

A propósito del Covid-19. El rol de la edad y género en la inmunidad

Óscar González C.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH

SUMMARY

The purpose of the immune system is to protect the body from pathogenic microorganisms such as bacteria, viruses, fungi and even tumor cells, which could cause disease. When the encounter with pathogens occurs, defenses are produced immediately through the innate response, faster and more nonspecific, and through the adaptive response, more defined and personalized for each attacker. Both are triggered by the cells of the immune system being able to communicate with each other, once they have been activated. The innate immune system works in tune with the acquired immune system through the close intervention of the sex hormones, with specific strategies of estrogen and progesterone. Both have a proven anti-inflammatory and antioxidant action not only at the level of the wall of blood vessels, skin and mucous membranes, but also in the protection of the central nervous system against all toxic agents, such as viruses. Estrogens and progesterone play an essential role in the immune response and its evolution, and although they initially appear as antagonistic responses, they are not, despite the fact that estrogens increase and progesterone seems to suppress the immune response, depending on the immune target according to the case.

Fecha recepción: junio 2020 | Fecha aceptación: julio 2020

INMUNIDAD Y HORMONAS

La edad fisiológica en la mujer no depende de cuántos años tiene, sino del grado de envejecimiento de su organismo a su edad cronológica. El sistema inmunológico tiene por finalidad proteger al cuerpo de microorganismos patógenos tales como bacterias, virus, hongos e incluso células tumorales que podrían causar enfermedades. Cuando ocurre el encuentro con patógenos, las defensas se producen de inmediato a través de la respuesta innata —más rápida e inespecífica— y

a través de la respuesta adaptativa —más definida y personalizada para cada atacante—. Ambas se desencadenan gracias a que las células del sistema inmunológico son capaces de comunicarse entre sí una vez que se han activado.

Las principales células de la respuesta innata y adaptativa son los linfocitos, los B y los T, que son glóbulos blancos especializados y que tienen por función detectar y destruir los organismos invasores. Los linfocitos B poseen receptores, que son los anticuerpos que les permiten reconocer una

enorme variedad de sustancias nocivas. Y en toda esta activación y comunicación, tienen un rol fundamental unos mediadores llamados citoquinas, que son proteínas que tienen como tarea coordinar todas las respuestas. Durante el proceso inflamatorio agudo, las hormonas como la corticotropina (ACTH), prolactina, cortisol, catecolaminas y aldosterona están muy elevadas, en tanto que las otras hormonas —como los estrógenos, progesterona, andrógenos y la insulina— pueden estar elevadas o suprimidas, dependiendo del tipo y la gravedad del estrés inflamatorio. Es importante mencionar que la elevación de las hormonas no es sólo sistémica, sino también local en el sitio mismo de la inflamación. Toda esta secuencia la conocemos como “la cascada antiinflamatoria”⁽¹⁾.

El sistema inmune innato actúa en sintonía con el sistema inmune adquirido, mediante la intervención estrecha de las hormonas sexuales con estrategias específicas del estrógeno y de la progesterona. Los estrógenos tienen una demostrada acción antiinflamatoria y antioxidante no solo a nivel de la pared de los vasos sanguíneos, piel y mucosas, sino además en la protección del sistema nervioso central contra todo agente tóxico, como por ejemplo los virus. Aquí debemos considerar la lozanía y calidad de cada tejido, que sean funcionales, que estén sanos y no envejecidos o deteriorados y el nivel que alcancen los estrógenos en la sangre y su tiempo de duración. Los estrógenos y la progesterona juegan un importante rol en la respuesta inmune y su evolución, y aunque inicialmente aparezcan como respuestas antagónicas, no lo son, pese a que los estrógenos aumentan y la progesterona pareciera suprimir la respuesta inmune, dependiendo del objetivo inmunitario según el caso⁽²⁾.

