

## Revisión

# El elemento seXo en el COVID-19: mecanismos diferenciales en la susceptibilidad, la severidad y la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2

Alejandro García-Gutiérrez<sup>1</sup>, Juan David Gil-Osuna<sup>1</sup>, Mariana Pimiento-Díaz<sup>1</sup>,  
Juan Alejandro Viveros-Enríquez<sup>1</sup>, Angélica María González Clavijo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

**Cómo citar:** García-Gutiérrez A, Gil-Osuna JD, Pimiento-Díaz M, Viveros-Enríquez JA, González-Clavijo AM. El elemento seXo en el COVID-19: mecanismos diferenciales en la susceptibilidad, la severidad y la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e759. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.759>

Recibido: 29/Junio/2022

Aceptado: 29/Agosto/2022

Publicado: 14/Octubre/2022

## Resumen

**Contexto:** la enfermedad por coronavirus (COVID-19) presenta un amplio espectro sintomático que varía de persona a persona, sin embargo, hay evidencia que denota una dependencia del sexo en la severidad de los síntomas.

**Objetivo:** describir los criterios y los planteamientos que sugieren a las diferencias de "sexo" como factores responsables de la mortalidad y la severidad de los síntomas de la enfermedad por SARS-CoV-2.

**Metodología:** se realizó una búsqueda descriptiva de la literatura en la base de datos PubMed, tomando artículos publicados entre diciembre del 2019 y mayo del 2021, siendo los idiomas de publicación inglés y español, englobando estudios actuales y retrospectivos sobre factores sexuales, hormonales, moleculares y genéticos en la infección y enfermedad por SARS-CoV-2.

**Resultados:** se seleccionaron 30 artículos, los cuales abordaban principalmente las siguientes líneas y temas de investigación: epidemiología y salud pública, ciencias biomédicas (evolución, reproducción, genética, inmunología, endocrinología, bioquímica, biología molecular) y medicina clínica.

**Conclusiones:** estadísticamente hay menores severidad y mortalidad por la infección en población femenina a nivel global. Esta tendencia responde a mecanismos que incluyen: una mayor reserva de enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en algunos tejidos, una respuesta inmune más eficaz debido a la presencia de hormonas sexuales que actúan como factores protectores a la enfermedad, así como mecanismos propios de los genes sexuales, ya sea la inactivación del X o genes asociados al sistema inmune.

**Palabras clave:** hormonas esteroides gonadales, infecciones por coronavirus, inmunidad, cromosoma x.

## Destacados

- El elemento de respuesta a andrógenos (ARE) es el único promotor de transcripción conocido para TMPRSS2, por lo tanto, los niveles altos de andrógenos (testosterona) producidos por los hombres, en comparación con las mujeres, provocan una alta internalización del virus y una mayor susceptibilidad a efectos adversos del SARS-CoV-2.
- La ventaja inmunológica que muestran las mujeres, particularmente en la infección con SARS-CoV-2, está dada tanto por las propiedades del estradiol de estimular la polarización de la respuesta inmune hacia una de tipo Th2, así como por la capacidad de inmunomodulación y retorno a un estado de homeostasis inmunológica que presenta la progesterona.
- Una alta carga viral o una hiperactivación de la maquinaria inmune puede inducir una alta producción de citoquinas proinflamatorias en el tejido pulmonar (síndrome de liberación de citoquinas), las cuales condicionan el riesgo de daño tisular y la progresión aguda de

**Correspondencia:** Juan Alejandro Viveros Enriquez, Universidad Nacional de Colombia, edificio 471, Facultad de Medicina, avenida carrera 30 #45-03, Bogotá, Colombia. Correo-e: [jviverose@unal.edu.co](mailto:jviverose@unal.edu.co)



la enfermedad por SARS-CoV-2, según la presteza de su síntesis y la duración de su acción.

- Existen factores inherentes a la genética que explican el dimorfismo sexual en la enfermedad de COVID-19 como lo es la expresión diferencial de al menos 25 genes codificantes del sistema inmune, una mayor variabilidad y polimorfismos del gen ACE2 y mecanismos de regulación mitocondrial.

## The seX element in COVID-19: Differential mechanisms in SARS-CoV-2 disease susceptibility, severity and mortality

### Abstract

**Background:** Coronavirus disease (COVID-19) has a broad symptom spectrum that varies from person to person. However, evidence has been proposed for a sex dependence in symptom severity.

**Purpose:** To describe the criteria and approaches that suggest the sex differences as factors responsible for the susceptibility to infection and heterogeneity of SARS-CoV-2 disease symptom severity.

**Methodology:** A comprehensive literature search was performed in the PubMed database, deeming articles published from December 2019 to May 2021; languages of publication: English and Spanish; encompassing current and retrospective studies on sexual, hormonal, molecular and genetic factors in SARS-CoV-2 infection and disease.

**Results:** A total of 58 articles were selected, which mainly addressed the following research lines and topics: epidemiology and public health, biomedical sciences (evolution, reproduction, genetics, immunology, endocrinology, biochemistry, molecular biology) and clinical medicine.

**Conclusions:** Statistically there is less severity and mortality due to infection in the female population globally. This trend responds to mechanisms that include: a greater reserve of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in some tissues, a more effective immune response due to the presence of certain sex hormones that act as protective factors to the disease, as well as mechanisms inherent to sex genes, either the inactivation of X or the expression of miRNA and genes associated to the immune system.

