

Artículo de Revisión

LA DESVENTAJA DE LOS HOMBRES FRENTE A LA COVID-19. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL SEXO SOBRE LA RESPUESTA INMUNITARIA ANTE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

The disadvantage of men against COVID-19. Analysis of the influence of sex on the immune response to SARS-CoV-2 infection

ADRIANA PEDREÁÑEZ 

Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

JESÚS MOSQUERA-SULBARÁN 

Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

NELSON MUÑOZ 

Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador.

DIEGO TENE 

Laboratorio Clínico del Hospital General IESS. Riobamba. Ecuador.

JORGE ROBALINO 

Instituto de Ginecología y Osteoporosis INGINOST. Riobamba. Ecuador.

Correspondencia: MgSc. Adriana Pedreáñez, PhD.

Apartado Postal: 23

Maracaibo 4001-A

Zulia, Venezuela

E mail: apedreanez@gmail.com

Receipt: 13/05/2021
Acceptance: 14/06/2021

RESUMEN

El mundo se encuentra en medio de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En la mayoría de los países, la tasa de mortalidad, así como, la severidad de la enfermedad es más alta en hombres que en mujeres. Este sesgo sexual sugiere que los hombres son más propensos a desarrollar complicaciones graves o a sucumbir a las mismas, lo que conduce a la muerte. Por lo tanto, es importante comprender los elementos biológicos basados en el sexo que inciden en la respuesta inmunitaria. El objetivo de ésta revisión fue hacer un análisis en relación a la evidencia disponible sobre los diferentes factores que permitirían explicar esta disparidad sexual. Abordamos las diferencias en la respuesta inmunitaria en ambos sexos tomando en cuenta el aspecto genético, hormonal y el papel del sistema renina-angiotensina. Para ello, se realizó una búsqueda minuciosa en diferentes bases de datos utilizando las siguientes palabras clave: (Diferencia de sexo, genética, hormonas sexuales, COVID-19, SARS-CoV-2, respuesta inmunitaria, inflamación, hombres, mujeres). Los resultados de nuestro análisis ofrecen una comprensión más clara sobre la influencia de las diferencias sexuales en la capacidad de respuesta a una infección, con especial énfasis en la infección por SARS-CoV-2. Conocer estos factores no solo ayudará a comprender mejor la patogenia de la COVID-19, sino, además, guiará el diseño de terapias efectivas para la medicina personalizada basada en las diferencias sexuales.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, respuesta inmunitaria, cromosoma X, hormonas sexuales, diferencias sexuales.

1. Introducción

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus β , ahora denominado SARS-CoV-2, fue identificado como la causa de un brote de enfermedad respiratoria aguda en la ciudad de Wuhan, China (Guan, *et al.*, 2020). El SARS-CoV-2 causa una enfermedad respiratoria denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Desde su brote, la enfermedad se extendió rápidamente y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo de 2020 (Ghebreyesus, 2020).

Según los datos de Global Health 5050, la severidad de la COVID-19 y la tasa de mortalidad por la enfermedad son altos entre los hombres de diferentes países (Global health 50/50, 2021). Al 22 de marzo de 2021, los datos globales indican que por cada 10 casos diagnosticados del sexo femenino hay 10 casos del sexo masculino. Por cada 10 hospitalizaciones del sexo femenino hay 11 del masculino. Por otra parte, por cada 10 ingresos femeninos a la unidad de cuidados intensivos hay 18 masculinos, y por cada 10 defunciones femeninas hay 13 masculinas (Global health 50/50, 2021). Estos datos indican que la incidencia de la infección es similar tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, en los hombres se observa una tendencia hacia el desarrollo de casos más severos que desembocan en una mayor mortalidad.

Es importante señalar que este sesgo sexual se ha observado en otros brotes de coronavirus. Al respecto, el brote de MERS en Arabia Saudita entre 2013-2014, mostró una tasa de letalidad del 52% en hombres y del 23% en mujeres (Alghamdi, *et al.*, 2014). La epidemia de SARS-CoV-1 de Hong Kong arrojó que los hombres tenían una significativa mayor tasa de letalidad que las mujeres, 21,9% frente a 13,2%; ($p < 0,0001$) (Karlberg, *et al.*, 2004). Durante el mismo brote en Singapur, el sexo masculino se asoció con una razón de probabilidades de 3,10 (IC del 95% = 1,64, 5,87; $p \leq 0,001$) para la admisión o muerte en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Leong, *et al.*, 2006). Reportes similares han sido informados en otros países como China (Li, *et al.*, 2020; Epidemiology Working Group, 2020; Yang, *et al.*, 2020), México, Suiza, Perú, Colombia, Canadá, Austria, Portugal, Alemania, Ucrania, Australia, Corea del Sur, República Dominicana, España, Bélgica, Argentina, Ecuador, Italia, entre otros

(Gargaglioni & Marques, 2020). Estos datos sugieren que elementos relacionados con el sexo podrían estar implicados en la vulnerabilidad de los hombres ante la COVID-19. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es brindar un análisis de los factores biológicos basados en el sexo que subyacen en la respuesta inmunitaria y que podrían ser determinantes para comprender mejor la fisiopatología de esta enfermedad y el sesgo sexual asociado a la misma.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura biomédica. Las diferentes fuentes consultadas fueron revisadas por los investigadores de forma independiente. Para la elaboración del análisis se realizó una búsqueda de artículos publicados desde diciembre de 2019 hasta Abril de 2021 en las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Scopus, Embase, Cochrane Library y Science Direct. Las palabras clave utilizadas de forma individual o combinada para dicha búsqueda fueron (Diferencia de sexo, genética, hormonas sexuales, COVID-19, SARS-CoV-2, respuesta inmunitaria, inflamación, hombres, mujeres/ sex difference, genetics, sex hormones, COVID-19, SARS-CoV-2, immune response, inflammation, male, female). Las búsquedas duplicadas se eliminaron. Se revisaron meta análisis, estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas. Para evaluar la calidad de la evidencia solo se tuvieron en cuenta los artículos originales.

Características de la respuesta inmunitaria asociadas al sexo

Tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa difieren entre hombres y mujeres. En general, las mujeres tienen respuestas inmunitarias más contundentes que los hombres por razones que aún no se comprenden totalmente. Desde el punto de vista de la inmunidad innata, células como monocitos/macrófagos y células dendríticas presentan variaciones en cuanto a la expresión y activación de los receptores tipo Toll (TLR). Por ejemplo, los macrófagos de los machos expresan niveles más altos de TLR4 en comparación con las células de las hembras (Aomatsu, *et al.*, 2013). Por otro lado, se ha demostrado que los macrófagos de ratones hembra expresan niveles más altos de MyD88, una proteína adaptadora citosólica que juega un papel central en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, la cual funciona como un transductor de señal clave en las vías bioquímicas de activación del receptor de la interleucina-1(IL-1) y de receptores tipo Toll (Zheng, *et al.*, 2006).

Adicionalmente, las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) así como las células dendríticas de las hembras producen niveles más altos de interferón, luego de la activación específica del receptor tipo Toll 7 (TLR7) (Meier, *et al.*, 2009; Laffont, *et al.*, 2014). Este hecho es particularmente importante, ya que se ha descrito que esta citocina es clave en la respuesta contra la infección por SARS-CoV-2 (Sa Ribero, *et al.*, 2020). Por el contrario, las CMSP de los machos producen no solo menores cantidades de IFN- α en respuesta a la activación de TLR7, sino también mayores cantidades de la citocina inmunosupresora IL-10 después de la estimulación específica de los receptores TLR8 y TLR9 (Torcia, *et al.*, 2012).

