation by transcriptome analysis - PMC [Internet]. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8585551/>
9. Camici M, Zuppi P, Lorenzini P, Scarnecchia L, Pinnetti C, Cicalini S, et al. Role of testosterone in SARS-CoV-2 infection: A key pathogenic factor and a biomarker for severe pneumonia. *Int J Infect Dis.* julio de 2021;108:244-51.
10. Ory J, Lima TFN, Towe M, Frech FS, Best JC, Kava BR, et al. Understanding the Complex Relationship Between Androgens and SARS-CoV2. *Urology.* octubre de 2020;144:1-3.
11. Auerbach JM, Khera M. Testosterone's Role in COVID-19. *J Sex Med.* mayo de 2021;18(5):843-8.