**Keywords:** Gonadal Steroid Hormones, SARS-CoV-2, COVID-19, Angiotensin-Converting Enzyme 2, Immunity, X Chromosome.

### Highlights

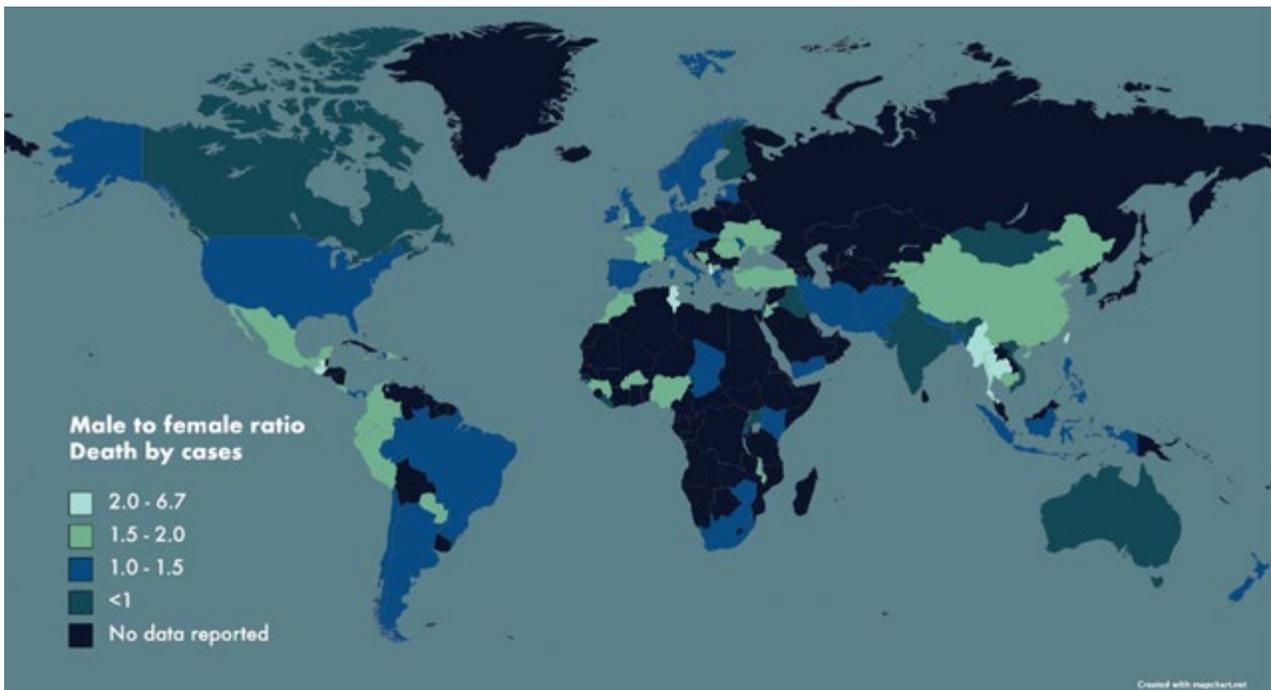
- The androgen response element (ARE) is the only known transcription promoter for TMPRSS2, therefore, high levels of androgens (testosterone) produced by males, compared to females, result in high virus internalization and increased susceptibility to adverse effects of SARS-CoV-2.
- The immunological advantage shown by women, particularly in SARS-CoV-2 infection, is given both by the properties of estradiol to stimulate the polarization of the immune response towards a Th2 type, as well as by the capacity of progesterone to immunomodulate and return to a state of immunological homeostasis.
- A high viral load or hyperactivation of the immune machinery can induce a high production of proinflammatory cytokines in lung tissue (cytokine release syndrome), which condition the risk of tissue damage and acute disease progression due to SARS-CoV-2, depending on the alacrity of their synthesis and the duration of their action.
- There are inherent genetic factors that explain the sexual dimorphism in COVID-19 disease, such as the differential expression of at least 25 immune system coding genes, greater variability and polymorphisms of the ACE2 gene and mitochondrial regulatory mechanisms.

## Introducción

El COVID-19 es una enfermedad causada por el SARS-CoV-2, un virus perteneciente a la familia de los betacoronavirus y el tercero de esta en ocasionar un brote epidemiológico, siendo precedida por el SARS-CoV y el MERS-CoV (1). El SARS-CoV-2 tiene un 79% de similitud genética con el SARS-CoV, por lo que muchos de los mecanismos expuestos en el desarrollo de la enfermedad pueden ser similares y permiten entender el cuadro clínico (2). Siendo así, se ha encontrado que existen diferencias en la severidad, la susceptibilidad y la mortalidad del COVID-19 que se han atribuido a

factores hormonales, endocrinos, inmunológicos, genéticos y socioculturales.

A tal efecto, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró al COVID-19 como pandemia, y a fecha del 04 de febrero del 2022, se han reportado más de 5,7 millones de víctimas fatales a nivel global (3), y alrededor de 135.000 en Colombia (4). A partir del compilado y el análisis de datos epidemiológicos, la disgregación por sexo de los casos fatales por COVID-19 en cerca de 100 países (figura 1) permite llegar a una proposición sustancial en el entendimiento de la enfermedad: ¿existen mecanismos biológicos asociados al sexo que explican la reducida tasa de mortalidad en mujeres?.



**Figura 1.** Mapa de proporción de muertes por casos de hombres frente a mujeres

**Notas aclaratorias:** se resaltan los países según la razón hombres/mujeres en muertes por COVID-19. Se observa un predominio de la sobrevivencia femenina, donde Santa Lucía, Taiwán, Myanmar, Tailandia, Túnez y Albania resaltan por presentar una razón de menos de la mitad de mortalidad femenina frente a la masculina. Por otro lado, Vietnam, Uganda, India, Iraq, Australia, Corea del Sur y Liberia son contrarias a la tendencia global. Alrededor de 100 países no poseen suficiente información para medir la proporción en el número de muertes disgregado por sexo.

**Fuente:** elaboración propia

Se ha descrito la coordinación entre mayores concentraciones, tanto tisulares como plasmáticas, de enzima convertidora de angiotensina II (ECA2); el menor impacto androgénico sobre la TMPRSS2; la maquinaria genética encontrada en el cromosoma X, como genes inmunitarios asociados a la diferenciación de células inmunes; el silenciamiento de un X propio de las mujeres; los mecanismos moleculares de las hormonas esteroideas gonadales y su interacción con elementos del sistema inmune innato y adaptativo, y la acción de otros agentes inmunomoduladores que acarrearán una variabilidad en el riesgo de desarrollar un estado severo de la enfermedad.

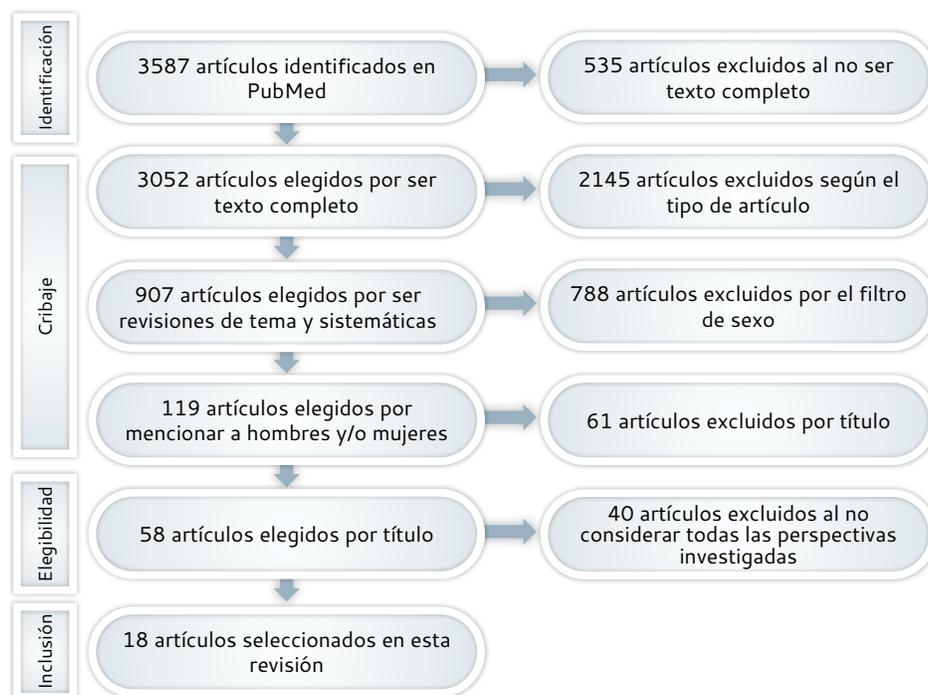
Este artículo se enfoca en plasmar los posibles mecanismos biológicos que explican el comportamiento diferencial de la enfermedad por SARS-CoV-2.

## Materiales y métodos

### Metodología de búsqueda

La revisión del presente tema provee un compendio de las investigaciones existentes

acerca del COVID-19 y las diferencias por sexo. La estrategia elegida incluyó el uso de los siguientes términos MESH: ("COVID-19" [Mesh] OR "SARS-CoV-2" [Mesh]) AND ("Gonadal Steroid Hormones"[Mesh] OR "Immunity"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme 2"[Mesh] OR "X Chromosome"[Mesh] OR "Sex Characteristics"[Mesh]), mediante la que se identificaron 3587 artículos disponibles publicados desde diciembre del 2019 hasta mayo del 2021, usando el motor de búsqueda PubMed. Posteriormente, 535 artículos fueron excluidos, pues no estaban disponibles en texto completo libre y gratuito. Del saldo resultante de 3052 artículos, por criterio de los autores, solo se escogieron artículos de revisiones temáticas o revisiones sistemáticas, dejando así 907 artículos, los cuales se filtraron por sexo, permaneciendo solo 119. Prosiguiendo con la fase de elegibilidad, los 119 artículos fueron analizados y evaluados minuciosamente, siendo 18 artículos los incluidos en el presente documento, considerando todas las perspectivas pertinentes para la elaboración de la revisión (figura 2).