INMUNIDAD Y EDAD

En la mujer en etapa fértil, las hormonas ováricas alcanzan una gran importancia en la inmunidad

frente a las infecciones. Existe evidencia actual de que las dos principales hormonas ováricas —estrógenos y progesterona— regulan la respuesta inmune a través de sus efectos en el desarrollo, selección, supervivencia y diferenciación de los linfocitos. A la par, si los niveles de estrógenos y progesterona son normales en la sangre, controlan la producción de citoquinas a través de los linfocitos B. Por lo tanto, el rango normal de los niveles hormonales determina el comportamiento óptimo de las células inmunes, manteniendo la actividad del sistema para proteger al organismo y eventualmente, al embarazo contra infecciones o enfermedades crónicas. Las variaciones cíclicas de las hormonas durante el ciclo menstrual hacen que la respuesta inmune de la mujer también pueda variar según el día del período en que se encuentre⁽³⁾.

La respuesta inflamatoria rápida es indispensable para eliminar los patógenos —bacterias, virus— y reparar los tejidos, pero si la respuesta inflamatoria persiste por descontrol del sistema inmune y se mantiene a través del tiempo, contribuye al daño de los órganos afectados y a las enfermedades crónicas, especialmente al avanzar el envejecimiento en que disminuye la inmunidad adaptativa. En la respuesta adaptativa normal de la mujer joven con hormonas normales, no sólo se reconocen las sustancias ajenas al organismo, sino también las propias que son siempre identificadas, revisadas, pero no atacadas, permitiendo que no se eliminen. Esta respuesta adaptativa tarda algunos días en activarse después de la primera confrontación con un patógeno, pero es capaz de reconocer y “recordar” al patógeno, provocando una respuesta de memoria⁽⁴⁾.

La correcta asociación de la inmunidad con las hormonas permite garantizar la homeostasis, entendida como el conjunto de fenómenos de autorregulación que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición y propiedades de los tejidos del organismo. Desde este punto de vista podemos

concluir que la inmunidad determina el equilibrio correcto entre la homeostasis y el medio ambiente.

MAYOR RIESGO DE INFECCIÓN Y ENFERMEDADES CRÓNICAS AL ENVEJECER

En la menopausia normal y principalmente en la quirúrgica, cuando se extirpan los dos ovarios, la supresión brusca de estrógenos y progesterona hace que el sistema inmune se des controle, que responda tarde o prolongadamente, alterando la memoria y reaccionando ante lo propio como si fuera extraño y originando el proceso de autoinmunidad. Ejemplos de enfermedad autoinmune con inflamación crónica son el lupus eritematoso y la tiroiditis autoinmune de Hashimoto, en que el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error al tejido sano, produciendo hipotiroidismo y afectando la piel, las articulaciones, los riñones e incluso el cerebro⁽⁵⁾.

La importancia de las hormonas sexuales en la inmunidad de la mujer se hace más evidente en el envejecimiento, después de la menopausia, ya que su disminución aumenta la probabilidad de enfermedades autoinmunes más que en los hombres de la misma edad. Por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto es 10 veces más frecuente en la mujer que en el hombre; el lupus eritematoso, 9 veces más en la mujer; la cirrosis biliar primaria, 9 veces más; la hepatitis autoinmune, 8 veces más; la artritis reumatoide, 2,5 veces más y la esclerosis múltiple, 2 veces más, entre muchas otras. La alteración del sistema inmunológico se evidencia fundamentalmente en la respuesta adaptativa en concordancia con la falla ovárica y el cese de la producción de hormonas⁽⁶⁾.

La progesterona, por su parte, interviene modulando el funcionamiento de la respuesta inmune a través de los receptores de progesterona que tiene el organismo, lo que ocurre mayormente después de la ovulación y durante el embarazo con niveles considerablemente más altos que los que producen los

hombres. La progesterona tiene muchas otras acciones fisiológicas que las descritas habitualmente — como mantener el embarazo — que son potenciadas en presencia de los estrógenos. Entre las poco conocidas, la progesterona actúa como agente antiinflamatorio, regulando la respuesta inmune. Recientes investigaciones han puesto en evidencia que los epitelios del aparato genital, digestivo y respiratorio secretan hacia el lumen numerosas moléculas que participan en el sistema inmune innato en defensa de la homeostasis de las mucosas. La progesterona reduce los espasmos bronquiales, que se dilatan, regulando además la función de la mucosa bronquial, por lo que los receptores de progesterona están abundantemente presentes en el tejido submucoso⁽⁷⁾.

