

Artículo Original

Infectología

Kasmera 49(2):e49235672, Julio-Diciembre, 2021

ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

[doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.5175260](https://doi.org/10.5281/zenodo.5175260)



El sexo como factor de riesgo de la mortalidad por COVID-19. Caso Ecuador

Sex as a risk factor for COVID-19 mortality. Ecuador case

Pedreáñez-Santana Adriana Beatriz ¹, Mosquera-Sulbarán Jesús Alberto ², Muñoz-Castelo Nelson Enrique ³, Tene-Salcan Diego Mauricio ⁴, Robalino-Congacha Jorge Guillermo ⁵

¹Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Inmunología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. ²Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Maracaibo-Zulia. Venezuela. ³Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba-Chimborazo. Ecuador. ⁴Hospital General Instituto Ecuatoriano de los Seguros Sociales. Laboratorio Clínico. Riobamba-Chimborazo. Ecuador. ⁵Instituto de Ginecología y Osteoporosis. Riobamba-Chimborazo. Ecuador

Resumen

La COVID-19 es una enfermedad caracterizada por un sesgo sexual. Varios estudios han descrito que los hombres tienen mayor tendencia hacia el desarrollo de enfermedad severa y mayor mortalidad. El objetivo de esta investigación fue evaluar si el sexo constituye un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en Ecuador. Para ello, se analizaron los datos publicados por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador tomando en cuenta las cifras totales de fallecidos por COVID-19 y las cifras de fallecidos de acuerdo con la edad, el sexo y la distribución geográfica, desde el 21 de febrero de 2020 hasta el 9 de julio de 2021. Se aplicó el test Chi cuadrado para evaluar la asociación entre las variables, y se calculó la razón de probabilidades (Odds Ratio). En el periodo de tiempo estudiado, el 64.78% de las defunciones correspondieron al sexo masculino mientras que el 35.22% al sexo femenino. Se obtuvo un valor de OR= 1.746; IC: 95% (1.697-1.797); $p < 0.0001$. En conclusión, los resultados indican que en Ecuador el sexo masculino está asociado con una mayor probabilidad de mortalidad debido a la COVID-19.

Palabras claves: COVID-19, hombres, mortalidad, mujeres, dimorfismo sexual

Abstract

COVID-19 is a disease characterized by a sex bias. Several studies have described men have a greater tendency towards the development of severe disease and higher mortality. The aim of this research was to evaluate whether sex is a risk factor for COVID-19 mortality in Ecuador. For this purpose, data published by the Ministry of Public Health of Ecuador were analyzed taking into account the total number of deaths due to COVID-19 and the number of deaths according to age, sex and geographic distribution, from February 21, 2020 to July 9, 2021. The Chi-square test was applied to evaluate the association between the variables, and the Odds Ratio was calculated. In the time period studied, 64.78% of the deaths corresponded to the male sex while 35.22% corresponded to the female sex. The OR= 1.746; CI: 95% (1.697-1.797); $p < 0.0001$. In conclusion, the results indicate that in Ecuador the male sex is associated with a higher probability of mortality due to COVID-19.

Keywords: COVID-19, men, mortality, women, sexual dimorphism

Recibido: 06/04/2021

Aceptado: 26/06/2021

Publicado: 16/08/2021

Como Citar: Pedreáñez-Santana AB, Mosquera-Sulbarán JA, Muñoz-Castelo NE, Tene-Salcan DM, Robalino Congacha JG. El sexo como factor de riesgo de la mortalidad por COVID-19. Caso Ecuador. Kasmera. 2021;49(2):e49235672. doi: 10.5281/zenodo.5175260

Autor de Correspondencia: Pedreáñez-Santana Adriana Beatriz. E-mail: apedreanez@gmail.com

Información detallada de la autora está disponible al final del artículo.

©2021. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducci3n

En el mes de diciembre del año 2019, un nuevo coronavirus β , ahora denominado SARS-CoV-2 (coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo) por sus siglas en inglés, fue identificado como el causante de un brote de enfermedad respiratoria aguda en la ciudad de Wuhan, China (1). El SARS-CoV-2, es el agente responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Desde su brote, esta enfermedad se extendi3 rápidamente y la Organizaci3n Mundial de la Salud (OMS) la declar3 pandemia el 11 de marzo del año 2020 (2).

La susceptibilidad a la COVID-19 está asociada a diversos factores dentro de los cuales destacan, la edad, el sexo biol3gico y la presencia de comorbilidades como la hipertensi3n arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otras (3). Las características clínicas de la COVID-19 son muy variadas, pudiendo presentarse desde una infecci3n asintomática hasta una neumonía leve a severa. Algunos pacientes pueden desarrollar cuadros de mayor gravedad como el síndrome de dificultad respiratoria aguda severa, tormenta de citocinas y shock séptico, lo que podría conducir a la muerte (4).

El primer caso de COVID-19 en Ecuador fue anunciado el 29 de marzo del año 2020 en la ciudad costera de Guayaquil, a este informe pronto le sigui3 una rápida diseminaci3n de la enfermedad en todo el país. En la actualidad Ecuador aún está siendo fuertemente afectado por la pandemia, con 467,063 casos confirmados y 21,803 muertes reportadas al 09 de julio de 2021 (5).

Según los datos de Global Health 5050, la tasa de mortalidad por la enfermedad es alta entre los hombres de diferentes países en comparaci3n con las mujeres (6). Los primeros informes de China han señalado un desequilibrio sexual con respecto a los casos detectados y la tasa de letalidad de COVID-19 (7,8). Al 11 de julio de 2021, los datos globales indican que por cada 10 casos diagnosticados del sexo femenino hay 10 casos del sexo masculino. Lo cual sugiere que la incidencia de la infecci3n es similar tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, en los hombres se observa una tendencia hacia el desarrollo de enfermedad severa y una mayor mortalidad. En este sentido, por cada 10 ingresos femeninos a la unidad de cuidados intensivos hay 18 masculinos, y por cada 10 defunciones femeninas hay 15 masculinas (6).