La respuesta inmunitaria frente a ciertas vacunas también varía de acuerdo al sexo. Al respecto, se ha descrito mayor producción de anticuerpos frente a la vacuna trivalente contra la influenza estacional (TIV), así como de citocinas proinflamatorias en el suero de las mujeres en comparación con los hombres independientemente de la edad, lo cual se correlacionó con los niveles de proteínas STAT3 fosforiladas en los monocitos (Furman, *et al.*, 2014). En este contexto, la recepción de una dosis completa o la mitad de la TIV estacional en adultos de 18 a 49 años de edad da como resultado títulos de anticuerpos neutralizantes específicos que son más altos en las mujeres en comparación

con los hombres. Además, algunas reacciones sistémicas, así como en la zona de la inyección fueron significativamente menores en los hombres (Engler, *et al.*, 2008).

Por otra parte, algunos estudios han descrito un sesgo sexual en cuanto a la producción de citocinas proinflamatorias por células inmunitarias. Las células mononucleares femeninas en cultivo producen casi un 30% menos de TNF- α en comparación con las células masculinas, luego de la estimulación con lipopolisacárido (LPS) (Moxley, *et al.*, 2002). Otros estudios, han confirmado que los machos producen niveles significativamente más altos de IL-6 que las hembras después de la exposición *in vivo* a LPS. También se ha verificado que los macrófagos derivados de machos desafiados con LPS producen niveles más altos de IL-1 β y niveles más bajos de prostaglandina (PGE-2) que las células derivadas de hembras tratadas de manera similar (Marriot, *et al.*, 2006). Los macrófagos peritoneales aislados de roedores machos producen cantidades significativamente menores de prostanoïdes antiinflamatorios después del tratamiento con LPS en comparación con las células derivadas de las hembras (Marriot, *et al.*, 2006).

En las respuestas inmunitarias adaptativas también se observan diferencias significativas en relación al sexo. Se ha descrito que las hembras exhiben respuestas inmunitarias humorales y celulares más intensas después de la vacunación en comparación con los machos (Klein, *et al.*, 2015).

Por otro lado, el recuento de células T es un aspecto controversial cuando hablamos del sesgo sexual, debido a que, mientras algunos estudios han demostrado recuentos absolutos de células CD3+ más altos en mujeres que en hombres, así como, mayor proporción de células CD4+/CD8+ (Wikby, *et al.*, 2008; Das, *et al.*, 2008). Otros estudios indican que en comparación con los hombres, las mujeres tienen un mayor porcentaje de linfocitos T totales. Sin embargo, no hay diferencias en la proporción de células CD4+/CD8+ (Giltay, *et al.*, 2000; Bouman, *et al.*, 2004).

Las diferencias sexuales en cuanto a la producción de citocinas también se han descrito. Por ejemplo, un estudio comparó el perfil de citocinas de las células T colaboradoras específicas para el citomegalovirus (CMV) en hombres y mujeres sanos seropositivos. La respuesta de citocinas reflejó que las mujeres tuvieron una secreción más alta y significativa de IFN- γ y de IL-2 (Villacres, *et al.* 2004). Un análisis similar con el virus del herpes simple 1 mostró una tendencia hacia una mayor capacidad de respuesta a las citocinas en las mujeres, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Villacres, *et al.* 2004).

El sesgo sexual en cuanto a la secreción de citocinas por parte de las células T colaboradoras también se ha observado en estudios realizados en ratones donde se demostró un incremento en la producción de citocinas en hembras en comparación con los machos después de infecciones parasitarias o virales (Barrat, *et al.*, 1997; Geurs, *et al.*, 2012).

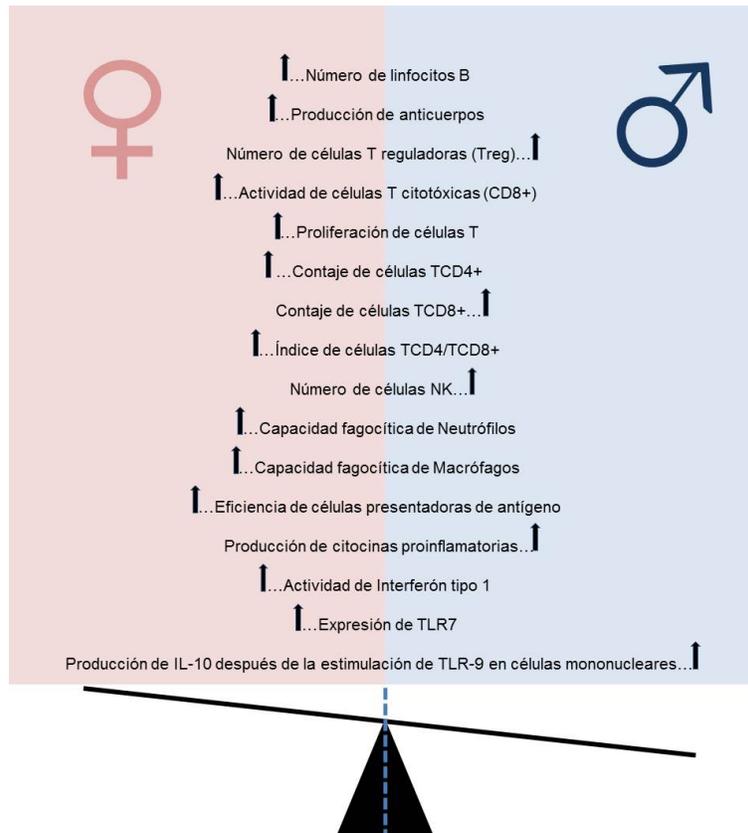
Adicionalmente, estudios previos han evaluado el patrón de secreción de citocinas tanto Th1 como Th2 en ambos sexos. Al respecto se ha descrito, que las mujeres presentan un perfil de citocinas Th2 predominante. Este podría ser un factor implicado en la mayor concentración de inmunoglobulinas o la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes detectadas en mujeres (Fairweather, *et al.*, 2008). En este sentido, como hemos mencionado previamente, las hembras exhiben en general respuestas de anticuerpos más intensas que los hombres (Furman, *et al.*, 2014). Aunque algunos estudios que han evaluado las respuesta humorales a diferentes vacunas han encontrado mayor respuesta de los hombres que las mujeres a ciertas vacunas, lo que sugiere que esto podría depender también del tipo de vacuna (Bouman, *et al.*, 2005; Cook, 2008).

Las diferencias sexuales que subyacen en la respuesta inmunitaria parecen estar sujetas a una serie de factores aún poco comprendidos y que además estarían sometidos a variaciones relacionadas con el tipo de amenaza (agente infeccioso), la edad, ciclos hormonales, comorbilidades asociadas entre

otros. En la Figura 1, se muestran las diferencias más resaltantes en cuanto a la respuesta inmunitaria entre hombres y mujeres.

Figura 1.

Principales diferencias en la respuesta inmunitaria entre hombres y mujeres. Nótese que en general las mujeres exhiben características inmunitarias que le confieren respuestas más robustas y en consecuencia están mejor preparadas para enfrentar las amenazas antigénicas.