La progesterona tiene una acción que podríamos llamar “antiinflamatoria especial”, porque es una hormona con estructura semejante a los corticoides con una respuesta rápida a la inflamación aguda, como se ha demostrado en la artritis menstrual; y porque inhibe la activación y la proliferación de linfocitos, aumenta programadamente la muerte celular de los linfocitos T y linfocitos B e inhibe la producción de anticuerpos, lo que determina la disminución de la inflamación crónica con necesidades especiales, como en los episodios osteoarticulares y por otro lado, favoreciendo la supervivencia de algunos injertos quirúrgicos, que de otro modo serían reconocidos como cuerpos extraños y rechazados. Estos mecanismos inmunomoduladores de la progesterona son muy importantes en Obstetricia, obteniendo como resultado una evasión del sistema inmune de la madre por parte del feto para que el embarazo pueda llegar a término⁽⁸⁾.

LA MUJER Y EL HOMBRE ENVEJECEN DE MANERA DISTINTA

A diferencia del hombre, el ritmo de envejecimiento de la mujer no depende de su edad cronológica, sino principalmente de su nivel de hormonas en

la menopausia y si está o no con terapia hormonal. Podemos afirmar con certeza que mujeres de la misma edad mantienen niveles hormonales muy diferentes entre ellas, que son concordantes con el grado de deterioro de cada organismo y que con el paso del tiempo provocará distintos tipos de enfermedades en los distintos sistemas. El hombre al no tener una falla brusca de sus hormonas tendría un envejecimiento menos acelerado y más adaptativo.

Estudios originados por la emergencia de la pandemia de Covid-19 han demostrado que el cigarrillo, además de aumentar el riesgo de infarto, trombosis, accidente vascular cerebral, enfisema pulmonar, osteoporosis y cáncer pulmonar, disminuye la respuesta inmune, mediante el mecanismo de destruir las proteínas del grupo de las citoquinas, que como se dijo son células del sistema inmunitario adaptativo, disminuyendo en consecuencia la acción antiinflamatoria y antimicrobiana. Así como se ha demostrado que los estrógenos aumentan las respuestas antivirales en las células del sistema inmune, también hay evidencia de que los hombres tienen respuestas inmunes antivirales innatas más bajas contra diversos tipos de infecciones, como por ejemplo la hepatitis C, el VIH o el Covid-19⁽⁹⁾.

Tanto en la mujer como en el hombre, algunas hormonas disminuyen con la edad, otras permanecen sin cambios y algunas aumentan. Entre las que usualmente disminuyen están la aldosterona, la calcitonina, la hormona del crecimiento y la renina. En personas sanas de ambos sexos las hormonas que permanecen invariables o disminuyen escasamente son las hormonas tiroideas, la insulina, el cortisol y la epinefrina. En la mujer, los estrógenos y la progesterona dejan de producirse desde la menopausia, lo que aumenta considerablemente la expresión de las patologías degenerativas como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. En ambos sexos, la testosterona tiene un detrimento gradual con la edad, siendo más acelerado en la mujer menopáusica,

pero mucho más acelerado, si la menopausia ocurre por la extirpación de ambos ovarios. No existe en el hombre un cese brusco de la función gonadal como en la mujer. Por esta razón, del punto de vista endocrinológico no existe la “andropausia”. El hombre, con variaciones, sigue produciendo testosterona hasta más allá de los 85 años⁽¹⁰⁾.

El envejecimiento en ambos sexos genera trastornos en el sistema inmunitario que lo hace mucho menos eficiente y más lento para responder, lo que aumenta la susceptibilidad a enfermarse por infecciones; las vacunas antivirales u otras vacunas no funcionan de manera óptima ni protegen durante todo el tiempo de cobertura y aparece una mayor propensión a las enfermedades autoinmunes. En general, el organismo sana más lentamente de todas las enfermedades. Hay un menor número de células inmunitarias en el sistema, lo que dificulta la curación, y menor capacidad del sistema inmunitario para detectar y corregir defectos celulares, lo que implica un mayor riesgo de patología tumoral o cáncer.

