



COVID-19 mata a más hombres que a mujeres

¿El sistema inmunológico influye?

Al inicio de la pandemia no se notaba pero a medida que surgían los estudios, se pudo evidenciar que el virus SARS-CoV-2 tiene una preferencia por matar más a los hombres que a las mujeres.

Efectivamente, el sesgo en las muertes de COVID-19 apareció en los primeros informes de China y también se ha revelado en países que desglosan sus datos de mortalidad por sexo. De las 21.551 muertes de Italia registradas hasta el 20 de abril, el 64 % eran hombres. En España, el 59 % de las 12.634 muertes

al 21 de abril ocurrieron en hombres. Alemania había registrado 4.598 muertes antes del 21 de abril, con un 58 % en hombres. Estados Unidos no separa la mortalidad nacional por COVID-19 por sexo, pero algunos estados sí. Nueva York tiene el mayor número de muertes por COVID-19 en el país, y hasta el 21 de abril, el 60 % de las 15.302 muertes fueron en hombres.

Parte de esa discrepancia podría deberse a que los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de tener otros problemas de salud,

como la hipertensión y la diabetes. Estas son algunas de las condiciones subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedad grave por COVID-19, informaron los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU.

Otro posible culpable es el sistema inmune mismo. Las muchas proteínas que trabajan juntas para defender el cuerpo contra los virus no funcionan exactamente de la misma manera en hombres y mujeres. Esas diferencias biológicas, impulsadas por las hormonas y genes sexuales,

pueden estar protegiendo a algunas mujeres de las complicaciones más mortales de COVID-19.

En general, las mujeres tienen una respuesta inmune más fuerte que los hombres, según los estudios. Esto hace que las mujeres en general sean menos susceptibles a las infecciones virales que los hombres. Las fuentes de la respuesta inmune femenina más fuerte se pueden encontrar en los sistemas inmunes innato y adaptativo. El sistema innato proporciona la primera respuesta contra un virus, mientras que la contribución del sistema adaptativo se retrasa ligeramente por el tiempo necesario para aumentar la producción de anticuerpos contra un nuevo intruso.

Un componente del sistema inmune innato se llama el receptor *Toll-like 7*. Esta proteína puede reconocer las moléculas que se encuentran en los virus, eliminando así a los patógenos como extraños. El gen para el receptor 7 tipo toll reside en el cromosoma X. Debido a que las mujeres tienen dos copias de la X, el cuerpo "silencia" una (**SN: 4/8/03**), lo que permite la "dosis" correcta de genes

del cromosoma X.

Pero algunos genes escapan del cierre, y hay evidencia de que esto es cierto para el gen del receptor 7 de tipo Toll (*Science Immunology*, 2018). Eso puede conducir a que se produzca más proteína, lo que le da a las mujeres más resistencia a las infecciones. Tener más receptores tipo Toll 7 puede ayudar a acelerar el inicio y mejorar los próximos pasos del sistema inmune innato.

Uno de esos pasos es la liberación de interferones, proteínas que dirigen las principales facciones de la respuesta inmune del cuerpo. En estudios que miden los niveles de interferones en sangre o en células cultivadas en placa, se observa una mayor producción de estos interferones en las mujeres en comparación con los hombres.

Por otra parte, la hormona femenina estrógeno también influye en el sistema inmune innato y adaptativo, debido a que puede regular una variedad de genes diferentes para las proteínas de este sistema. Por ejemplo, el estrógeno puede estimular la producción de interferones.

Algunos de los genes que están asociados

con la dirección de la respuesta de las células B, que producen anticuerpos, están regulados por el estrógeno. Se ha observado que los ratones hembra produce más anticuerpos neutralizantes contra la influenza A en comparación a los machos, que son los anticuerpos que evitan que el virus entre a las células blancas, según trabajos de Klein y sus colegas (*Vaccine*, 2011).

A pesar que todos estos hallazgos provienen de la investigación con otros virus y aún no se han estudiado en el contexto de COVID-19, proporcionan algunas pistas.

En este punto, algunas de las mejores pistas de por qué existen discrepancias en la forma en que los hombres y las mujeres tienen COVID-19 pueden provenir de un estudio de la enfermedad del SARS en ratones. El virus que causa el SARS comparte similitudes con SARS-CoV-2 (**SN: 2/3/20**). Y hay evidencia de que durante la epidemia de SARS de 2002-2003, que tuvo cerca de 800 muertes, los hombres tuvieron una tasa de mortalidad más alta que las mujeres.

En este sentido, el equipo de Perlman comparó cómo la res-

puesta de ratones machos y hembras cuando se infectaron con SARS, publicado en el *Journal of Immunology* (2017). Entre los ratones de mediana edad, los de 8 a 9 meses de edad, todos los machos murieron dentro de los ocho días posteriores a la infección, pero solo el 10 por ciento de las hembras lo hicieron al día 12. Los machos tenían una mayor cantidad de virus en los pulmones que las hembras, lo que sugiere que los machos no estaban eliminando el virus efectivamente. Los machos también tuvieron una respuesta inflamatoria prolongada e inútil.

Cuando los investigadores retiraron los ovarios de 12 ratones hembras para evitar la producción de estrógenos, alrededor del 85 por ciento de los ratones murieron después de la infección, en comparación con cerca del 20 por ciento de 12 hembras con sus ovarios. Sin estrógeno, "los ratones hembras ahora eran tan sensibles a la infección como los machos", dice Perlman. "Aunque no diría que es toda la historia, el estrógeno es una gran parte de la historia".