Reportes similares que indican esta disparidad sexual han sido informados en otros países como México, Suiza, Perú, Colombia, Canadá, Austria, Portugal, Alemania, Ucrania, Australia, Corea del Sur, República Dominicana, España, Bélgica, Argentina, Italia, entre otros (9). Estos datos sugieren que elementos relacionados con el sexo podrían estar implicados en la vulnerabilidad de los hombres ante la COVID-19. Sin embargo, hasta la fecha s3lo unos pocos informes han abordado la desproporci3n por sexo en la incidencia de la COVID-19 así como, en el curso de la enfermedad, y actualmente se carece de un

análisis completo de las posibles causas subyacentes (10-13).

Por lo tanto, el objetivo de esta investigaci3n fue analizar el sexo como factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 en Ecuador.

Métodos

Tipo y diseño de la investigaci3n: se realiz3 un estudio de tipo descriptivo, de diseño documental y de carácter retrospectivo.

Poblaci3n y muestra: El estudio se realiz3 en Ecuador, un país ubicado en América del Sur, que limita con Colombia al Norte, Perú al Sur/Este y el Oce ano Pacífico al Oeste. El país se divide en cuatro regiones geográficas: 1) la regi3n costera, 2) la sierra 3) la regi3n amaz3nica y 4) la regi3n insular (Islas Galápagos). La poblaci3n de Ecuador según los datos informados por el Instituto Nacional de Estadística de Ecuador (INEC) era para el año 2020 de 17.510.643 habitantes (14). En este estudio, la muestra estuvo representada por todos los pacientes (hombres, mujeres y niños de 0 a 100 años) con diagn3stico de infecci3n por SARS-CoV-2 mediante la técnica de reacci3n en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), que fueron notificados a la direcci3n nacional de vigilancia epidemiol3gica de Ecuador, en total 467.073 casos confirmados y 21,803 defunciones (5).

Recolectaci3n de la informaci3n: se recolectaron los datos de los registros epidemiol3gicos del Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Se obtuvieron las cifras acumuladas de casos notificados de COVID-19 y defunciones estratificadas por grupo de edad, sexo y distribuci3n geográfica desde el 21 de febrero del año 2020 hasta el 09 de julio de 2021 (5).

Análisis estadístico: para examinar la asociaci3n entre el sexo y la probabilidad de fallecimiento por COVID-19, se utiliz3 la prueba de Chi-cuadrado para el análisis tabular. Para obtener el factor de riesgo de mortalidad por COVID-19, se calcul3 la raz3n de probabilidades [Odds Ratio (OR)] y los respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El análisis estadístico se realiz3 utilizando el software GraphPadInstat 3.1 y Graph Pad Prism 6.0. Se consider3 un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos Bioéticos: esta investigaci3n se consider3 exenta de revisi3n  tica debido a que se limita al análisis de datos secundarios disponibles públicamente, que no contienen informaci3n que pueda identificar directa o indirectamente a un individuo. Todos los datos utilizados en este análisis est n a disposici3n del público (5).

Resultados

De acuerdo a los datos publicados por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador, desde el 21 de febrero del año 2020 hasta el 09 de julio de 2021, se habían registrado un total de 467.073 casos confirmados de COVID-19 diagnosticados mediante la técnica RT-PCR. De este total

se reportaron 21.803 fallecimientos por esta enfermedad, de los cuales el 64.78% correspondieron al sexo masculino y el 35.22% al sexo femenino (Figura 1).

Al analizar estadísticamente si el sexo representó un factor de riesgo para la muerte por COVID-19 tomando en cuenta las cifras totales, se obtuvo un valor de OR de 1,746 (1,697-1,797); $p < 0,0001$.

Este fenómeno también pudo apreciarse en el 80% de las provincias que conforman el territorio ecuatoriano (Figura 2).

Al evaluar el sexo como factor de riesgo por grupo etario, puede apreciarse que a partir de los 20 años se observa una marcada diferencia entre hombres y mujeres. Los hombres de estos grupos etarios tenían un riesgo mayor de muerte por COVID-19 dentro de la población general (Figura 3).

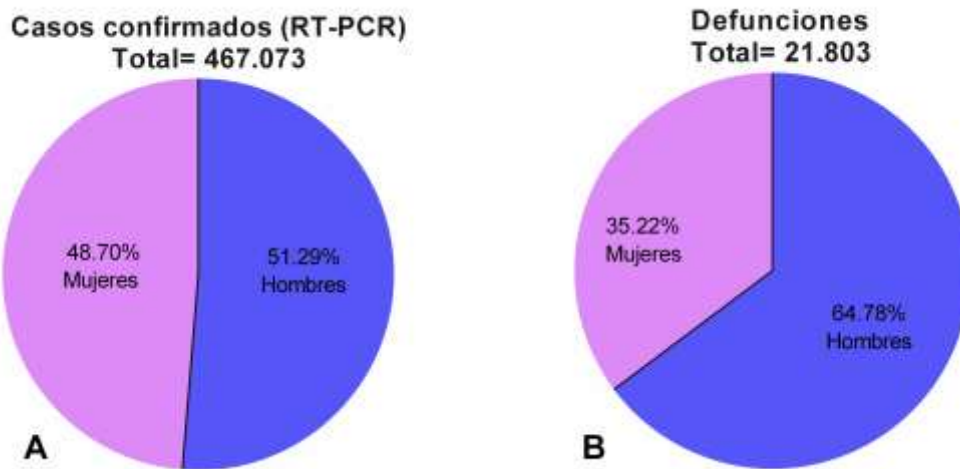


Figura 1. Casos de COVID-19 en Ecuador. A) Distribución de casos diagnosticados por sexo B) Distribución de defunciones por sexo.