Teóricamente, desde el punto de vista hormonal los hombres deberían vivir más tiempo que las mujeres y resistir mejor las patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la osteoporosis, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer. Las mujeres con niveles normales de estrógenos y progesterona en la etapa fértil, y por ende, con una mejor respuesta inmune, al perder bruscamente dicha protección junto con sus hormonas en la menopausia, deberían morir antes que los hombres que no la pierden; sin embargo, ocurre todo lo contrario.

POR QUÉ LAS MUJERES VIVEN MÁS QUE LOS HOMBRES

Desde el punto de vista biológico, los hombres tienen condiciones de desmedro frente a la supervi-

vencia. La esperanza de vida al nacer de las mujeres supera la de los hombres en todos los países y en todos los años. Los hombres viven menos que las mujeres, entre otras razones, por su composición genética. Los embriones masculinos mueren a un ritmo mayor que los embriones femeninos. Una posible razón, todavía no bien determinada en el genoma, podría ser el papel que desempeñan los cromosomas que determinan el sexo. Las mujeres tienen cromosomas XX y los hombres tienen XY. Los cromosomas contienen genes y los cromosomas X tienen muchos genes que ayudan a preservar la vida. Si ocurre un defecto genético en el cromosoma X de una mujer, el otro cromosoma X aporta “una copia de seguridad”, lo que no ocurre en los hombres con su único cromosoma X. Los fetos masculinos tienen entre un 20 y un 30 por ciento más de probabilidades de morir en la última etapa del embarazo y además tienen un 14 por ciento más de probabilidades de nacer prematuramente. La Organización Mundial de la Salud subraya la necesidad de atender a estas diferencias que se aprecian por sexos para dar una mejor respuesta sanitaria. Los procesos asociados con el cromosoma X determinan que las mujeres tengan un sistema inmunológico más eficiente⁽¹¹⁾.

Como un posible equilibrio en la naturaleza, anualmente nacen más hombres que mujeres; en el último año, de los 141 millones de nacimientos, hubo 73 millones de niños y 68 millones de niñas. Pero los factores de riesgo empiezan a primar rápidamente después de la pubertad. La testosterona hace a los hombres más propensos a presentar infartos y la tasa de mortalidad aumenta drásticamente al final de la adolescencia, cuando se elevan aún más sus niveles de testosterona. Según los psicólogos, esto puede deberse a actividades provocativas de alto riesgo que practican muchos hombres, como pelearse hasta las últimas consecuencias o manejar motos y autos a alta velocidad. Este comportamiento contrasta con lo que ocurre

en las mujeres de las sociedades occidentales, que visitan más al médico, toman más medicamentos, pierden más días de trabajo por razones de salud y pasan más días hospitalizadas que los hombres.

En la reciente publicación de la Organización Mundial de la Salud “Resumen de estadísticas mundiales de salud 2019: indicadores de salud para los objetivos de desarrollo sustentable” se comunica que de las 40 causas principales de mortalidad en el mundo, en 33 de ellas los hombres mueren antes que las mujeres. Las de mayor incidencia son enfermedad cardiovascular, accidentes de tránsito, cáncer pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por tabaquismo, accidente vascular encefálico, cirrosis hepática alcohólica, cáncer de próstata y violencia entre personas. Entre las consideraciones que explican estos hallazgos están que los hombres trabajan más en el sector del transporte, por lo que el riesgo morir en accidentes de tránsito es más del doble que el de las mujeres. Además, socialmente los hombres están más expuestos a otros factores de riesgo, como el mayor consumo de tabaco y de alcohol y a las muertes que son un 400% más altas por homicidio y un 75% por suicidio, comparadas con las mujeres⁽¹²⁾.

En todo el mundo las mujeres son más longevas que los hombres, aun cuando en los países pobres la esperanza de vida para ambos sexos es hasta 18 años menor que en los países ricos, debido fundamentalmente a escasa educación, deficientes sistemas sanitarios, mala nutrición, enfermedades infecciosas, complicaciones en el parto para la madre y para el hijo, problemas con el agua potable y saneamiento ambiental.