(Fuente: elaboración propia)

El cromosoma X y su relación con la inmunidad

En los mamíferos, el sexo es determinado por la combinación de los cromosomas X e Y, las hembras poseen la combinación XX y los machos la combinación XY. Esta diferencia representa un problema para el desarrollo celular normal, ya que las hembras duplicarían la expresión génica del cromosoma X frente a los machos. Para solucionar esta disparidad, evolutivamente nuestro organismo desarrolló un sistema de compensación de dosis, en el cual las hembras inactivan transcripcionalmente la mayoría de los genes en uno de los dos cromosomas X en todas sus células (Turner, 2007). Este sistema de compensación iguala la expresión de genes del cromosoma X en machos y hembras asegurando que solo un cromosoma X funcione en ambos sexos. Este evento ocurre al principio del desarrollo femenino, lo que da lugar a una expresión en mosaico del cromosoma X materno (X_m) o paterno (X_p) en diferentes células (Turner, 2007). Esto trae como consecuencia que en las hembras, aproximadamente la mitad de las células expresan genes derivados del cromosoma X materno y la otra mitad expresan genes derivados del cromosoma X paterno. Por lo tanto, las mutaciones deletéreas que se producen en un gen vinculado al cromosoma X provocarán la pérdida funcional de la proteína en todas las células de un varón, pero sólo en la mitad de las células de una hembra (Migeon, 2006). A menudo, el mosaicismo celular es

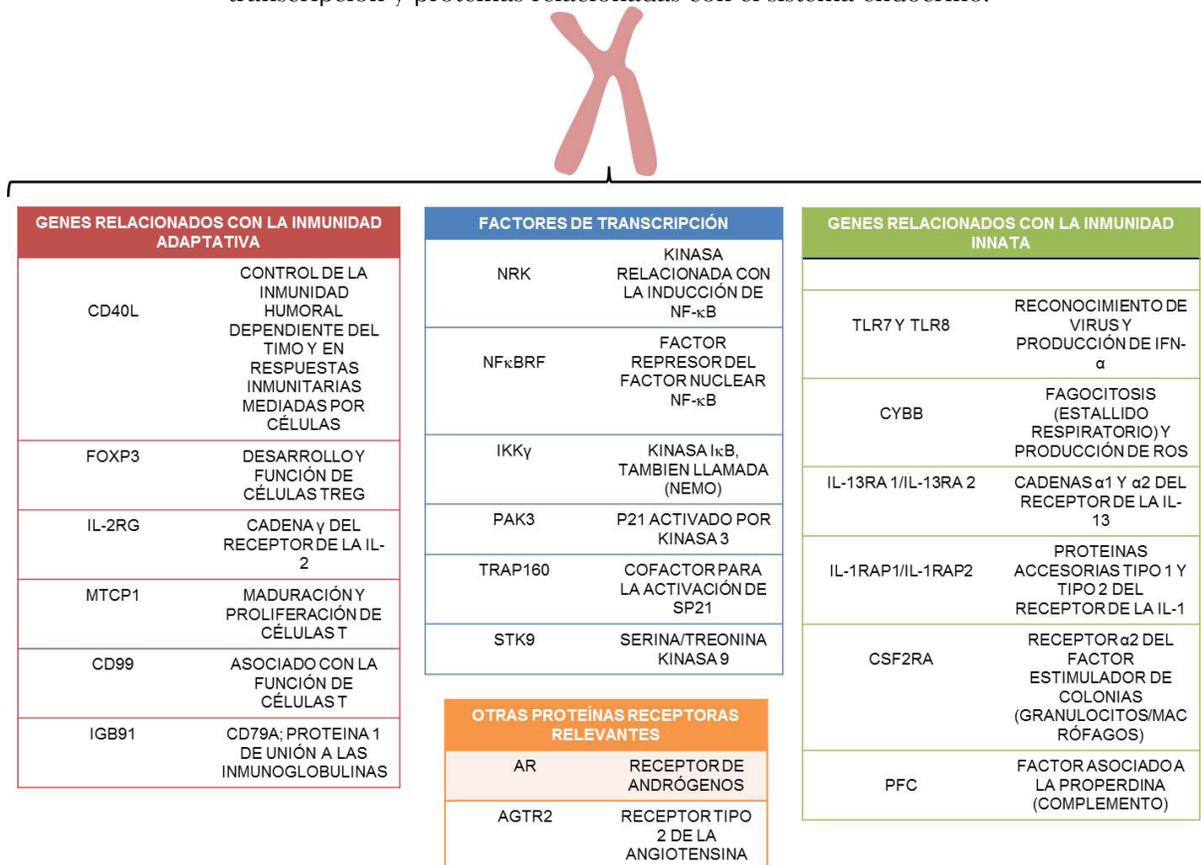
ventajoso, mejora los efectos dañinos de las mutaciones ligadas al cromosoma X y contribuye a la diversidad fisiológica. Sin embargo, en algunos casos, las interacciones dinámicas entre las células de las hembras en mosaico conducen a manifestaciones de enfermedades que poseen un sesgo femenino como las enfermedades autoinmunes (Migeon, 2007; Billi, *et al.*, 2019). Esto se debe a que si bien, clásicamente uno de los cromosomas X se inactiva en el desarrollo temprano, este proceso es imperfecto, y algunos genes escapan de ésta inactivación (Carrel & Willard, 2005). Al respecto, se ha descrito que entre el 15 y el 23% de los genes humanos ligados al cromosoma X escapan a la inactivación del cromosoma X, de modo que ambos alelos pueden expresarse simultáneamente. Se ha planteado la hipótesis de que la expresión bialélica de genes ligados al cromosoma X podría ocurrir en las células inmunitarias femeninas, fomentando así respuestas inflamatorias y autorreactivas dañinas (Souyris, *et al.*, 2019).

En el cromosoma X se encuentran numerosos genes que directa, o indirectamente, están implicados en la inmunidad, y las variaciones que se producen de forma natural en una copia del gen pueden dar lugar a dos alelos distintos con diferentes capacidades de regulación y respuesta. Para las hembras, esto significa una diversidad fisiológica adicional. En este sentido, las hembras no sólo evitan los efectos de las mutaciones genéticas deletéreas, sino que además se benefician de la diversidad añadida cuando se enfrentan a nuevos retos inmunológicos, como las infecciones microbianas (Spolarics, 2007).

En la figura 2 se muestran algunos de los principales genes relacionados con la inmunidad ubicados en el cromosoma X.

Figura 2.

Genes relacionados con la inmunidad ubicados en el cromosoma X. Las diferentes tablas de colores muestran genes relacionados con la inmunidad innata, adaptativa, así como factores de transcripción y proteínas relacionadas con el sistema endocrino.