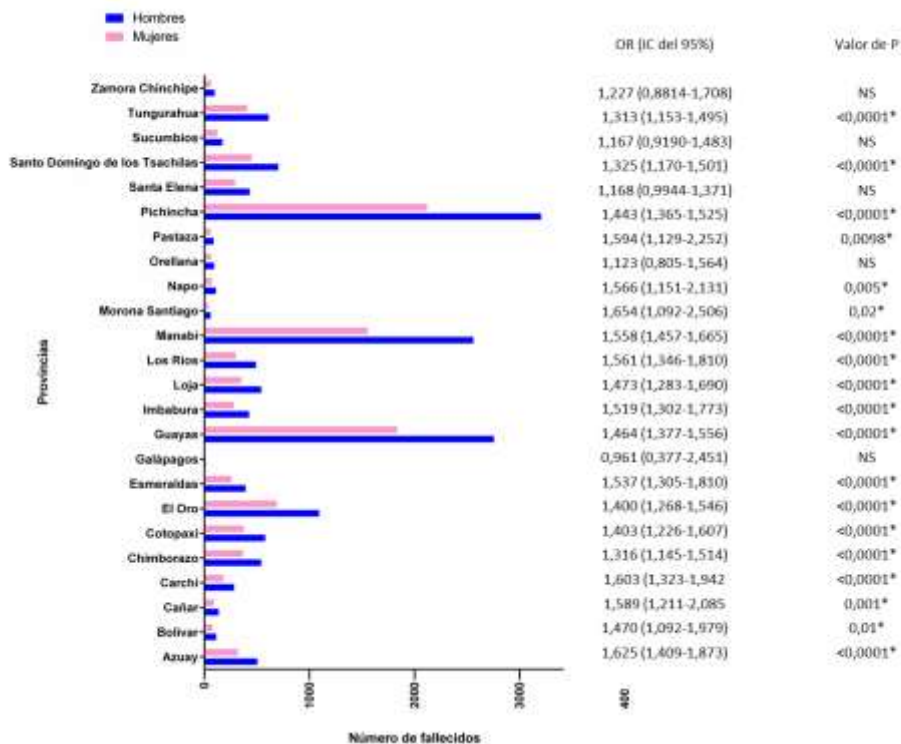


Figura 2. Distribución de razón de riesgo por zonas geográficas. Se aplicó el test de Chi cuadrado para evaluar la asociación de las variables por cada grupo etario, * $P < 0,05$

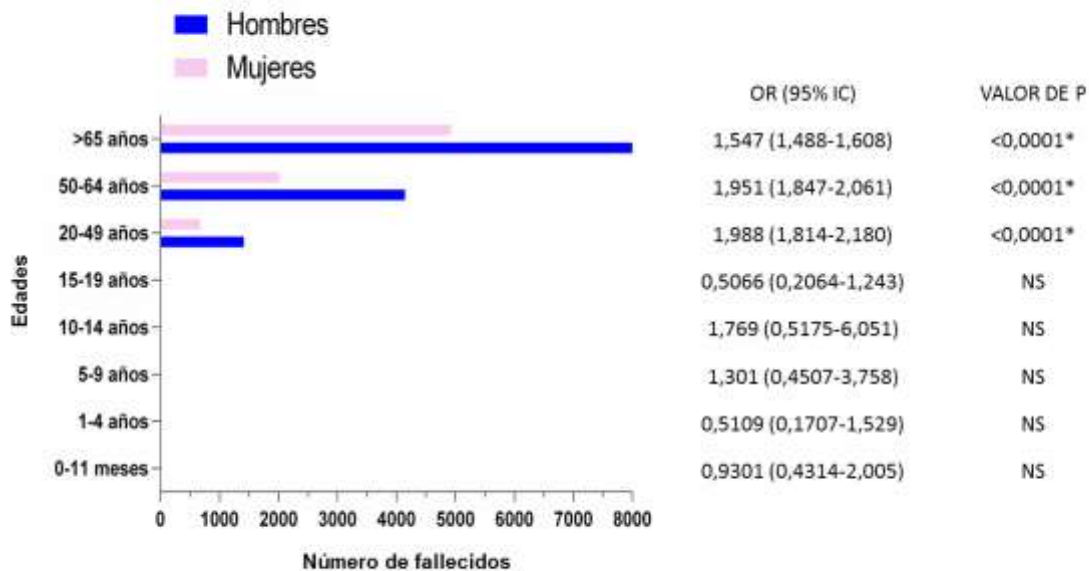


Figura 3. Distribución de razón de riesgo por grupo etario tomando en cuenta las cifras totales. Se aplicó el test de Chi cuadrado para evaluar la asociación de las variables por cada grupo etario, *P<0.05

Discusión

Los datos globales relacionados con la mortalidad por COVID-19, indican que aunque las tasas de infección por el SARS-CoV-2 son similares para ambos sexos, las hospitalizaciones y la mortalidad por COVID-19 son más altas en hombres que en mujeres (4). Los resultados obtenidos en este estudio indican que Ecuador no escapa de este patrón. Los datos oficiales muestran un predominio de mortalidad en el sexo masculino (Figuras 1 y 2). Por otra parte, cuando se analizan las cifras de mortalidad de acuerdo a sexo y grupos etarios, se observa que el incremento en la mortalidad en el sexo masculino se hace evidente a partir de los 20 años (Figura 3).

Los hombres y las mujeres difieren en sus respuestas inmunitarias innatas y adaptativas tanto a los antígenos propios como a los extraños. Algunas diferencias inmunológicas basadas en el sexo est n presentes a lo largo de toda la vida, mientras que otras sólo se manifiestan después de la pubertad y antes de la senectud reproductiva, lo cual sugiere que tanto los genes como las hormonas sexuales están implicados en este dimorfismo sexual (15). En este sentido, muchos genes relacionados con la respuesta inmunitaria se encuentran ubicados en el cromosoma X, lo cual representa una ventaja biológica para las hembras debido al fenómeno de mosaicismo celular, el cual garantiza que las mutaciones deletéreas que se pudiesen producir en un determinado 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 (16).