**Figura 2.** Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión temática

**Fuente:** elaboración propia.

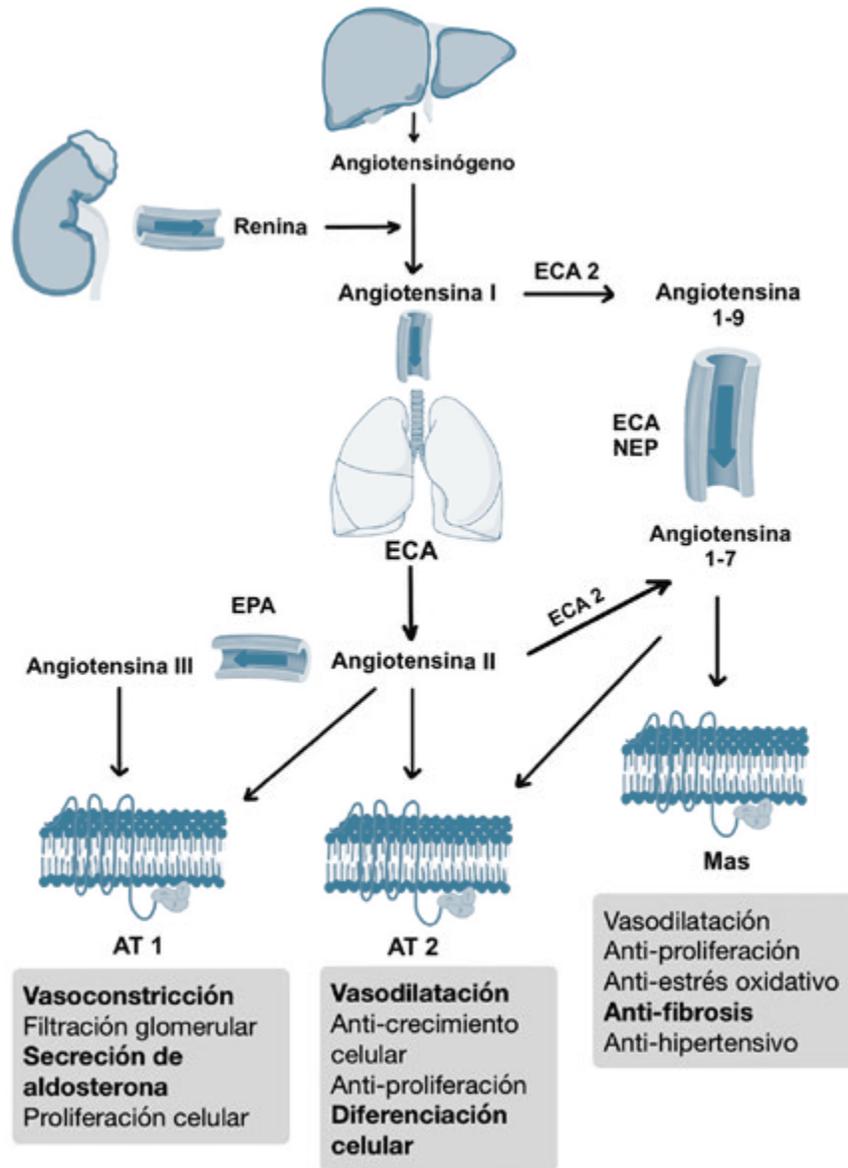
## Resultados

### ECA2: puerta de entrada viral e influencia de sus dimorfismos sexuales

Para entender la entrada del SARS-CoV-2 en el organismo y correlacionarla con el desequilibrio fisiológico que provoca, se debe esclarecer el

funcionamiento del sistema renina-angiotensina (SRA).

El producto de la hidrólisis catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la angiotensina II (5). A este octapéptido se le han atribuido un sinfín de funciones, ejercidas según el tejido diana, al actuar sobre el receptor tipo 1 para angiotensina II (AT1R) (figura 3).



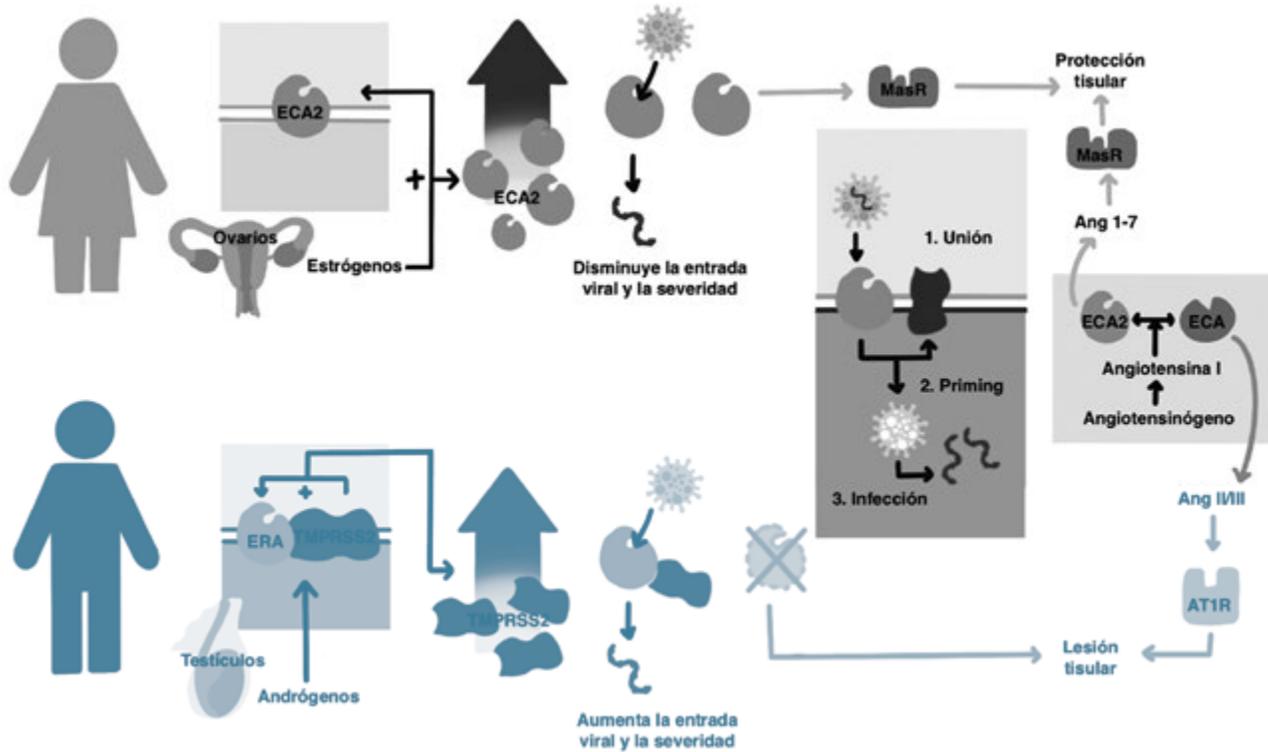
**Figura 3.** Sistema renina-angiotensina

**Notas aclaratorias:** la angiotensina II, producto de la reacción catalizada por ACE (enzima convertidora de la angiotensina) sobre la angiotensina I, actúa primeramente en los receptores AT1. La angiotensina 1-7, producto de la hidrólisis por ECA2, actúa sobre el receptor "Mas", el cual es antagonista de las funciones de AT1R.