(Fuente: elaboración propia)

Influencia de las hormonas sexuales en las respuestas inmunitarias

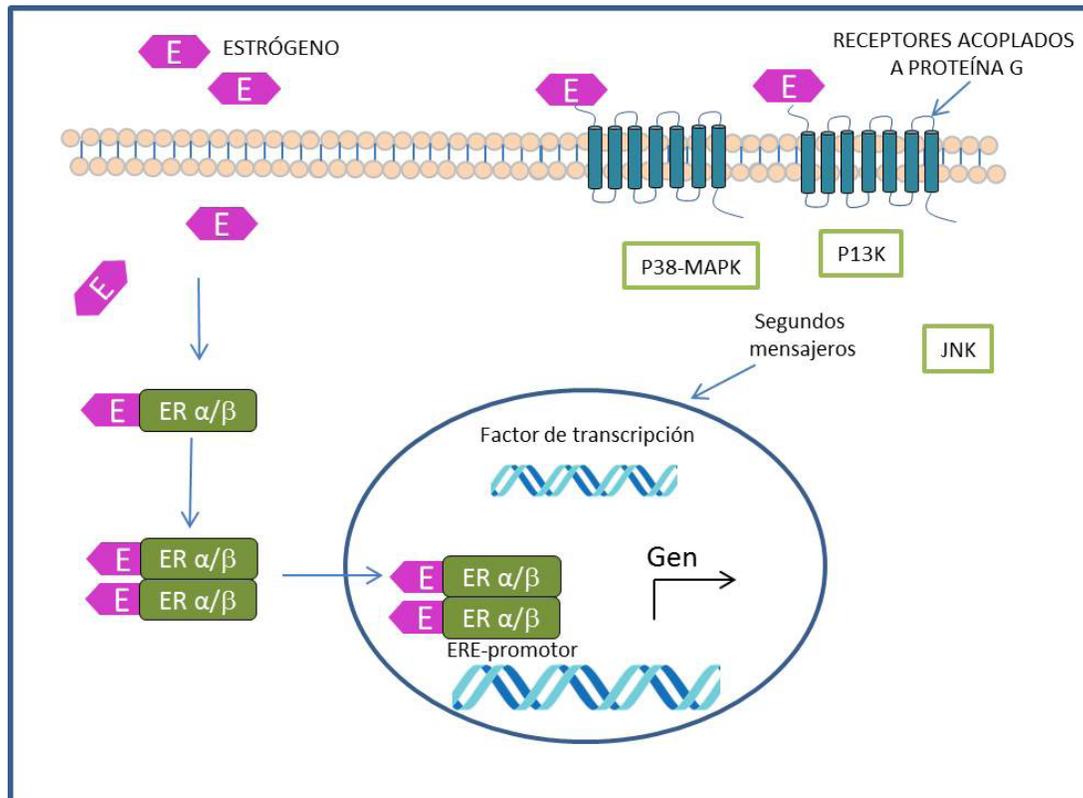
Las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona), están implicadas en los mecanismos de respuesta inmunitaria y por lo tanto en el dimorfismo sexual de las mismas (Jaillon, *et al.*, 2019). Esto ocurre mediante interacciones complejas entre dichas hormonas y sus receptores específicos, los cuales se expresan en diferentes células inmunitarias (Bouman, *et al.*, 2005). Los receptores de estrógeno, por ejemplo, se expresan en los linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas (DC) y células asesinas naturales (NK) (Jaillon, *et al.*, 2019). Así mismo, se han identificado receptores de andrógenos en linfocitos T y B (Bouman, *et al.*, 2005; Ghazeeri, *et al.*, 2011).

El mecanismo por medio del cual los estrógenos interactúan con sus receptores constituyen un ejemplo perfecto de cómo estas hormonas pueden influir en la modulación de la expresión de ciertos genes. Al respecto, los dos subtipos clásicos de receptores de estrógenos son el ER α y ER β , los cuales poseen patrones de expresión celular diferentes dependiendo de las células del sistema inmunitario. ER α es altamente expresado en los linfocitos T mientras que el ER β se encuentra ampliamente expresado en linfocitos B (Phiel, *et al.*, 2005).

El estrógeno debido a sus características bioquímicas puede atravesar la membrana plasmática e interactuar con los receptores ER α y ER β situados en el citoplasma, para ejercer efectos directos sobre la expresión de diversos genes al unirse a las secuencias promotoras de éstos en el ADN (O'Malley, 2005). Esto trae como consecuencia efectos genómicos, los cuales implican la migración de los complejos de estrógeno-receptor al núcleo celular y la interacción directa con la cromatina en secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta a estrógenos (ERE) (O'Lone, *et al.*, 2004; Fuentes & Silveyra, 2019). Alternativamente, el estrógeno puede activar cascadas de señalización intracelular a través de la interacción con GPER1 (G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1), una vía que implica interacciones proteínicas y con otros factores de transcripción que se unen directa o indirectamente al ADN, como el factor nuclear- κ B (NF- κ B), la proteína específica 1 (Sp1), la proteína de unión al potenciador CCAAT β (C/EBP β) o la proteína activadora 1 (AP-1), todas ellas implicadas en la producción de moléculas proinflamatorias por células inmunitarias (Björnström & Sjöberg, 2005). Estos mecanismos ocurren para activar la transcripción de varios genes que no poseen secuencias ERE en sus regiones promotoras (Vrtačnik, *et al.*, 2014) Figura 3.

Figura 3.

Mecanismos implicados en la señalización de los estrógenos. La unión del estradiol (E) a los receptores de estrógenos (ER) induce la dimerización y posterior translocación al núcleo. Los complejos nucleares E-ER se dimerizan y se unen directamente a ERE (elemento de respuesta al estrógeno) o interactúan con otros factores de transcripción en los promotores de los genes diana. Alternativamente los E pueden unirse a receptores acoplados a proteína G en la membrana celular y activar cascadas de proteína-quinasa, regulando la expresión génica a través de la fosforilación/desfosforilación y la activación de factores de transcripción.



(Fuente: elaboración propia)

Se ha demostrado que las hormonas sexuales modulan las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas y sus efectos pueden ser variados y complejos (Giefing-Kröll, *et al.*, 2015). En este sentido, desde el punto de vista de la inmunidad innata por ejemplo, se ha descrito que el 17- β estradiol (E2) suprime la citotoxicidad de las células NK y la capacidad proliferativa de estas células *in vitro* (Hao, *et al.*, 2008). Por otra parte, se ha demostrado que los macrófagos *in vitro* tratados con estradiol experimentan una disminución en la secreción de las citocinas proinflamatorias como las interleucinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α (Kramer, *et al.*, 2004). Sin embargo, un efecto contrario se ha descrito mediante la administración de estradiol a largo plazo *in vivo*. En este sentido, se demostró que la administración crónica de E2 a ratones ovariectomizados aumentó notablemente la expresión de IL-1 β , IL-6, IL-12 y la sintetasa inducible de óxido nítrico en macrófagos peritoneales residentes, en respuesta a LPS (Calippe, *et al.*, 2008).

Aunque el estrógeno tiene un papel complejo en la modulación del sistema inmunitario, generalmente de una manera dependiente de la dosis, se informa que tiene un efecto antiinflamatorio a niveles fisiológicos en mujeres premenopáusicas (Straub, 2007). Citocinas como la IL-6, IL-8 y

el TNF- α , son inhibidas por dosis periovulatorias de estrógeno, mientras que los niveles bajos de estradiol pueden aumentar los mediadores inflamatorios, lo que podría explicar en parte, los estados proinflamatorios asociados a ciertas patologías que muchas mujeres postmenopáusicas padecen por ejemplo; aterosclerosis, diabetes, entre otros (Straub, 2007).

Con respecto a este punto, se ha descrito una relación entre el envejecimiento y el deterioro de la respuesta inmunitaria, el cual está caracterizado por un estado inflamatorio constante de bajo grado que podría contribuir a la severidad de la COVID-19 en los adultos mayores (Pedreñe, *et al.*, 2021). Este estado inflamatorio asociado al envejecimiento parece ser más intenso en los hombres y se ha sugerido que se vincula fuertemente con la disfunción hormonal (Rastrelli, *et al.*, 2021).