Por otra parte, Las hormonas sexuales pueden modular las respuestas inmunitarias. Esto ocurre mediante interacciones complejas entre dichas hormonas y sus receptores específicos, los cuales se expresan en muchas células inmunitarias (17). Los receptores de estrógeno, por ejemplo, se expresan en los linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas (DC) y células asesinas naturales (NK) (18). Así mismo, se han identificado receptores de andrógenos en linfocitos T y B (17). Estas diferencias inmunológicas basadas en el sexo contribuyen a las variaciones en la incidencia de enfermedades autoinmunitarias, a la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Así como, a las respuestas a las vacunas tanto en hombres como en mujeres (19).

Los brotes anteriores de coronavirus han demostrado un sesgo similar con respecto al sexo masculino. Por ejemplo, la epidemia de SARS-CoV-1 de Hong Kong mostró una razón de riesgo de mortalidad relativa ajustada por edad de 1,62 (IC del 95% = 1,21; 2,16) para los hombres (20). 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) (21). El brote de MERS en Arabia Saudita en 2013-2014, mostró una tasa de letalidad del 52% en hombres y del 23% en mujeres (22). Con respecto a la pandemia actual de COVID-19, se ha informado una

disparidad sexual que implica una mayor mortalidad en los hombres (2). Y de acuerdo a las cifras oficiales de mortalidad por COVID-19 distribuidas por sexo, al 12 de julio de este año, 107 países han informado datos oficiales sobre la prevalencia del sexo en casos confirmados de COVID-19. De los cuales 91 reportaron que el número de muertes fue mayor en los hombres que en las mujeres (4).

Como se mencionó previamente, tanto las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, exhiben un comportamiento distinto con respecto al sexo. En este sentido, se ha descrito que las mujeres tienen un número mayor de células TCD4+ que los hombres cuando se evaluaron las subpoblaciones linfocitarias en condiciones de cultivo (23). Y además sus células TCD8+ expresan una mayor actividad citotóxica (24). Al respecto, se ha demostrado mediante análisis transcripcionales que las células T CD8+ de las mujeres presentan una mayor actividad citotóxica en comparación con la de los hombres cuando son estimuladas con fitohemaglutinina (PHA). Cuatro días después de una única estimulación, el 25% de los genes se expresaron en niveles más altos en las mujeres. Luego de una segunda estimulación, ésta cifra aumentó al 72% en las células CD8+ femeninas. Los genes cuya transcripción incrementó estaban relacionados con la respuesta antiviral, como por ejemplo los genes efectores inflamatorios/citotóxicos del Interferón gamma (IFN- γ), linfotóxica beta (LTB), granzima A (GZMA), receptor β 2 de la interleucina-12 (IL-12R β 2) y granulinsina (GNL). Además, se identificaron elementos de respuesta a estrógenos en las regiones promotoras de la mitad de los genes inmunitarios sobreexpresados en mujeres y en <10% de los genes masculinos. Lo cual sugiere que están implicados tanto mecanismos genéticos como hormonales (24).

Así mismo, las células B de las mujeres poseen la capacidad de producir mayor cantidad de anticuerpos. Al respecto, se ha informado que las células B femeninas produjeron mayor cantidad de IgG específica de antígeno en respuesta a la vacuna antigripal estacional inactivada trivalente (25). Los investigadores además encontraron niveles más altos de células B de memoria específicas para el virus de la influenza A en las mujeres, en comparación con los hombres después de la vacunación (21). Estos hallazgos sugieren que las mujeres tienen una mayor capacidad para generar respuestas inmunitarias humorales en comparación con los hombres. Esta diferencia en el comportamiento del sistema inmunitario entre sexos en relación a la vacunación, también puede manifestarse en el caso de la inmunización contra el SARS-CoV-2. Al respecto, un estudio reciente que midió la eficacia de la vacuna de ARN mensajero (ARNm) BNT162b2 comparó la producción de anticuerpos entre diferentes grupos de edad y sexos. En particular, las mujeres produjeron títulos de anticuerpos más altos que los hombres en todos los grupos de edad (26).

Por otra parte, se ha descrito que las mujeres producen más interferón de tipo 1 (IFN tipo I), una potente citocina antiviral (27,28), la cual es importante para la respuesta

temprana en la COVID-19 (29). El aumento de la producción de IFN por parte de las mujeres se asocia tanto con la concentración de hormonas sexuales como con la ventaja genética que éstas poseen (28,30). Como se ha mencionado, el cromosoma X contiene una alta densidad de genes relacionados con la inmunidad (31,32). Debido a esto, las mujeres generalmente presentan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas más fuertes que los hombres. Además, dichos genes pueden expresarse de forma variable en ambos alelos en las células inmunitarias de las mujeres, lo que aumenta la diversidad de la respuesta (33).

Adicionalmente el componente hormonal asociado al sexo es sumamente importante. El estradiol ofrece una ventaja frente a las enfermedades infecciosas mediante su capacidad para incrementar las respuestas de células T (34). En este contexto, se ha demostrado que el estrógeno puede aumentar el número de células productoras de anticuerpos, favorecer la hipermutación somática y el cambio de isotipo (35). El estradiol también incrementa el conteo de neutrófilos (36), y la producción de citocinas de monocitos/macrófagos (17,17).