**Fuente:** elaboración propia.

El SARS-CoV-2 ingresa a la célula blanco gracias a la alta afinidad entre la ECA2 y el dominio S1 de la glicoproteína espiga o proteína S del virus. Después del reconocimiento y la unión, la transmembrana proteasa serina 2 (TMPRSS2) escinde por proteólisis a la ECA2 junto con S1, permitiendo que la subunidad S2 de la espiga se

active y fusione la membrana viral con la celular (6). El proceso genera la internalización de ECA2 y, por tanto, una disminución de su actividad en el SRA (7), aumentando las concentraciones de angiotensina II y de sus efectos proinflamatorios, profibróticos, protrombóticos y vasoconstrictores (8) (figura 4).



**Figura 4.** Mecanismos propuestos para la susceptibilidad asociada al sexo frente a la infección por SARS-CoV-2

**Fuente:** adaptado de (7).

Las mujeres poseen una expresión alosómica característica al ser siempre un mosaico, debido a la "inactivación del cromosoma X" (ICX), un mecanismo iniciado durante la etapa embrionaria. Aun así, el locus del gen Xp22 que codifica para ECA2 escapa de ICX (9, 10), lo cual ayuda a explicar una mayor reserva de ECA2 en las poblaciones celulares femeninas (7), lo que permite aminorar el exceso de angiotensina II y reducir la severidad de infección por COVID-19. La ECA2 plasmática es la concentración enzimática que se encuentra libre en la sangre y presenta una relación inversa con la ECA2 de membrana. Las concentraciones

plasmáticas de ECA2 son más altas en los hombres y se las han relacionado con un peor pronóstico en insuficiencia cardíaca (11).

La superficie del SARS-CoV-2 interactúa con ECA2 mediante el dominio de unión a receptor de la proteína S, crucial para la infección viral. Del mismo modo, el dominio peptidasa (DP) de la ECA2, normalmente asociada a la escisión de angiotensina I a angiotensina 1-9, también hace posible un sitio de unión directa para las proteínas del SARS-CoV-2 (10). Este DP, junto con un "neck domain", es crucial para la dimerización y la estabilidad de ECA2 y se han reconocido

muchos polimorfismos genéticos encontrados en los residuos aminoacídicos que interactúan con el “neck domain”, que se estima son fundamentales para la estabilidad dimérica de este complejo con ECA2. Además, se teoriza que estos polimorfismos influyen en la interacción entre la ECA2 y el SARS-CoV-2 (12), sobretodo en mujeres titulares de dos genes diferentes para ECA2 gracias a sus dos cromosomas X (10), ya que con mayor variabilidad genética habría una menor interacción con las proteínas virales. De hecho, en una investigación se analizaron variantes genéticas de esta enzima y se observaron que más del 50% de estas variaciones se encontraron expresadas en hombres, mientras que, en mujeres, el 98,3% de las variaciones presentaron un carácter heterocigoto (12), dando lugar a ensamblajes heterodímeros por la ICX, a diferencia de los hombres que obligatoriamente ensamblan homodímeros.

Por otra parte, la testosterona es responsable de la expresión del gen de TMPRSS2 (13) y el elemento de respuesta a andrógenos es el único promotor de transcripción conocido para TMPRSS2. Así, las mujeres muestran niveles bajos de andrógenos, lo que significa una menor expresión de TMPRSS2 y una mayor protección contra la entrada del SARS-CoV-2 (7), además, los andrógenos promueven la actividad de ECA2 (13), por lo que se podría optar por regular a la baja los andrógenos con el uso de fármacos, sin embargo, se ha relacionado un peor pronóstico en los pacientes masculinos infectados por SARS-CoV-2 que presentan bajos niveles de testosterona (7, 14), posiblemente asociados a complicaciones como disfunción endotelial, trombosis y respuesta inmune defectuosa (9).

### ¿El COVID-19 es inmune al sexo?

Tras la entrada del virus al epitelio respiratorio se inicia la replicación del genoma viral, este proceso favorece la formación de patrones moleculares asociados a patógenos, que son derivados altamente conservados del agente infeccioso como restos de ARN, y estos complejos intracelulares son identificados por receptores de reconocimiento de patrones, a saber, la

familia de receptores tipo Toll (TLR), receptores similares a RIG-I y la familia de receptores similares a NOD. Los receptores similares a NOD, específicamente el inflammasoma NLRP3, inducen la activación del complejo proteico NF- $\kappa$ B, el cual media una desregulación oxidativa mitocondrial, modula la transcripción de genes asociados a citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 y TNF $\alpha$ ) y contribuye a la formación de poros en la membrana celular, conduciendo a la muerte de la célula infectada (15, 16). Este mecanismo de defensa, denominado piroptosis, puede marcar la trayectoria clínica de la infección por SARS-CoV-2, pues una alta carga viral o una hiperactivación de la maquinaria inmune puede inducir a una alta concentración de citoquinas proinflamatorias en el tejido pulmonar, proceso denominado “tormenta de citoquinas” o “síndrome de liberación de citoquinas (CRS)”, acarreamo una inflamación desregulada que destruye tejidos y conduce a una agudización de la enfermedad por COVID-19 (17, 18).

El contenido citosólico liberado al medio extracelular es fagocitado por las células dendríticas y macrófagos circundantes (18). Los restos conservados del patógeno son procesados y reconocidos por medio de TLR, concretamente los TLR7, los cuales son receptores que se encuentran en vesículas endocíticas y reconocen hebras monocatenarias de ARN de origen viral, que al ser activados inician una cascada de señalización que estimula la acción de proteínas adaptadoras como MyD88 y TRIF, para luego activar factores de transcripción IRF3, IRF7 y NF- $\kappa$ B<sup>19</sup> e inducir la producción de citoquinas y quimioquinas. Algunos componentes de la vía de los TLRs (tabla 1) están codificadas en genes del cromosoma X (20), por lo que su ubicación ha sido de sustancial investigación, pues las variaciones de TLR7 se pueden manifestar como enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, con el COVID-19 como factor ambiental desencadenante (21), siendo estas variaciones responsables de las manifestaciones severas de la enfermedad en un 2% de los pacientes masculinos (22).