En este sentido, estudios previos realizados infectando ratones machos y hembras de diferentes grupos de edad con SARS-CoV para analizar la susceptibilidad a la infección, han demostrado que los ratones machos son más susceptibles a éste virus en comparación con las hembras de la misma edad. Interesantemente, la ovariectomía o el tratamiento de las hembras con un antagonista del receptor de estrógeno aumentó la mortalidad, lo cual sugiere un efecto protector del estrógeno en ratones infectados con SARS-CoV (Channappanavar, *et al.*, 2017).

Por otra parte, la testosterona por el contrario ha demostrado tener un efecto supresor sobre el sistema inmunitario, en particular frente a los antígenos virales (Torcia, *et al.*, 2012). En relación a éste aspecto, se ha sugerido que la testosterona tiene un papel clave en la susceptibilidad de los hombres a la gravedad de la COVID-19 (Rastrelli, *et al.*, 2021). En este sentido, un estudio reciente demostró que los niveles más bajos de testosterona (evaluados el primer día después del ingreso en la UCI) son predictores de mal pronóstico en los hombres infectados con SARS-CoV-2. Adicionalmente se encontró que los bajos niveles de testosterona se asociaron significativamente con el incremento en la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, procalcitonina (PCT), así como con un mayor nivel de neutrófilos y una disminución en el recuento de linfocitos (Rastrelli, *et al.*, 2021). En la tabla 1 se muestran algunos de los efectos más importantes de las hormonas sexuales sobre el sistema inmunitario que podrían tener un papel relevante en la respuesta contra SARS-CoV-2.

Tabla 1.

Efectos de las hormonas sexuales sobre la respuesta inmunitaria y su posible papel en la COVID-19.

Hormona	Efecto	Relevancia en la infección por SARS-CoV-2
Estrógeno	Incrementa la diferenciación de células dendríticas a partir de precursores mieloides	Favorece la presentación antigénica
	Incrementa la activación de células dendríticas y su capacidad para activar linfocitos TCD4+	Favorece la presentación antigénica
	Promueve la activación, maduración, diferenciación, producción de anticuerpos	Respuesta beneficiosa de IgG
	Promueve la síntesis IFN tipo 1	Efecto inflamatorio, beneficioso siempre y cuando se produzca tempranamente

Hormona	Efecto	Relevancia en la infección por SARS-CoV-2
	Modula la producción de IL-6	Citocina proinflamatoria que favorece la producción de anticuerpos, pero en exceso puede ser perjudicial (tormenta de citocinas)
	Promueve la producción de IL-1- β	Citocina proinflamatoria (tormenta de citocinas)
	Suprime la respuesta Th17	Respuesta proinflamatoria, en exceso puede ser perjudicial para el huésped.
	Modula la apoptosis de neutrófilos	Regula la respuesta inflamatoria local en diferentes órganos
	Modula la quimiotaxis y reclutamiento de neutrófilos	Regula la respuesta inflamatoria local en diferentes órganos
	Aumenta la actividad de linfocitos TCD8+	Favorece las respuestas frente a microorganismos intracelulares como los virus
	En células TCD4+ promueve la diferenciación hacia un patrón de secreción Th1	Favorece las respuestas frente a microorganismos intracelulares como los virus
	Aumenta la expresión de FoxP3 y la producción de Treg	Regula la respuesta inflamatoria
Testosterona	Reduce la expresión de TLR4 en macrófagos	Disminuye la activación de macrófagos
	Efecto inmunosupresor (modula la producción de linfocitos y citocinas proinflamatorias)	Regula negativamente la respuesta inmunitaria (Respuesta disminuida)
	Incrementa la producción de IL-10	Antiinflamatorio, suprime la síntesis de citocinas y la expresión de moléculas del CPH
	Disminuye la producción de IFN- γ	Proinflamatorio, activa macrófagos y aumenta la respuesta de anticuerpos
	Disminuye la producción de TNF- α	Activación inmunitaria proinflamatoria de neutrófilos y de células endoteliales (respuesta de fase aguda)

IFN: interferón; IL: interleucina; Th17: respuesta de linfocitos T colaboradores hacia un patrón de secreción Th17; FoxP3: regulador maestro en el desarrollo y función de las células T reguladoras; Treg: linfocitos T reguladores; TLR4: Receptor Toll tipo 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IFN- γ : Interferón gamma; IgG: inmunoglobulina G; CPH: complejo principal de histocompatibilidad

El sistema renina angiotensina y el dimorfismo sexual en la respuesta a la COVID-19

El SARS-CoV-2 utiliza la proteína de la espiga (proteína S) para ingresar a la célula diana. La entrada depende de la unión de la unidad S1 de la proteína S a un receptor celular. En este sentido, el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) como receptor de entrada y emplea además la proteasa de serina celular TMPRSS2 para la ruptura proteolítica de la proteína S. Este paso de “cebado” de la proteína S del coronavirus por las proteasas de la célula huésped es esencial para la entrada del virus en las células y comprende la escisión de la proteína S en los sitios S1/S2 y S2' (Hoffmann, *et al.*, 2020).

Es especialmente interesante que la expresión del gen TMPRSS2 se promueve únicamente a través del receptor de andrógenos (ya que hasta la fecha no se han informado otros elementos reguladores), y aumenta con la exposición a los andrógenos (Lin, *et al.*, 1999). El hecho de que el receptor de andrógenos regule positivamente la expresión de la proteasa TMPRSS2 podría explicar en parte la mayor susceptibilidad de los hombres a la COVID-19. Esto también podría explicar la enfermedad menos severa en los niños, los cuales poseen baja expresión del receptor de andrógenos (Mjaess, *et al.*, 2020). Esta teoría está sustentada por otras observaciones. Por ejemplo, recientemente se ha descrito un riesgo significativamente menor de COVID-19 en pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapia de privación de andrógenos en comparación con aquellos que no la recibieron (Montopoli, *et al.*, 2020).

Los datos sobre la expresión de los componentes del sistema renina angiotensina (SRA) en los diferentes sexos son contradictorios. Aunque es claro que, algunos de sus componentes varían significativamente (Sullivan, *et al.*, 2015). Al respecto, se ha informado que la expresión de la proteína y el ARNm de ACE-2, así como su actividad, son más altas en los riñones de ratones machos en comparación con las hembras en condiciones basales, lo cual implicaría que el SARS-CoV-2 encontraría que ACE-2 está más disponible en los machos. Adicionalmente, la suplementación con estradiol provocó una regulación negativa de la expresión del ARNm de ACE-2 en el riñón del ratón, pero no en el pulmón, lo que demuestra que las hormonas sexuales también pueden regular la expresión de ACE-2 de una manera diferente de acuerdo al tejido (Liu, *et al.*, 2010).