Sin embargo, Chile es el segundo país con mayor longevidad en toda América, superado sólo por Canadá, con una esperanza de vida al nacer de 85 años para las mujeres y de 80, para los hombres. Aquí hay que destacar la credibilidad que mantiene la po-

blación de la mayoría de los niveles socioculturales en la educación y políticas del Ministerio de Salud, lo que facilita la aceptación de las recomendaciones sanitarias. Pese a esto, persisten los estilos de vida nocivos en nuestro país, en que debemos destacar la obesidad en el 34,4% de la población general (el 31% del total de las mujeres y el 24,9% del total de los hombres); el cigarrillo en el 39%, el 37% las mujeres y 41% los hombres; el consumo excesivo de alcohol en el 11%, que es 8 veces más alto en los hombres con 19,7% en comparación con el 2,5% de las mujeres. Las enfermedades que derivan de esta realidad empiezan a tener efectos distintos entre el hombre y la mujer a medida que envejecen⁽¹³⁾.

La enfermedad cerebrovascular y la enfermedad isquémica del corazón son las primeras causas específicas de muerte y constituyen el 82% de la carga sobre la enfermedad, medida por la pérdida de años de vida saludable. Estas patologías son más frecuentes en los hombres alrededor de los 50 años, ya que a las mujeres hasta la menopausia, como se explicó, las protegen sus estrógenos ováricos. Después de la menopausia, la incidencia de enfermedad tiende a igualarse con los hombres, excepto en las mujeres con terapia de reemplazo hormonal que siguen manteniendo un riesgo disminuido. Desde el año 2002 existe en Chile un programa de salud cardiovascular para personas mayores de 55 años en Atención Primaria que se implementó con terapia hormonal en 2014 con el propósito de disminuir las siguientes enfermedades: cardiovascular arteriosclerótica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo.

En la pandemia por coronavirus, ¿por qué mueren más los hombres?

La primera vez que se comunicó esta tendencia fue en la propia Universidad de Wuhan, en China. Se estableció que la tasa de mortalidad por coronavirus en hombres era del 2,8%, mientras que en

mujeres se reducía a un 1,7%. Este patrón se ha repetido en muchos países, como Corea del Sur, Irán, Francia, Alemania, Italia y España. En Italia el 71% de los fallecidos son hombres y en España los últimos datos disponibles indican que muere aproximadamente el doble de hombres que de mujeres. Muchos estudios publicados en 2020 intentan explicar las características y la gravedad de la pandemia, no sólo considerando que es una infección de extraordinaria virulencia, sino los factores predisponentes que empeoran el pronóstico⁽¹⁴⁾.

Tanto en hombres como en mujeres la actual pandemia provocada por el Covid-19 está asociada a una respuesta inflamatoria sistémica con activación de la coagulación en pacientes sintomáticos. La infección por coronavirus puede llegar a producir coagulopatías, incluso coagulación intravascular diseminada y condicionar fenómenos trombóticos en diversos territorios con riesgo de muerte. La coagulación intravascular diseminada consiste en la generación excesiva y anormal de trombina y fibrina en la sangre circulante. Durante el proceso hay aumento de la agregación plaquetaria y del consumo de factores de coagulación. Cuando evoluciona lentamente tiene manifestaciones trombóticas y embólicas venosas, pero si evoluciona rápidamente, causa sobre todo hemorragia, generalmente por trombocitopenia⁽¹⁵⁾.

Considerando el criterio de prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer, la terapia hormonal con estrógenos orales supone un incremento en el riesgo de enfermedad tromboembólica, básicamente en pacientes con antecedentes familiares, con resistencia a la insulina, en obesas, hipertensas y fumadoras. En ellas se debe preferir la terapia con estradiol por vía transdérmica que no aumenta el riesgo de tromboembolismo ante una infección por Covid 19⁽¹⁶⁾, ratificado recientemente por tres sociedades científicas de España, las que en una declaración conjunta establecen

que “la terapia transdérmica, tanto estrogénica como combinada con progesterona, no modifica los marcadores subrogados de la coagulación y no tiene riesgo significativo de tromboembolismo”⁽¹⁷⁾.