**Tabla 1.** Genes relacionados con la respuesta inmune

Gen	Nombre	Función
<b>IL-1RAPL1</b>	Proteína 1 similar a la proteína accesoria del receptor IL-1	Miembro de la familia de receptores de interleucina 1, interactúa con múltiples moléculas de señalización.
<b>IL-1RAPL2</b>	Proteína 2 similar a la proteína accesoria del receptor IL-1	Miembro de la familia de receptores de interleucina 1, similar a IL-1RAPL1.
<b>IL-2RG</b>	Cadena $\gamma$ de receptor de IL-2	Cadena gamma común, componente importante en la señalización de receptores de interleucina 2, 4, 7 y 21.
<b>IL-3RA</b>	Cadena $\alpha$ del receptor IL-3	Parte estructural de receptores de IL3, CSF2 y IL5.
<b>IL-9R</b>	Receptor de IL-9	Requiere de IL2RG.
<b>IL-13RA1</b>	Cadena $\alpha$ 1 del receptor IL-13	Parte estructural de receptores IL-13 y IL-4.
<b>IL-13RA2</b>	Cadena $\alpha$ 2 del receptor IL-13	Interioriza IL-13.
<b>IRAK</b>	Quinasa asociada al receptor de IL-1	Codifica quinasas serina/treonina, es responsable de la estimulación de la transcripción de NF- $\kappa$ B inducida por IL-1 y escapa a ICX.
<b>TLR7</b>	Receptor tipo-toll 7	Fundamental en el reconocimiento de patógenos y activación de la inmunidad innata.
<b>TLR8</b>	Receptor tipo-toll 8	Fundamental en el reconocimiento de patógenos y activación de la inmunidad innata.
<b>AR*</b>	Receptor de andrógenos	Actúa como un factor de transcripción activado por hormonas esteroideas.
<b>AGTR2*</b>	Receptor de angiotensina 2	Media la muerte celular programada. La reacción inflamatoria en COVID-19 incluye la afectación a este receptor.
<b>CSF2RA</b>	Receptor $\alpha$ del factor estimulante de colonias 2	Regula protectoramente la producción, la diferenciación y la función de los granulocitos y macrófagos.
<b>CYSLTR1</b>	Receptor 1 de cisteinil leucotrienos	Contracción y proliferación de células de músculo liso bronquial y reacción inflamatoria de la capa mucosa pulmonar.
<b>CXCR3</b>	Receptor 3 de quimiocinas CXC	Atrae células Th1 y promueve la maduración de Th2.
<b>CD99**</b>	Glicoproteína de cadena sencilla tipo 1	Aumenta adhesión de células T y apoptosis de T <sup>++</sup> . Es expresada en mayores cantidades en los hombres.
<b>CD40L**</b>	Ligando de CD40	Se expresa en la superficie de las células T y regula la función de células B.

<b>ELK1</b>	Factor de transcripción de la familia ETS codificado por el gen ELK1	Se une al factor de respuesta sérica y es un gen diana de la cascada de señalización ras-raf-MAPK.
<b>IGBP1**</b>	Proteína 1 ligada a inmunoglobulinas	Actúa como clúster de diferenciación para linfocitos B.
<b>GATA1</b>	Proteína 1 ligada a GATA	Regula el cambio de hemoglobina fetal a adulta.
<b>FOXP3</b>	Forkhead box P3	Asociados al desarrollo de la función de células T reguladoras. Es un regulador transcripcional que conduce a un incremento en la producción, el mantenimiento y el funcionamiento de estas células, promoviendo así la inmunotolerancia.
<b>NKRF</b>	Factor represor de NF-κB	Interactúa con elementos de regulación negativa para genes de NF-κB.
<b>BTK</b>	Tirosina Kinasa de Bruton	Crucial en el desarrollo de células B y su fallo se asocia a inmunodeficiencias y fallos en la cadena pesada de Ig. Escapa a ICX.
<b>IKBKG</b>	Subunidad gamma reguladora del inhibidor del factor nuclear kappa B quinasa	Regula la activación de NF-κB en IKK, por lo tanto, modula los genes de inflamación, inmunidad y supervivencia celular. Escapa a ICX.
<b>TSC22D3</b>	Proteína 3 de la familia de dominios TSC22	Disminuye la sensibilidad de macrófagos a LPS y TNF, se une al NF-κB inhibiendo su acción transcripcional.
<b>CYBB</b>	Cytochrome b-245 beta chain	Cataliza la formación de ROS y es un componente primario del sistema oxidasa de los fagocitos. Sus alteraciones disminuyen la capacidad microbicida.

**Notas aclaratorias:** en la tabla se encuentran diferentes genes codificados en el cromosoma X que son relevantes en la respuesta inmune diferenciada por sexo. (\*) Indica genes relacionados con ejes hormonales y (\*\*) indica genes que codifican para clústeres de diferenciación celular.

**Fuente:** elaboración propia.

En el tejido pulmonar existe un balance de subespecies de células dendríticas diferenciadas, convencionales (cDCs) y plasmacitoides (pDCs). Las cDCs son capaces de inducir la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por las células natural killers (NKs) tras la estimulación por IL-12 (23, 24) y provocan una respuesta proinflamatoria Th1, especializada en la protección contra agentes víricos. Por su parte, la cascada de señalización de los TLRs en pDCs resulta en la producción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6) y secreción masiva de interferones tipo I (IFN- $\alpha$ /- $\beta$ ), esenciales para el paso hacia una

respuesta adaptativa efectiva (25, 26). Las líneas de evidencia indican que la desregulación del recuento de células dendríticas y proporción de sus subtipos acarrearán un desequilibrio de la respuesta inmune en la patogenicidad del COVID-19 (24, 27).

La unión de los IFNs de tipo I a sus receptores (IFNAR1 y IFNAR2) induce la activación de la vía JAK-STAT y, por medio de factores de transcripción (tabla 1), inician la expresión de programas enfocados en disminuir la replicación viral (IFN-stimulated genes-ISGs) y a regular la proliferación y la actividad de las células NK, macrófagos y neutrófilos (28).

Análisis clínicos en pacientes con COVID-19 han sugerido que la rápida inducción de IFNs tipo I y la producción de IFN- $\alpha$  elevada y sostenida tiende a mostrar cuadros clínicos más leves, lo cual es más frecuente en las mujeres (tabla 2), gracias a la hipersensibilidad de TLR7s mediada por hormonas sexuales como los estrógenos y factores ligados al cromosoma X en esta población (29). Por el contrario, una respuesta de IFNs tardía o insuficiente conduce a una desregulación del reclutamiento de células mieloides, provocando un ciclo de amplificación del estado

inflamatorio, proceso acentuado en la población masculina (30-32). Asimismo, algunos estudios han reportado que la neumonía potencialmente mortal por COVID-19 puede estar vinculada a la presencia de células B reactivas al IFN tipo I, productoras de anticuerpos autorreactivos (32, 33). Bastard *et al.* reportaron que de una muestra de 987 individuos hospitalizados por un grado crítico de neumonía por COVID-19, el 10,2% eran positivos para IgG neutralizantes de IFNs tipo I, dentro de los cuales alrededor del 94% correspondía a hombres (33).