Las hormonas sexuales masculinas también juegan un papel importante en las respuestas inmunitarias. Al respecto, se ha sugerido que la testosterona, suprime el sistema inmunitario (15). En este sentido, el hipoandrogenismo se asocia con un aumento de citocinas proinflamatorias, títulos de anticuerpos, cocientes CD4/CD8 y células NK. Así como una disminución de las células T reguladoras (15). Además, se ha demostrado que la exposición a la testosterona in vivo reduce la actividad de las células NK en ratones (37). La testosterona reduce la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF), la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y el óxido nítrico (ON) por parte de los macrófagos (38). Así mismo, la testosterona y la dihidrotestosterona aumentan la IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β (TGF β), provocando un incremento de las respuestas antiinflamatorias a través de la señalización del receptor de andrógenos (39).

Los cambios en el sistema inmunitario relacionados con la edad, también son diferentes en ambos sexos (40), y existe una marcada asociación entre la morbilidad/mortalidad y la edad avanzada en la COVID-19 (41). Por ejemplo, los hombres muestran una disminución de las células B relacionada con la edad y una tendencia hacia un envejecimiento inmunológico acelerado (42). Esto podría contribuir aún más al sesgo sexual visto en la COVID-19. Al respecto, en el presente estudio se observó un incremento en la mortalidad por COVID-19 en el sexo masculino a partir de los 20 años. La edad más joven parece proteger fuertemente contra los resultados adversos, de hecho, las muertes por COVID-19 son raras antes de la pubertad (<10 años de edad) (43). Algunos investigadores consideran que la clave para explicar este fenómeno se encuentra en el receptor androgénico (44).

Para entender esta asociación, es importante tener claro que el primer paso biológico requerido para la infectividad del SARS-CoV-2 es el cebado de la proteína

de la espiga por la proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) (45). Aunque se han descrito otras proteasas, solo la actividad de TMPRSS2 se considera esencial para la propagaci3n y patogénesis viral en los huéspedes infectados. TMPRSS2 también puede escindir la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) para aumentar la entrada del virus (45). La expresi3n del gen *TMPRSS2* se promueve únicamente a través del receptor de andr3genos (ya que hasta la fecha no se han informado otros elementos reguladores), y aumenta con la exposici3n a los andr3genos (46). El hecho de que el receptor de andr3genos regule positivamente la expresi3n de la proteasa TMPRSS2 podría explicar en parte la mayor susceptibilidad al COVID-19 en los hombres.

Por otro lado, es posible que la testosterona tenga un efecto antiinflamatorio protector en hombres j3venes. En este sentido, los niveles bajos de testosterona, como puede ocurrir en hombres que normalmente envejecen, también se han relacionado con marcadores inflamatorios altos como IL-6 y podrían ser la base de su mayor riesgo de daño pulmonar después de la neumonía (47).

Otros factores biol3gicos que pueden influir en el sesgo sexual observado en este estudio es la asociaci3n que existe entre las hormonas sexuales y el Sistema Renina

Angiotensina (SRA). En relaci3n a este punto, el SARS-CoV-2, ingresa a la célula utilizando como receptor la ACE-2 (45). Las diferencias en la expresi3n de ACE-2 causadas por las hormonas sexuales podrían ayudar a explicar las disparidades sexuales en la evoluci3n de la enfermedad, la gravedad y la mortalidad por COVID-19. El estr3geno modula sustancialmente el SRA local, mediante la regulaci3n a la baja de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), responsable de la conversi3n de Angiotensina I en Angiotensina II (Ang II), (un péptido vasoconstrictor y proinflamatorio) y por otro lado, regulando al alza simultáneamente la expresi3n de ACE-2, el péptido Angiotensina 1-7 y el receptor Mas (MasR) estos últimos elementos con propiedades opuestas a la Ang II es decir antiinflamatorios y vasodilatadores (48). Por lo tanto, el incremento de los niveles de ACE-2, Angiotensina 1-7 y el receptor Mas favorecidos por los estr3genos, podrían contribuir a la protecci3n femenina de la hipertensi3n inducida por la Ang II. Como se sabe, la hipertensi3n es un importante factor de riesgo reconocido de morbilidad y mortalidad por COVID-19 (49). En la [Figura 4](#) se presenta un resumen de los factores involucrados en la diferencia de la respuesta inmunitaria observada en ambos sexos frente a la infecci3n por SARS-CoV-2.