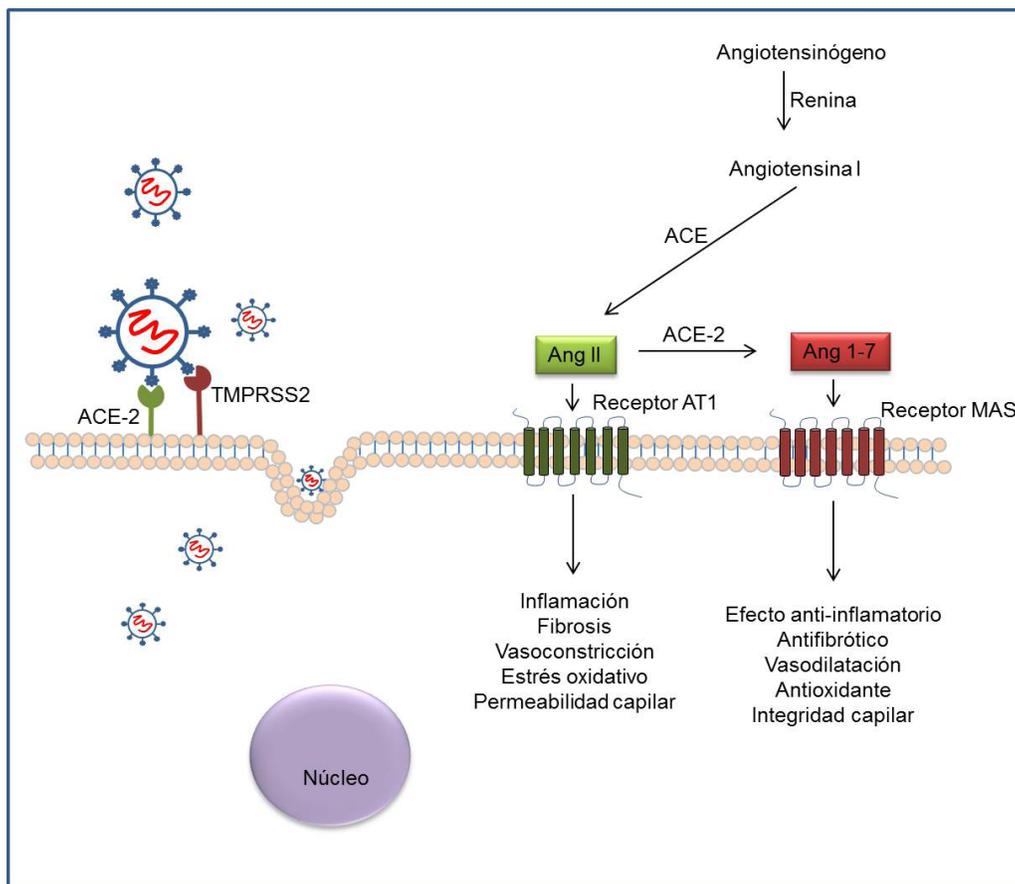
Por otro lado, varios estudios han informado que en condiciones patológicas, los niveles de angiotensina (1-7) [Ang (1-7)] son más altos en mujeres que en hombres, particularmente en los individuos con hipertensión (La Vignera, *et al.*, 2020; Erfinanda, *et al.*, 2021), lo cual sugiere una mayor actividad de ACE-2. Adicionalmente, estudios previos han localizado el gen de la ACE-2 en el cromosoma X (Benjafield, *et al.*, 2004), lo que sugiere que la expresión de la misma y, por lo tanto, la formación de Ang (1-7) puede estar genéticamente aumentada en las mujeres en comparación con los hombres. Por lo tanto, el aumento de los niveles de este vasodilatador también podría contribuir a la protección que poseen las mujeres frente a la hipertensión en comparación con los hombres (Moretti, *et al.*, 2017). Al respecto, la hipertensión es un importante factor de riesgo reconocido de morbilidad y mortalidad para COVID-19 (Salazar, *et al.*, 2020), lo que podría contribuir a la protección que poseen las mujeres frente a esta enfermedad.

En éste orden de ideas, en mujeres premenopáusicas, el aumento de la señalización de Ang (1-7) a través del receptor Mas se ha relacionado con un menor riesgo cardiovascular. Dado que la estimulación del eje Ang (1-7)/Mas protege la barrera endotelial en la lesión pulmonar aguda (LPA) (La Vignera, *et al.*, 2020), algunos investigadores han planteado la hipótesis de que el aumento de la señalización de Ang (1-7)/Mas podría proteger a las mujeres sobre los hombres de desarrollar LPA y

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en la infección por SARS-CoV-2 (Erfinanda, *et al.*, 2021). Figura 4.

Figura 4.

La relación de SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina. ACE: enzima convertidora de angiotensina; ACE-2: enzima convertidora de angiotensina II; Ang II: angiotensina II; Ang 1-7: angiotensina 1-7.



(Fuente: elaboración propia)

3. Conclusión

Tomando en cuenta los datos reportados por diferentes países en cuanto a la evolución de la pandemia de COVID-19, existe un notable sesgo sexual que implica un aumento en la severidad y en la tasa de mortalidad en los hombres en comparación con las mujeres. Una significativa cantidad de evidencias demuestran que las diferencias fisiológicas basadas en el sexo influyen en la respuesta inmunitaria del hospedador a las infecciones. Los genes ligados al cromosoma X, las hormonas sexuales, así como la influencia del SRA, controlan los aspectos de las respuestas innatas y adaptativas a la infección. Hemos descrito como la genética y las hormonas sexuales también regulan e influyen en aspectos relacionados con la entrada del virus a las células, incluida la expresión y actividad de ACE-2 y de la proteasa de serina TMPRSS2. Estas diferencias no solo afectan el riesgo y la

susceptibilidad a la infección, sino también el curso de la enfermedad. Es necesario comprender mejor estos factores para adaptar las terapias y las estrategias de vacunación en un paso hacia la medicina personalizada basada en el sexo, la cual es una variable poco estudiada y a menudo pasada por alto en la investigación relacionada con la respuesta inmunitaria y las enfermedades infecciosas y se ignora en gran medida en los ensayos clínicos de medicamentos y vacunas. Comprender estos factores no solo ayudará a comprender mejor la patogenia de la COVID-19, sino que también podría contribuir al diseño de terapias efectivas basadas en las diferencias sexuales.

4. Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses

Referencias bibliográficas

- Alghamdi, IG., Hussain, II., Almalki, SS., Alghamdi, MS., Alghamdi, MM., El-Sheemy MA. (2014) The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int J Gen Med.*, 20;7:417-23. <http://doi.org.10.2147/IJGM.S67061>.
- Aomatsu, M., Kato, T., Kasahara, E., Kitagawa, S. (2013) Gender difference in tumor necrosis factor- α production in human neutrophils stimulated by lipopolysaccharide and interferon- γ . *Biochem Biophys Res Commun.*, 441(1):220-5. <https://doi.org.10.1016/j.bbrc.2013.10.042>.
- Barrat, F., Lesourd, B., Boulouis, HJ., Thibault, D., Vincent-Naulleau, S., Gjata, B., Louise, A., Neway, T., Pilet C. (1997) Sex and parity modulate cytokine production during murine ageing. *Clin Exp Immunol.*, 109(3):562-8. <https://doi.org.10.1046/j.1365-2249.1997.4851387.x>.
- Benjafield, A. V., Wang, W. Y., Morris, B. J. (2004). No association of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with essential hypertension. *American journal of hypertension*, 17(7), 624–628. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.022>
- Billi, AC., Kahlenberg, JM., Gudjonsson JE. (2019) Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.*, 31(1):53-61. <https://doi.org.10.1097/BOR.0000000000000564>.
- Björnström, L., Sjöberg, M. (2005) Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol.*, 19(4):833-42. <https://doi.org.10.1210/me.2004-0486>.
- Bouman, A., Heineman, MJ., Faas, MM. (2005) Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update.*, 11(4):411-23. <https://doi.org.10.1093/humupd/dmi008>.
- Bouman, A., Schipper, M., Heineman, MJ., Faas, MM. (2004) Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *Am J Reprod Immunol.*, 52(1):19-26. <https://doi.org.10.1111/j.1600-0897.2004.00177.x>.
- Calippe, B., Douin-Echinard, V., Laffargue, M., Laurell, H., Rana-Poussine, V., Pipy, B., Guéry, JC., Bayard, F., Arnal, JF., Gourdy, P. (2008) Chronic estradiol administration in vivo promotes the proinflammatory response of macrophages to TLR4 activation: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Immunol.*, 180(12):7980-8. <https://doi.org.10.4049/jimmunol.180.12.7980>.