**Tabla 2.** Acción de las hormonas sexuales femeninas en las células del sistema inmune

Célula receptora	Función de estrógenos y progesterona
<b>Linfocitos T reguladores</b>	La progesterona y el estrógeno estimulan la diferenciación y la proliferación de los linfocitos Treg, potenciando así su función supresora y además estimulan las vías de IFN- $\alpha$ , acciones que en conjunto permiten controlar la replicación viral, evitando una inflamación excesiva y autorreforzada al promover la inmunotolerancia.
<b>Macrófagos y monocitos</b>	Las concentraciones fisiológicamente altas de estrógeno y progesterona en mujeres actúan como inhibidores de la inmunidad innata al reprimir la producción de IL-1 (una citoquina Th1), dado que disminuyen la cantidad de receptores CD16 que regulan dicha secreción proinflamatoria por parte de las células. Por otro lado, bajas concentraciones de ambas hormonas estimulan la liberación IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Las mujeres además presentan un mayor número de macrófagos tisulares y su acción fagocitaria es más eficiente en ellas.
<b>Linfocitos T CD4 y CD8</b>	El estrógeno influye en la activación, la producción de citoquinas y la diferenciación de los linfocitos T CD4. Del mismo modo, la hormona estimula las concentraciones de linfocitos T CD8 específicos para un patógeno. La progesterona, al actuar en los linfocitos T, reduce su proliferación, pero estimula su activación y diferenciación. Adicionalmente, inhibe la vía que genera la expresión génica de IL-2 al bloquear reversiblemente los canales de K en los linfocitos T. Respecto a la acción específica en los linfocitos T CD8+, se ha visto que reduce su citotoxicidad y su producción de IFN- $\gamma$ .
<b>Células NK</b>	El estrógeno, al igual que la progesterona, en concentraciones fisiológicas disminuye la citotoxicidad de las células NK, sin embargo, su acción respecto al número es controversial.
<b>Neutrófilos</b>	Los estrógenos regulan la quimiotaxis, la infiltración y la producción de citoquinas como IL-6, IL-1B y TNF- $\alpha$ en los neutrófilos, dado que el estradiol al unirse al ERE de ADN de los neutrófilos propicia su proliferación y retrasa la apoptosis.

<b>Linfocitos Th17</b>	El estrógeno disminuye la producción de interleucina 17 por las células Th17. La progesterona de igual manera frena las respuestas Th17.
<b>Células dendríticas</b>	A través del ER- $\alpha$ , los estrógenos estimulan la diferenciación y aumentan el número de células dendríticas durante la inflamación, las cuales son necesarias para que se inicien los dos tipos de respuestas inmunitarias.
<b>Linfocitos B y anticuerpos</b>	El estrógeno aumenta la respuesta humoral mediante ER- $\alpha$ y b, estimulando la maduración, la diferenciación, la actividad, la supervivencia y la producción de anticuerpos de los linfocitos B y dichas acciones se optimizan en respuesta a infecciones. Los estrógenos aumentan la expresión de ARNm BAFF (B-cell activating factor), una citoquina fundamental para la supervivencia y la maduración de linfocitos B y el mismo efecto es visto con la progesterona. Por estas razones, la vacunación en las mujeres proporciona una protección más eficaz, ya que es concomitante con altas concentraciones de anticuerpos séricos.

**Fuente:** elaboración propia.

Entretanto, la regulación que ejercen los IFN de tipo I sobre las células NK se manifiesta en el marco de su actividad citolítica y en la producción de citoquinas (IFN- $\gamma$  y TNF $\alpha$ ) y quemoquinas (CCL3, CCL4 y CCL5). En el SARS-CoV-2 se ha visto que existe una disminución de linfocitos NK en la sangre, sugiriendo un arresto de estas células en el tejido pulmonar, cuya persistencia significaría una potenciación del daño tisular y un recrudecimiento de la severidad de la enfermedad, debido a la incapacidad regenerativa del tejido (34); sin embargo, otros autores han observado que las poblaciones de células NK de pacientes con COVID-19 exhiben un aumento de la expresión del receptor NKG2A, conduciendo a la disminución de la actividad citolítica y la expresión de TNF $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , manifestándose como un agotamiento funcional (34, 35) y una regulación a la baja de componentes del complejo MHC, limitando el potencial de reconocimiento de péptidos extraños en el sistema inmune y contribuyendo al desarrollo de una infección potencialmente mortal (36).

De esta manera, la concentración desproporcionada de linfocitos NK, evitada por las altas concentraciones de estrógenos, y la ausencia de su actividad citotóxica, se asocia

a un pronóstico negativo al presentarse una estimulación del ambiente proinflamatorio y una hiperactivación de los receptores del factor estimulante de las células del linaje de monocitos-macrófagos y de neutrófilos, como el CSF2RA (37) (tabla 1). En pacientes hombres con COVID-19 existe un aumento de la infiltración y la diferenciación de monocitos/macrófagos en el tejido pulmonar, viéndose la subespecie no clásica (CD14+CD16++) en mayor aumento, la cual tiene efectos proinflamatorios (38, 39). Las concentraciones altas de estrógenos en las mujeres reducen el número de células NK, sugiriendo una disminución de las poblaciones de monocitos/macrófagos, conduciendo así a la rectificación del equilibrio inmunológico.

## Discusión

### Progesterona y estrógenos: ¿mismo equipo o rivales?

Las hormonas sexuales se ven involucradas en la regulación de múltiples tejidos y sistemas, entre los que se puede destacar el inmune (tabla 2). El contexto hormonal otorga una diferenciación clara entre sexos, dada por concentraciones

significativamente mayores de estrógenos y progesterona en las mujeres (40).

En general, se puede afirmar que los estrógenos generan una disminución de la razón entre Th1/Th2, al inhibir la producción de citoquinas Th1, tales como IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , y estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$  (41), potenciando la respuesta inflamatoria y reafirmando la autorregulación hormonal del sistema inmune femenino. La acción inmunoestimuladora que desempeña el estradiol resultaría favorables al inicio de la respuesta inmune, sin embargo, cuando esta se desborda en el CRS puede ser contrarrestada por las acciones antiinflamatorias o inmunosupresoras de la progesterona (42), por lo que esta resultaría esencial en la protección que se observa en las mujeres contra el COVID-19 (43).

Los mecanismos biológicos detrás de las propiedades de los estrógenos son mediados por su interacción con los receptores de estrógenos intracelulares o con los acoplados a la membrana que se encuentran en progenitores hematopoyéticos, linfocitos T CD4+, CD8+, células B, monocitos, macrófagos, DCs, mastocitos y células NK (44, 45). La unión con sus receptores intracelulares permite que en conjunto actúen como reguladores transcripcionales sobre los elementos de respuesta a estrógenos, modulando de esta manera la transcripción de genes diana involucrados en el sistema inmune innato y adaptativo (45, 46). Asimismo, se han descrito propiedades antivirales de los estrógenos mediante los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos en SARS-CoV y MERS-CoV con un posible enfoque terapéutico (47).

Durante la fase lútea del ciclo ovárico se presenta un aumento considerable de las concentraciones de estrógenos, lo cual se traduce en una respuesta inmune con predominio Th2, dado por una disminución de la producción de IL-2 y un aumento de IL-4 por parte de linfocitos T (48). También se ha visto un aumento en el número de neutrófilos, acompañado de una disminución de las células NK (49).

Tras la sinapsis inmunitaria en los nódulos linfoides se favorece la proliferación de linfocitos T naive (Th0) y su diferenciación en respuesta al

microambiente de citoquinas. Se ha visto que la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+ se reduce de manera severa en pacientes infectados por SARS-CoV-2, indicando un predominio de la respuesta citotóxica, sin embargo, el estradiol invierte esta proporción (47). Asimismo, se ha reportado que los estrógenos potencian la proliferación de los linfocitos T reguladores por vía del aumento de la expresión de FoxP3 (tabla 1), promoviendo la inmunotolerancia (45, 50).