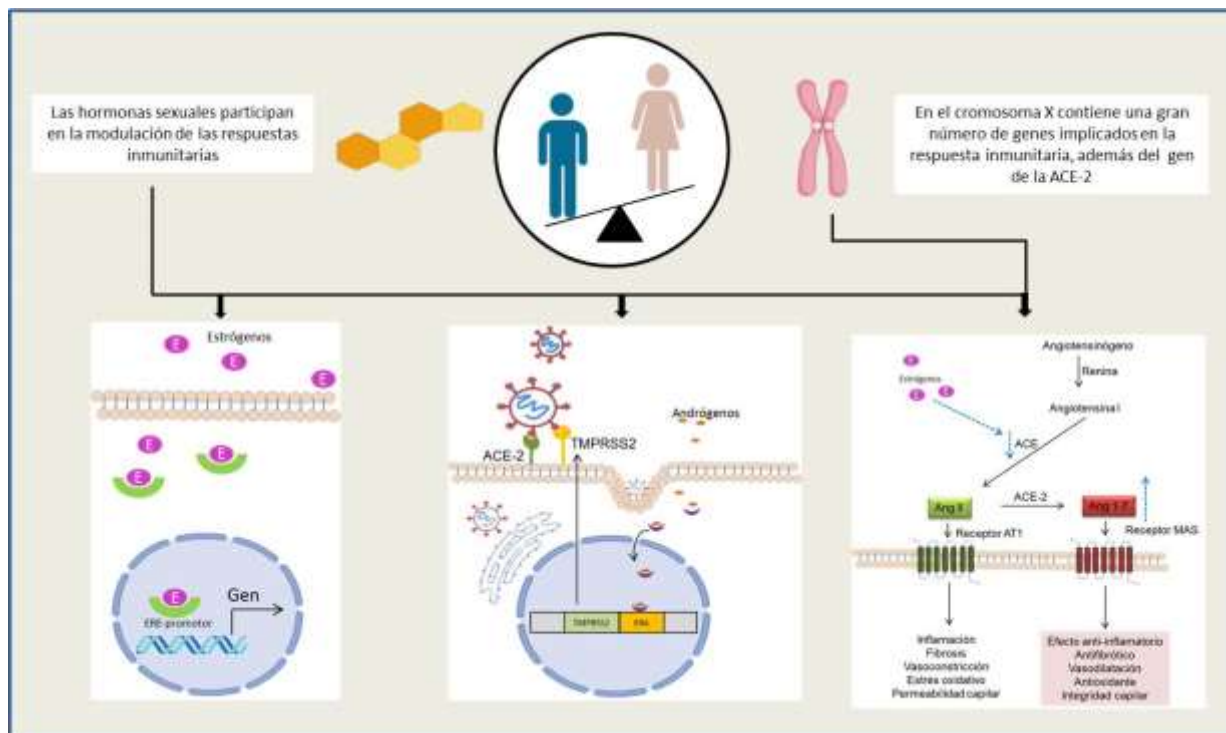


Figura 4. Resumen de los principales mecanismos involucrados en la desventaja inmunitaria de los hombres frente a la COVID-19. Las hormonas sexuales participan en la modulación de las respuestas inmunitarias mediante la uni3n a receptores específicos expresados en células inmunitarias que pueden activar factores de transcripci3n claves para la síntesis de citocinas, receptores y moléculas reguladoras. Las hormonas sexuales también modulan el SRA, el cual está implicado en la infectividad del virus, así como en la evoluci3n de la enfermedad. Adicionalmente en las mujeres, el segundo cromosoma X se silencia aleatoriamente para minimizar la duplicaci3n de prote  as. ERE: elementos de respuesta a estr3genos; ERA: elementos de respuesta a andr3genos; Ang II: angiotensina II; Ang 1-7: angiotensina 1-7; ACE: enzima convertidora de angiotensina; ACE-2: enzima convertidora de angiotensina II; TMPRSS2: proteasa de serina transmembrana 2.

En conclusión, el presente estudio tiene limitaciones relacionadas con posibles fallas en el sistema de vigilancia epidemiológica, aunque la base de datos es una fuente oficial, podría haber retrasos en el registro de los mismos, los cuales producirían un subregistro de casos. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos ofrecen cifras que permiten concluir que, en la población estudiada, los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de morir por COVID-19 que las mujeres, aunque no hay disparidad con relación al sexo en la proporción de personas infectadas con SARS-CoV-2. Las evidencias descritas previamente en este trabajo, demuestran que las diferencias fisiológicas basadas en el sexo influyen en la respuesta inmunitaria del hospedador a las infecciones. Factores como los genes ligados al cromosoma X, las hormonas sexuales, así como la influencia del SRA, pueden controlar aspectos de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas a la infección por SARS-CoV-2. Los datos aportados en esta investigación tienen implicaciones significativas para el manejo clínico de la COVID-19 y destacan la importancia de considerar el sexo como una variable importante en la investigación básica y clínica.

Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de relaciones y actividades

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de fondos públicos o privados, la misma fue autofinanciada por los autores.

Referencias Bibliográficas

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> DOI: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032) PMID [32109013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/) PMCID [PMC7092819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7092819/)
2. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. WHO Director General's speeches. 2020 [citado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020;323(13):1239-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> DOI: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648) PMID [32091533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/)
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. 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* [Internet]. 2020;8(5):475-81. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext) DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5) PMID [32105632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/) PMCID [PMC7102538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102538/)
5. Ministerio de Salud de Ecuador. Base de datos CoVID-19. 2020 [citado 20 de marzo de 2020] Disponible en https://public.tableau.com/profile/direcci.n.naciona.l.de.vigilancia.epidemiol.gica.msp#!/vizhome/COVID19ecu_MSP_DNVE/COVID-19MSP
6. Global Health. The Sex, Gender and COVID-19 [Internet]. Marzo. 2021 [citado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>
7. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270> DOI: [10.1093/cid/ciaa270](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270) PMID [32173725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173725/) PMCID [PMC7184444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7184444/)
8. Zhao S, Cao P, Chong MKC, Gao D, Lou Y, Ran J, et al. COVID-19 and gender-specific difference: Analysis of public surveillance data in Hong Kong and Shenzhen, China, from January 10 to February 15, 2020. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2020/03/09. 2020;41(6):750-1. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/article/covid19-and-genderspecific-difference-analysis-of-public-surveillance-data-in-hong-kong-and-shenzhen-china-from-january-10-to-february-15-2020/D99B2708BAD5983D223E356BA5213D7C> DOI: [10.1017/ice.2020.64](https://doi.org/10.1017/ice.2020.64) PMID [32146921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146921/) PMCID [PMC7113032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7113032/)
9. Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J Appl Physiol* [Internet]. 2020;128(6):1533-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00335.2020> DOI: [10.1152/jappphysiol.00335.2020](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00335.2020) PMID [32437244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437244/) PMCID: [PMC7303729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7303729/)
10. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2020;34(2):339-43. Disponible en: <https://www.biolifegas.org/biolife/2020/04/07/coronavirus-cov-19-sars-cov-2-affects-women-less-than-men-clinical-response-to-viral-infection/> DOI: [10.23812/Editorial-Conti-3](https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3) PMID [32253888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253888/)

11. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X) DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X) PMID [32171067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171067/) PMCID [PMC7103991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7103991/)
12. Bhopal R. Covid-19 worldwide: we need precise data by age group and sex urgently. *BMJ* [Internet]. 2020;369:m1366. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1366.abstract> DOI: [10.1136/bmj.m1366](https://doi.org/10.1136/bmj.m1366) PMID [32245830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245830/)
13. Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10227):846-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2) PMID [32151325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151325/) PMCID: [PMC7124625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7124625/)
14. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones Poblacionales [Internet]. 2010 [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>
15. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016;16(10):626-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90> DOI: [10.1038/nri.2016.90](https://doi.org/10.1038/nri.2016.90) PMID [27546235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546235/)
16. Migeon BR. The Role of X Inactivation and Cellular Mosaicism in Women's Health and Sex-Specific Diseases. *JAMA* [Internet]. 2006;295(12):1428-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.295.12.1428> DOI: [10.1001/jama.295.12.1428](https://doi.org/10.1001/jama.295.12.1428) PMID [16551715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551715/)
17. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2005;11(4):411-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi008> DOI: [10.1093/humupd/dmi008](https://doi.org/10.1093/humupd/dmi008) PMID [15817524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817524/)
18. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019;56(3):308-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8648-x> DOI: [10.1007/s12016-017-8648-x](https://doi.org/10.1007/s12016-017-8648-x) PMID [28963611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963611/)
19. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Müller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* [Internet]. 2019;13(1):2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z> DOI: [10.1186/s40246-018-0185-z](https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z) PMID [30621780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621780/) PMCID [PMC6325731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6325731/)
20. Karlberg J, Chong DSY, Lai WYY. Do Men Have a Higher Case Fatality Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome than Women Do? *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004;159(3):229-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh056> DOI: [10.1093/aje/kwh056](https://doi.org/10.1093/aje/kwh056) PMID [14742282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14742282/) PMCID: [PMC7110237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7110237/)
21. Leong H-N, Earnest A, Lim H-H, Chin C-F, Tan CSH, Puhaindran ME, et al. SARS in Singapore--predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 2006;35(5):326-31. Disponible en: <https://www.annals.edu.sg/pdf/35VolNo5200606/V35N5p326.pdf> PMID [16829999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829999/)
22. Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA. 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* [Internet]. 2014;7:417-23. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-pattern-of-middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-in-saudi-a-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM> DOI: [10.2147/IJGM.S67061](https://doi.org/10.2147/IJGM.S67061) PMID [25187734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187734/) PMCID [PMC4149400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4149400/)
23. Abdullah M, Chai P-S, Chong M-Y, Tohit ERM, Ramasamy R, Pei CP, et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol* [Internet]. 2012;272(2):214-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000887491100270X> DOI: [10.1016/j.cellimm.2011.10.009](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.10.009) PMID [22078320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078320/)
24. Hewagama A, Patel D, Yarlagadda S, Strickland FM, Richardson BC. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun* [Internet]. 2009;10(5):509-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gene.2009.12> DOI: [10.1038/gene.2009.12](https://doi.org/10.1038/gene.2009.12) PMID [19279650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279650/) PMCID: [PMC2735332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2735332/)
25. Voigt EA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Grill DE, Goergen KM, Schaid DJ, et al. Sex Differences in Older Adults' Immune Responses to Seasonal Influenza Vaccination. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10:180. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00180> DOI: [10.3389/fimmu.2019.00180](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00180) PMID [30873150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873150/) PMCID: [PMC6400991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6400991/)
26. Terpos E, Trougakos IP, Apostolakou F, Charitaki I, Sklirou AD, Mavrianou N, et al. Age-dependent and gender-dependent antibody responses against SARS-CoV-2 in health workers and octogenarians after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. *Am J Hematol* [Internet]. 2021;96(7):E257-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26185> DOI: [10.1002/ajh.26185](https://doi.org/10.1002/ajh.26185) PMID [33837984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837984/) PMCID [PMC8250071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8250071/)
27. Ziegler SM, Altfeld M. Human Immunodeficiency Virus 1 and Type I Interferons—Where Sex Makes a Difference. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1224. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01224> DOI: [10.3389/fimmu.2017.01224](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01224) PMID [29033943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29033943/) PMCID [PMC5625005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5625005/)