- Carrel, L., Willard, HF. (2005) X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.*, 434(7031):400-4. <https://doi.org/10.1038/nature03479>.
- Channappanavar, R., Fett, C., Mack, M., Ten Eyck, PP, Meyerholz, DK., Perlman, S. (2017) Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol.*, 198(10):4046-4053. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601896>.
- Cook IF. (2008) Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine.*, 26(29-30):3551-5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.054>.
- Das, BR., Bhanushali, AA., Khadapkar, R., Jeswani, KD., Bhavsar, M., Dasgupta, A. (2008) Reference ranges for lymphocyte subsets in adults from western India: influence of sex, age and method of enumeration. *Indian J Med Sci.*, 62(10):397-406. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.42725>.
- Engler, RJ., Nelson, MR., Klote, MM., VanRaden, MJ., Huang, CY., Cox, NJ., Klimov, A., Keitel, WA., Nichol, KL., Carr, WW., Treanor, JJ. (2008) Walter Reed Health Care System Influenza Vaccine Consortium. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.*, 168(22):2405-14. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.513>.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 41(2), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Erfinanda, L., Ravindran, K., Kohse, F., Gallo, K., Preissner, R., Walther, T., Kuebler, W. M. (2021). Oestrogen-mediated upregulation of the Mas receptor contributes to sex differences in acute lung injury and lung vascular barrier regulation. *The European respiratory journal*, 57(1), 2000921. <https://doi.org/10.1183/13993003.00921-2020>
- Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., Rose, N. R. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *The American journal of pathology*, 173(3), 600–609. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.071008>
- Fuentes, N., Silveyra, P. (2019) Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.*, 116:135-170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>.
- Furman, D., Hejblum, BP, Simon, N., Jojic, V., Dekker, CL., Thiébaud, R., Tibshirani, RJ., Davis, MM. (2014) Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 111(2):869-74. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>.
- Gargaglioni, LH., & Marques, DA. (2020). Let's talk about sex in the context of COVID-19. *Journal of applied physiology.*, 128(6), 1533–1538. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00335.2020>.
- Geurs, TL., Hill, EB., Lippold, DM., French, AR. (2012). Sex differences in murine susceptibility to systemic viral infections. *Journal of autoimmunity*, 38(2-3), J245–J253. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.12.003>
- Ghazeeri, G., Abdullah, L., Abbas, O. (2011) Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol.*, 66(3):163-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01052.x>.
- Ghebreyesus TA (2020) WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s>

- opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D11-march-2020. Consultado el 20 de Marzo de 2021.
- Giefing-Kröll, C., Berger, P., Lepperdinger, G., Grubeck-Loebenstein, B. (2015) How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.*, 14(3):309-21. <https://doi.org.10.1111/accel.12326>.
- Giltay, EJ., Fonk, JC., von Blomberg, BM., Drexhage, HA., Schalkwijk, C., Gooren, LJ. (2000) In vivo effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 85(4):1648-57. <https://doi.org.10.1210/jcem.85.4.6562>.
- Global health 50/50. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. <https://globalhealth5050.org/covid19/sex-disaggregated-data-tracker/> . Consultado el 22 de marzo, 2021.
- Guan, WJ., Ni, ZY., Hu, Y., Liang, W H., Ou, C Q., He, JX., Liu, L., Shan, H., Lei, CL., Hui, D., Du, B., Li, LJ., Zeng, G., Yuen, KY., Chen, RC., Tang, CL., Wang, T., Chen, P Y., Xiang, J., Li, SY., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine.*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Hao, S., Li, P., Zhao, J., Hu, Y., Hou, Y. (2008) 17beta-estradiol suppresses cytotoxicity and proliferative capacity of murine splenic NK1.1+ cells. *Cell Mol Immunol.*, 5(5):357-64. <https://doi.org.10.1038/cmi.2008.44>.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, TS., Herrler, G., Wu, NH., Nitsche, A., Müller, MA., Drosten, C., Pöhlmann, S. (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.*, 181(2):271-280.e8. <https://doi.org.10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Jaillon, S., Berthenet, K., Garlanda, C. (2019) Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 56(3):308-321. <https://doi.org.10.1007/s12016-017-8648-x>.
- Karlberg, J., Chong, DS., Lai, WY. (2004) Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol.*, 159(3):229-31. <http://doi.org.10.1093/aje/kwh056>.
- Klein, SL., Marriott, I., Fish, EN. (2015) Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, 109(1):9-15. <https://doi.org.10.1093/trstmh/tru167>.
- Kramer, PR., Kramer, SF., Guan, G. (2004) 17 beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes and monocyte-derived macrophages. *Arthritis Rheum.*, 50(6):1967-75. <https://doi.org.10.1002/art.20309>.
- La Vignera, S., Cannarella, R., Condorelli, RA., Torre, F., Aversa, A., Calogero, AE. (2020) Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.*, 21: 2948. <https://doi.org.10.3390/ijms21082948>.
- Laffont, S., Rouquié, N., Azar, P., Seillet, C., Plumas, J., Aspod, C., Guéry, JC. (2014) X-Chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN- α production of plasmacytoid dendritic cells from women. *J Immunol.*, 193(11):5444-52. <https://doi.org.10.4049/jimmunol.1303400>.