En el sistema cardiovascular, los estrógenos ejercen un rol protector en la función endotelial al unirse al elemento de respuesta a estrógenos del promotor del gen de la óxido nítrico sintasa endotelial en condiciones estresoras como la hipoxia, característica de las primeras etapas de COVID-19 (47), generando un aumento en la transcripción y la actividad de la enzima (51), lo que conduce a un incremento de la secreción de óxido nítrico que atenúa la respuesta vasoconstrictora, ayudando a mantener el flujo sanguíneo y protegiendo el tejido pulmonar. Este efecto del estrógeno es potenciado por su influencia en la producción de prostaciclina y la disminución de los niveles producidos del vasoconstrictor endotelina-1 (47), por lo tanto, pese a las altas tasas de infección por SARS-CoV-2 en mujeres premenopáusicas (4), posiblemente atribuibles a la acción de las altas concentraciones fisiológicas de estrógenos que estimulan la expresión de ECA2 (52), el papel protector que ejercen los estrógenos y la progesterona se refleja en que, en la mayoría de las pacientes, la infección no evoluciona a un estado crítico, siendo más baja la incidencia de casos fatales. Esto es demostrado en un estudio sobre el uso de estrógenos exógenos en grupos de mujeres peri y posmenopáusicas con COVID-19, donde la cohorte en terapia de reemplazo hormonal indicó una tasa de mortalidad del 2,28%, mientras que de la cohorte sin la terapia falleció el 6,51% (53).

La progesterona ejerce sus efectos a través de los receptores de progesterona, los cuales pueden ser de tipo intracelulares o acoplados a la membrana, al igual que los estrógenos, y pueden encontrarse en la gran mayoría de las células del sistema inmunitario y en células epiteliales y endoteliales presentes en la vía respiratoria (50, 54). Se sabe que la progesterona, además de sus

receptores clásicos, puede unirse a receptores de mineralocorticoides y glucocorticoides. Se teoriza que su acción sobre los receptores de mineralocorticoides aumenta la volemia, lo que causa una reducción de la actividad del eje renina-angiotensina, disminuyendo la producción de angiotensina II, la cual tiene efectos proinflamatorios perjudiciales al momento de luchar contra el SARS-CoV-2 (55) (figura 3). Por otro lado, los receptores de glucocorticoides actúan en los linfocitos T para ejercer un papel inmunomodulador y antiinflamatorio (56). Por último, se ha observado que niveles fisiológicos de progesterona en las mujeres estimulan: anfiregulina, IL-6, TGF- $\beta$  e IL-22, las cuales van a propiciar la proliferación y la reparación del epitelio alveolar (54).

Paralelamente, se conoce que la progesterona en líneas generales favorece un predominio de la producción de citoquinas Th2 sobre las Th1, por lo que inhibe la producción de IL-12 e IL-1B por parte de macrófagos y DCs (50) (tabla 2).

### ABC del X Y en inmunidad

El cromosoma X contiene más de 150 millones de pares de bases de ADN, con más de 800 genes codificantes de proteínas (57). Además, es el cromosoma que posee la mayoría de los genes relacionados con el sistema inmune innato y adaptativo (tabla 1), así como una gran parte (10%) de todos los microRNA (miRNA) del genoma (20).

En contraparte, el cromosoma Y contiene apenas 60 millones de pares de bases de ADN, su porción larga es heterocromática y tiene un reducido número de genes codificantes de proteínas, que en general son propias del desarrollo sexual masculino o transposiciones autosómicas (57).

Estudios filogenéticos mostraron que hombres con haplogrupo I (uno de los linajes del cromosoma Y más común en Europa) tenían una respuesta inflamatoria alta y una baja inmunidad adaptativa (58). Los autosomas y el cromosoma X ven regulado su estado eucromático/heterocromático por el cromosoma Y, es decir, que este controla la expresión y el silenciamiento de los genes, incluyendo los de respuesta inmune.

Del mismo modo, el cromosoma Y regula el empalme genético alternativo, el cual es específico según la población celular y tisular.

La mitocondria celular cumple funciones no solo bioenergéticas y biosintéticas, de las que depende la replicación y la supervivencia del SARS-CoV-2 en el huésped (59), sino que también tiene funciones de regulación fundamentales en la respuesta inmune innata y adaptativa (60), así como para la activación y la supervivencia de fenotipos específicos de las células inmunes, como en los macrófagos, cambiando su fenotipo proinflamatorio (M1) al antiinflamatorio (M2) gracias al paso del ciclo de los ácidos tricarbónicos a la  $\beta$ -oxidación (61). Asimismo, la membrana externa de la mitocondria contiene la proteína señalizadora antiviral mitocondrial que se activa por receptores similares a RIG-I (62). Se estima que su correcto funcionamiento es crucial para evitar que los macrófagos induzcan el CRS tras ser infectados por SARS-CoV-2 (63).

Se teoriza que estos mecanismos asociados a la mitocondria explican la diferencia en mortalidad y contagios masculinos, debido a una menor eficacia de las mitocondrias de hombres. Esta menor eficacia se explica ya que la herencia de la mitocondria siempre es materna (64), y en el proceso de maduración del óvulo la mitocondria es sometida a un "control de calidad", donde se analiza si hay defectos o mutaciones, este control solo se ve en especímenes femeninos (65).

### Conclusión

Esta revisión confirma una disparidad de la infección y la evolución patológica del COVID-19 atribuida al sexo, presentándose una menor severidad y mortalidad en la población femenina a nivel global.

Se propone que a raíz del balance de hormonas inmunoestimuladoras (estrógenos) e inmunosupresoras (progesterona) y su acción conjunta, aunque separada en ciertos momentos de la respuesta inmunitaria, se explica la protección de las mujeres frente a la infección por SARS-CoV-2.

En términos de factores diferenciales endocrinos existe una mayor reserva de ECA2

en mujeres, pues expresan al doble el gen de la ECA2 ubicado en el alosoma X, además poseen una tendencia a presentar polimorfismos y dimerizaciones diversas, lo que dificulta la interacción con el virus. De igual manera, menores valores en mujeres de TMPRSS2, debido a la menor estimulación por andrógenos, dificultan la entrada del virus a la célula.

Asimismo, las citoquinas condicionan el riesgo de daño tisular y la progresión nociva de la enfermedad. A saber, mayores cantidades de IFNs evidenciables en mujeres ejercen un papel protector en la defensa antiviral, logrando reducir el deterioro clínico.

El dimorfismo sexual existe y se evidencia en la patogenicidad del COVID-19. Siendo así el avance investigativo y tecnológico con base en esta premisa es crucial para el correcto entendimiento de las enfermedades.

### Agradecimientos

Los autores manifiestan gratitud a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, expresamente a la profesora Angélica María González Clavijo, quién facilitó un espacio académico para el desarrollo de esta investigación.

### Declaración de fuentes de financiación

Los autores niegan haber recibido financiación de cualquier tipo.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### Referencias

- [1] Llanes A, Restrepo CM, Caballero Z, Rajeev S, Kennedy MA, Lleonart R. Betacoronavirus Genomes: How Genomic Information Has Been Used to Deal with Past Outbreaks and the COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci.* 2020;2:1-30. <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0448.v1>
- [2] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [3] Statista. COVID-19: número de muertes por país en 2021 [Internet]. [citado 2022 febr. 05]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-wuhan-por-pais/#statisticContainer>
- [4] INS. COVID-19 en Colombia [Internet]. [citado 2021 en. 13]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
- [5] Basso N. Capítulo 24 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. Saha [Internet]. 2014;(24):114-6. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/1/pdf/libro-hipertension/Cap.024.pdf>
- [6] Oliva-Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Rev Científ Inst Nac Salud.* 2020;3(2):79-86. <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
- [7] Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest.* 2020;44(5):951-6. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>
- [8] Aksoy H, Karadag AS, Wollina U. Angiotensin II receptors: Impact for COVID-19 severity. *Dermatol Ther.* 2020;33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.13989>
- [9] 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.* 2020;9(1):53-64. <https://doi.org/10.1111/andr.12836>
- [10] Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19