28. Webb K, Peckham H, Radziszewska A, Menon M, Oliveri P, Simpson F, et al. Sex and Pubertal Differences in the Type I Interferon Pathway Associate With Both X Chromosome Number and Serum Sex Hormone Concentration. *Front Immunol* [Internet]. 2019;9:3167. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.03167> DOI: [10.3389/fimmu.2018.03167](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03167) PMID [30705679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705679/) PMCID: [PMC6345344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6345344/)
29. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):206-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029> DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.029](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029) PMID [32360285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360285/) PMCID [PMC7189845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7189845/)
30. Laffont S, Rouquié N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Aspod C, et al. 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* [Internet]. 2014;193(11):5444-52. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/193/11/5444.abstract> DOI: [10.4049/jimmunol.1303400](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303400) PMID [25339659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339659/)
31. Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. Inherent X-Linked Genetic Variability and Cellular Mosaicism Unique to Females Contribute to Sex-Related Differences in the Innate Immune Response. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1455. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01455> DOI: [10.3389/fimmu.2017.01455](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01455) PMID [29180997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180997/) PMCID: [PMC5694032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5694032/)
32. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun* [Internet]. 2012;38(2):J187-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841111001259> DOI: [10.1016/j.jaut.2011.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.012) PMID [22178198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178198/)
33. Wang J, Syrett CM, Kramer MC, Basu A, Atchison ML, Anguera MC. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2016;113(14):E2029-38. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/113/14/E2029.abstract> DOI: [10.1073/pnas.1520113113](https://doi.org/10.1073/pnas.1520113113) PMID [27001848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001848/) PMCID: [PMC4833277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4833277/)
34. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2016;6:635. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00635> DOI: [10.3389/fimmu.2015.00635](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00635) PMID [26779182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779182/) PMCID [PMC4701921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4701921/)
35. Bernardi AI, Andersson A, Grahne L, Nurkka-Karlsson M, Ohlsson C, Carlsten H, et al. Effects of lasofoxifene and bazedoxifene on B cell development and function. *Immunity, Inflamm Dis* [Internet]. 2014;2(4):214-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/iid3.37> DOI: [10.1002/iid3.37](https://doi.org/10.1002/iid3.37) PMID [25866629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25866629/) PMCID: [PMC4386916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4386916/)
36. Jilma B, Eichler HG, Breiteneder H, Wolzt M, Aringer M, Graninger W, et al. Effects of 17 beta-estradiol on circulating adhesion molecules. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1994;79(6):1619-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7527406> DOI: [10.1210/jcem.79.6.7527406](https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7527406) PMID [7527406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7527406/)
37. Hou J, Wu FZ. Effect of sex hormones on NK and ADCC activity of mice. *Int J Immunopharmacol* [Internet]. 1988;10(1):15-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0192056188901452> DOI: [10.1016/0192-0561\(88\)90145-2](https://doi.org/10.1016/0192-0561(88)90145-2) PMID [3366506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3366506/)
38. D'Agostino P, Milano S, Barbera C, Di Bella G, La Rosa M, Ferlazzo V, et al. Sex Hormones Modulate Inflammatory Mediators Produced by Macrophages. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1999;876(1):426-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07667.x> DOI: [10.1111/j.1749-6632.1999.tb07667.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07667.x) PMID [10415638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415638/)
39. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone Acts Directly on CD4+ T Lymphocytes to Increase IL-10 Production. *J Immunol* [Internet]. 2001;167(4):2060-7. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/167/4/2060.abstract> DOI: [10.4049/jimmunol.167.4.2060](https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.4.2060) PMID [11489988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489988/)
40. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol* [Internet]. 2018;8:1960. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01960> DOI: [10.3389/fimmu.2017.01960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960) PMID [29375577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375577/) PMCID [PMC5767595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5767595/)
41. Pedreañez Santana AB, Mosquera Sulbarán JA, Muñoz Castelo NE. Envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia, la posible respuesta a la severidad de la COVID-19 en los adultos mayores. *Kasmera* [Internet]. 2020;48(2):e48233906. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/33906> DOI: [10.5281/zenodo.4268664](https://doi.org/10.5281/zenodo.4268664)
42. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* [Internet]. 2015;294(2):102-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000874915000295> DOI: [10.1016/j.cellimm.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.02.002) PMID: [25700766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700766/)
43. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside

- Wuhan. Crit Care [Internet]. 2020;24(1):108. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7> DOI: [10.1186/s13054-020-2833-7](https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7) PMID [32188484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32188484/) PMCID [PMC7081524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7081524/)
44. Wambier CG, Goren A, Va  o-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. Drug Dev Res [Internet]. 2020;81(7):771-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ddr.21688> DOI: [10.1002/ddr.21688](https://doi.org/10.1002/ddr.21688) PMID [32412125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412125/) PMCID [PMC7273095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7273095/)
45. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kr  ger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 2020;181(2):271-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052) PMID [32142651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/) PMCID: [PMC7102627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7102627/)
46. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. Cancer Discov [Internet]. 2014;4(11):1310-1325. Disponible en: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/4/11/1310.abstract> DOI: [10.1158/2159-8290.CD-13-1010](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1010) PMID [25122198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25122198/) PMCID: [PMC4409786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4409786/)
47. Morley JE, Kim MJ, Haren MT. Frailty and Hormones. Rev Endocr Metab Disord [Internet]. 2005;6(2):101-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-005-6722-9> DOI: [10.1007/s11154-005-6722-9](https://doi.org/10.1007/s11154-005-6722-9) PMID [15843881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843881/)
48. Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. Exp Biol Med [Internet]. 2017;242(14):1412-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370217718808> DOI: [10.1177/1535370217718808](https://doi.org/10.1177/1535370217718808) PMID [28661206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661206/) PMCID: [PMC5544171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5544171/)
49. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Hipertens y Riesgo Vasc [Internet]. 2020;37(4):176-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300659> DOI: [10.1016/j.hipert.2020.06.003](https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.06.003) PMID [32591283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591283/) PMCID: [PMC7301092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7301092/)

Autores:

Correspondencia: Pedre  nez-Santana Adriana Beatriz (Autora de correspondencia). <https://orcid.org/0000-0002-3937-0469>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis. Departamento de Microbiología. Cátedra de Inmunología. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Dirección Postal: Cátedra de Inmunología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Calle 65 con final de Avenida 19. Edificio Multidisciplinario. Universidad del Zulia. Maracaibo-Zulia. Venezuela. Teléfonos: +58-261-7597247, +58-414-6136352. E-mail: apedreanez@gmail.com ^R https://www.researchgate.net/profile/Adriana_Pedreanez

Mosquera-Sulbarán Jesús Alberto. <https://orcid.org/0000-0002-1496-5511>. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Maracaibo-Zulia. Venezuela. E-mail: mosquera99ve@yahoo.com

Muñoz-Castelo Nelson Enrique. <https://orcid.org/0000-0002-6873-0021>. Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba-Chimborazo. Ecuador. E-mail: nemc82@gmail.com

Tene-Salcan Diego Mauricio. <https://orcid.org/0000-0002-1588-2005>. Hospital General Instituto Ecuatoriano de los Seguros Sociales. Laboratorio Clínico. Riobamba-Chimborazo. Ecuador. E-mail: diegomauricotene@gmail.com

Robalino-Congacha Jorge Guillermo. <https://orcid.org/0000-0002-2254-2498>. Instituto de Ginecología y Osteoporosis. Riobamba-Chimborazo. Ecuador. E-mail: jrobalino170@gmail.com

Contribución de los Autores:

PSAB: conceptualización, metodología, análisis formal, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición. **MSJA:** análisis formal, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición. **MCNE, TSDM, RCJG:** curación de datos, redacción-preparación del borrador original, redacción-revisión y edición.