- Leong, HN., Earnest, A., Lim, HH., Chin, CF., Tan, C., Puhaindran, ME., *et al.* (2006) SARS in Singapore--predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singap.*, 35(5):326-31.
- Li, LQ., Huang, T., Wang, YQ., Wang, ZP., Liang, Y., Huang, TB., Zhang, HY., Sun, W., Wang, Y. (2020) COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.*, 2020 92(6):577-583. <http://doi.org.10.1002/jmv.25757>.
- Lin, B., Ferguson, C., White, JT., Wang, S., Vessella, R., True, LD., Hood, L., Nelson, PS. (1999) Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.*, 59(17):4180-4.
- Liu, J., Ji, H., Zheng, W., Wu, X., Zhu, JJ., Arnold, AP., Sandberg, K. (2010) Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 β -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ.*, 1:6. <https://doi.org.10.1186/2042-6410-1-6>
- Marriott, I., Bost, KL., Huet-Hudson, YM. (2006) Sexual dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: a possible mechanism for gender-based differences in endotoxic shock susceptibility. *J Reprod Immunol.*, 71(1):12-27. <https://doi.org.10.1016/j.jri.2006.01.004>.
- Meier, A., Chang, JJ., Chan, ES., Pollard, RB., Sidhu, HK., Kulkarni, S., Wen, TF., Lindsay, RJ., Orellana, L., Mildvan, D., Bazner, S., Streeck, H., Alter, G., Lifson, JD., Carrington, M., Bosch, RJ., Robbins, GK., Altfeld M. (2009) Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med.*, 15(8):955-9. <https://doi.org.10.1038/nm.2004>.
- Migeon BR. (2006) The role of X inactivation and cellular mosaicism in women's health and sex-specific diseases. *JAMA.*, 295(12):1428-33. <https://doi.org.10.1001/jama.295.12.1428>.
- Mjaess, G., Karam, A., Aoun, F., Albisinni, S., Roumeguère, T. (2020) COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Prog Urol.*, 30(10):484-487. <https://doi.org.10.1016/j.purol.2020.05.007>.
- Montopoli, M., Zumerle, S., Vettor, R., Rugge, M., Zorzi, M., Catapano, CV., Carbone, GM., Cavalli, A., Pagano, F., Ragazzi, E., Prayer-Galetti, T., Alimonti, A. (2020) Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.*, 31(8):1040-1045. <https://doi.org.10.1016/j.annonc.2020.04.479>.
- Moretti, C., Lanzolla, G., Moretti, M., Gnessi, L., Carmina, E. (2017). Androgens and Hypertension in Men and Women: a Unifying View. *Current hypertension reports*, 19(5), 44. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0740-3>
- Moxley, G., Posthuma, D., Carlson, P., Estrada, E., Han, J., Benson, LL., Neale, MC. (2002) Sexual dimorphism in innate immunity. *Arthritis Rheum.*, 46(1):250-8. [https://doi.org.10.1002/1529-0131\(200201\)46:1<250::AID-ART10064>3.0.CO;2-T](https://doi.org.10.1002/1529-0131(200201)46:1<250::AID-ART10064>3.0.CO;2-T).
- O'Lone, R., Frith, MC., Karlsson, EK., Hansen, U. (2004) Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Mol Endocrinol.*, 18(8):1859-75. <https://doi.org.10.1210/me.2003-0044>.
- O'Malley BW. (2005) A life-long search for the molecular pathways of steroid hormone action. *Mol Endocrinol.*, 19(6):1402-11. <https://doi.org.10.1210/me.2004-0480>.
- Pedreañez, A., Mosquera-Sulbaran, J., Muñoz, N. (2021) SARS-CoV-2 infection represents a high risk for the elderly: analysis of pathogenesis. *Arch Virol.*, 22:1–10. <https://doi.org.10.1007/s00705-021-05042-w>.

- Phiel, KL., Henderson, RA., Adelman, SJ., Elloso, MM. (2005) Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations. *Immunol Lett.*, 97(1):107-13. <https://doi.org.10.1016/j.imlet.2004.10.007>.
- Rastrelli, G., Di Stasi, V., Inglese, F., Beccaria, M., Garuti, M., Di Costanzo, D., Spreafico, F., Greco, GF., Cervi, G., Pecoriello, A., Magini, A., Todisco, T., Cipriani, S., Maseroli, E., Corona, G., Salonia, A., Lenzi, A., Maggi, M., De Donno, G., Vignozzi, L. (2021) Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*, 9(1):88-98. <https://doi.org.10.1111/andr.12821>.
- Sa Ribero, M., Jouvenet, N., Dreux, M., Nisole S. (2020) Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.*, 16(7):e1008737. <https://doi.org.10.1371/journal.ppat.1008737>.
- Salazar, M., Barochiner, J., Espeche, W., Ennis, I. (2020) COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc.*, 37(4):176-180. <https://doi.org.10.1016/j.hipert.2020.06.003>.
- Souyris, M., Mejía, JE., Chaumeil, J., Guéry, JC. (2019) Female predisposition to TLR7-driven autoimmunity: gene dosage and the escape from X chromosome inactivation. *Semin Immunopathol.*, 41(2):153-164. <https://doi.org.10.1007/s00281-018-0712-y>.
- Spolarics, Z. (2007) The X-files of inflammation: cellular mosaicism of X-linked polymorphic genes and the female advantage in the host response to injury and infection. *Shock.*, 27(6):597-604. <https://doi.org.10.1097/SHK.0b013e31802e40bd>.
- Straub, RH. (2007) The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.*, 28(5):521-74. <https://doi.org.10.1210/er.2007-0001>.
- Sullivan, JC., Rodriguez-Miguel, P., Zimmerman, MA., Harris, RA. (2015) Differences in angiotensin (1-7) between men and women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 308: H1171–H1176. <https://doi.org.10.1152/ajpheart.00897.2014>.
- Torcia, MG., Nencioni, L., Clemente, AM., Civitelli, L., Celestino, I., Limongi, D., Fadigati, G., Perissi, E., Cozzolino, F., Garaci, E., Palamara AT. (2012) Sex differences in the response to viral infections: TLR8 and TLR9 ligand stimulation induce higher IL10 production in males. *PLoS One.*, 7(6):e39853. <https://doi.org.10.1371/journal.pone.0039853>.
- Turner JM. (2007) Meiotic sex chromosome inactivation. *Development.*, 134(10):1823-31. <https://doi.org.10.1242/dev.000018>.
- Villacres, MC., Longmate, J., Auge, C., Diamond DJ. (2004) Predominant type 1 CMV-specific memory T-helper response in humans: evidence for gender differences in cytokine secretion. *Hum Immunol.*, 65(5):476-85. <https://doi.org.10.1016/j.humimm.2004.02.021>.
- Vrtačnik, P., Ostanek, B., Mencej-Bedrač, S., Marc, J. (2014) The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med (Zagreb).*, 24(3):329-42. <https://doi.org.10.11613/BM.2014.035>.
- Wikby, A., Månsson, IA., Johansson, B., Strindhall, J., Nilsson SE. (2008) The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20-100 years of age. *Biogerontology.*, 9(5):299-308. <https://doi.org.10.1007/s10522-008-9138-6>.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., Shang Y. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients

with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*, 8(5):475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

Zheng, R., Pan, G., Thobe, BM., Choudhry, MA., Matsutani, T., Samy, TS., Kang, SC., Bland, KI., Chaudry, IH. (2006) MyD88 and Src are differentially regulated in Kupffer cells of males and proestrus females following hypoxia. *Mol Med.*, 12(4-6):65-73. <https://doi.org/10.2119/2006-00030.Zheng>.

ABSTRACT

The world is during the 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19). In most countries, the mortality rate, as well as, the severity of the disease is higher in men than in women. This sex bias suggests that men are more likely to develop severe complications or succumb to severe complications, leading to death. Therefore, it is important to understand the sex-based biological elements that influence the immune response. The aim of this review was to review the available evidence on the different factors that could explain this sex disparity. We addressed the differences in the immune response in both sexes taking into account genetic, hormonal and the role of the renin-angiotensin system. For this purpose, a thorough search was performed in different databases using the following keywords: (Sex difference, genetics, sex hormones, COVID-19, SARS-CoV-2, immune response, inflammation, men, women). The results of our analysis provide a clearer understanding on the influence of sex differences on the ability to respond to an infection, with special emphasis to SARS-CoV-2 infection. Knowing these factors will not only help to better understand the pathogenesis of COVID-19, but will also guide the design of effective therapies for personalized medicine based on sex differences.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, immune response, X chromosome, sex hormones, sex differences.