- and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double x-chromosome in females be protective against SARS-COV-2 compared to the single x-chromosome in males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>
- [11] Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CY, Norris CM, et al. Sex differences in COVID-19: Candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2020;320(1):H296-304. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00755.2020>
- [12] Darbani B. The expression and polymorphism of entry machinery for covid-19 in human: Juxtaposing population groups, gender, and different tissues. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103433>
- [13] Moradi F, Enjezab B, Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2003-6. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.014>
- [14] Ferretti L, Gagnat A. Déficit androgénico ligado a la edad. *EMC Urol.* 2020;52(2):1-5. [https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(20\)43728-4](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(20)43728-4)
- [15] López-Reyes A, Martínez-Armenta C, Espinosa-Velázquez R, Vázquez-Cárdenas P, Cruz-Ramos M, Palacios-Gonzalez B, et al. NLRP3 Inflammasome: The Stormy Link Between Obesity and COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11(octubre):1-9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570251>
- [16] Lee S, Channappanavar R, Kanneganti T. Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1083-99. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.005>
- [17] van den Berg DF, te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol.* 2020;11(junio):1-6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01580>
- [18] Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6):1-10. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>
- [19] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685>
- [20] Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: Might they explain male/female differences?: The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *BioEssays.* 2011;33(11):791-802. <https://doi.org/10.1002/bies.201100047>
- [21] Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>
- [22] Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D, et al. Association of toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: Findings from a nested case-control study. *Elife.* 2021;10:1-15. <https://doi.org/10.7554/eLife.67569>
- [23] Smit JJ, Lindell DM, Boon L, Kool M, Lambrecht BN, Lukacs NW. The balance between plasmacytoid DC versus conventional DC determines pulmonary immunity to virus infections. *PLoS One.* 2008;3(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001720>
- [24] Campana P, Parisi V, Leosco D, Bencivenga D, Della Ragione F, Borriello A. Dendritic Cells and SARS-CoV-2 Infection: Still an Unclear Connection. *Cells.* 2020;9(9). <https://doi.org/10.3390/cells9092046>
- [25] Han J, Sun J, Zhang G, Chen H. Dcs-based therapies: Potential strategies in severe sars-cov-2 infection. *Int J Med Sci.* 2021;18(2):406-18. <https://doi.org/10.7150/ijms.47706>

- [26] Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis E, Sousa C. Innate Antiviral Responses by Means of TLR7-Mediated Recognition of Single-Stranded RNA. *Science*. 2004;303(5663):1529-31. <https://doi.org/10.1126/science.1093616>
- [27] Zhou R, Kai-Wang TK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X, et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3614132>
- [28] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):87-103. <https://doi.org/10.1038/nri3787>
- [29] Laffont S, Rouquié N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Asporid C, et al. X-Chromosome Complement and Estrogen Receptor Signaling Independently Contribute to the Enhanced TLR7-Mediated IFN- $\alpha$  Production of Plasmacytoid Dendritic Cells from Women. *J Immunol*. 2014;193(11):5444-52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303400>
- [30] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-24. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- [31] Feng E, Balint E, Poznanski SM, Ashkar AA, Loeb M. Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*. 2021;10(3):708. <https://doi.org/10.3390/cells10030708>
- [32] Lopez L, Sang PC, Tian Y, Sang Y. Dysregulated interferon response underlying severe covid-19. *Viruses*. 2020;12(12):1433. <https://doi.org/10.3390/v12121433>
- [33] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515). <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
- [34] Masselli E, Vaccarezza M, Carubbi C, Pozzi G. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *Adv Biol Regul*. 2020;77. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100737>
- [35] Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-5. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
- [36] Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- $\gamma$ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-89. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
- [37] van Eeden C, Khan L, Osman MS, Tervaert JW. Natural killer cell dysfunction and its role in covid-19. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms21176351>
- [38] Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315-20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- [39] Kosyreva A, Dzhililova D, Lokhonina A, Vishnyakova P, Fatkhudinov T. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:1-16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.682871>
- [40] Andrológica. Estrógenos en el hombre [Internet]. 2021 [citado 2022 en. 13]. Disponible en: <https://andrologica.es/2/estrogenos-en-el-hombre/>
- [41] Salem ML. Estrogen, a double-edged sword: Modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(1):97-104. <https://doi.org/10.2174/1568010043483944>
- [42] Gargaglioni LH, Marques DA. Reply to Jakovac: Sex differences in COVID-19 course and outcome: progesterone

- should not be neglected. *J Appl Physiol.* 2020;129(5):107–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00835.2020>
- [43] Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [44] Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>
- [45] Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol.* 2018;9:1–21. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>
- [46] Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol.* 2015;294(2):36–69. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.018>
- [47] Breithaupt-Faloppa AC, Correia CJ, Prado CM, Stilhano RS, Ureshino RP, Moreira LF. 17 $\beta$ -estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV2 infection. *Clinics.* 2020;75(24):1–8. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1980>
- [48] Faas M, Bouman A, Moesa H, Heineman MJ, De Leij L, Schuiling G. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: A Th2-type response? *Fertil Steril.* 2000;74(5):1008–13. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01553-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01553-3)
- [49] Barañao RI. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Saegre.* 2009;16(2):20–30.
- [50] Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinol (Estados Unidos).* 2020;161(9):1–8. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>
- [51] Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham BB, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3):E562–7. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00295.2020>
- [52] Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 $\beta$ -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ.* 2010;1(1):6. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-1-6>
- [53] Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2020;18(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z>
- [54] Pinna G. Sex and COVID-19: A Protective Role for Reproductive Steroids. *Sci Soc.* 2020;32(1):P3–6. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.004>
- [55] Jakovac H. Sex differences in COVID-19 course and outcome: Progesterone should not be neglected. *J Appl Physiol.* 2020;129(5):107–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00740.2020>
- [56] Hierweger AM, Engler JB, Friese MA, Reichardt HM, Lydon J, DeMayo F, et al. Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(2). <https://doi.org/10.1111/aji.13084>
- [57] Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ. The Role of Genetic Sex and Mitochondria in Response to COVID-19 Infection. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(8):629–34. <https://doi.org/10.1159/000508560>
- [58] Maan AA, Eales J, Akbarov A, Rowland J, Xu X, Jobling MA, et al. The y chromosome: A blueprint for men's health? *Eur J Hum Genet.* 2017;25(11):1181–8. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.128>
- [59] El-Bacha T, Da Poian AT. Virus-induced changes in mitochondrial bioenergetics as potential targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(1):41–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2012.09.021>

- [60] Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015;42(3):406–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
- [61] Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, et al. Diverse roles of mitochondria in immune responses: Novel insights into immuno-metabolism. *Front Immunol*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
- [62] Hee JS, Cresswell P. Viperin interaction with mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) limits viperin-mediated inhibition of the interferon response in macrophages. *PLoS One*. 2017;12(2):1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172236>
- [63] Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;57:102833. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102833>
- [64] Silkaitis K, Lemos B. Sex-biased chromatin and regulatory cross-talk between sex chromosomes, autosomes, and mitochondria. *Biol Sex Differ*. 2014;5(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-5-2>
- [65] Lieber T, Jeedigunta SP, Palozzi JM, Lehmann R, Hurd TR. Mitochondrial fragmentation drives selective removal of deleterious mtDNA in the germline. *Nature*. 2019;570(7761):380–4. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1213-4>