Los análisis de la Universidad de Wuhan muestran que en los hombres mayores la menor inmunidad, sumada al tabaquismo, facilitaría la infección temprana, más aún si presenta una enfermedad pulmonar por cigarrillo, estableciendo que los fumadores constituyen el 12% de los casos con síntomas graves y hasta el 26% de los casos que requirieron atención en UCI y ventilación mecánica con resultado elevado de muerte posterior. Se agrega que los hombres son menos propensos a lavarse las manos, a usar jabón, solicitan atención médica con menor frecuencia y tienen más tendencia a ignorar los consejos de salud pública, lo que implica aumento de riesgo significativo⁽¹⁸⁾.

Cuando nos enfrentamos a una pandemia mortífera como la del Covid 19, el público general se pregunta por qué entre personas aparentemente iguales con hábitos similares, mueren unas y otras no; y por qué más los hombres que las mujeres. Los investigadores sugieren que existe una compleja combinación entre factores biológicos, inmunitarios, hormonales y de estilos de vida que dan lugar a esta tendencia en la gravedad y mortalidad, tan diferenciada entre géneros y en personas del mismo sexo.

Por estas razones en nuestro país para disminuir los riesgos del envejecimiento del sistema inmunitario junto con corregir los demostrados hábitos dañinos, es indispensable aplicar todas las vacunas que recomiende el Ministerio de Salud, hacer regularmente ejercicio —ya que el ejercicio ayuda a reforzar el sistema inmunitario—, mantener una nutrición adecuada, la que además debe mejorar la microbiota intestinal que a su vez activa el sistema inmunitario. Considerar medidas de seguridad para evitar caídas y lesiones, porque un sistema inmunitario débil demora la recuperación de las heridas y fracturas. No fumar nunca, porque además de todos los efectos deletéreos descritos, los trabajos recientes han comprobado que el cigarrillo disminuye progresivamente la capacidad del sistema inmune⁽¹⁹⁾.

Mientras más alta es la longevidad en un país, más alto es el riesgo de ocurrencia de patologías crónicas o tumorales. La mayor edad es un factor de riesgo que implica una gran responsabilidad: el control y la evaluación médica. Lo primero es entender que hay una endocrinología del envejecimiento que es diferente a la de la juventud; los mismos órganos se han transformado y responden de modo diferente. Podemos afirmar, sin querer confundir, que la fisiología es la forma variable, pero siempre determinada que recibe el ser humano sin dejar de ser el mismo, lo que explicaría la forma especial que puede adoptar un fenómeno en cada persona⁽²⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
2. Amelia Díaz, Ángela Beleña, Jesús Zueco. The role of age and gender in perceived vulnerability to infectious diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:485.
3. Massimo de Martinis, Maria Maddalena Sirufo, Mariano Suppa, Daniela di Silvestre, Lia Ginaldi. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21:1535.
4. Munir Akkaya, Kihyuck Kwak, Susan K. Pierce. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol* 2020;20:229–38.
5. Damian N. Di Florio, Jon Sin, Michael J. Coronado, Paldeep S Atwal, De Lisa Fairweather. Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. *Redox Biol* 2020;31:101482.
6. Barragán-Garfias JA, Arturo Zárate. Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y del tejido conectivo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:e1-5.
7. Nathalie Fuentes, Patricia Silveyra. Endocrine regulation of lung disease and inflammation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243:1313–22.
8. Mark Kit Lim, Chee Wai Ku, Thiam Chye Tan, Yin Hao Justin Lee, John Carson Allen, Nguan Soon Tan. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. *Sci Rep* 2020;10:3840.
9. Constantine I. Vardavas, Katerina Nikitara. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
10. Oscar González Campos, Pablo Enríquez Jiménez. El Rol de las hormonas esteroidales endógenas y exógenas en mujeres con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. *Rev Obstet Ginecol -Hosp. Dr. Luis Tisné Brousse* 2019;14:33-9.
11. Irene Meester, Edgar Manilla-Muñoz, Rafael BR León-Cachón, Gustavo A Paniagua-Frausto, Diego Carrión-Alvarez, C Orelli Ruiz-Rodríguez *et al.* SeXY chromosomes and the immune system: reflections after a comparative study. *Biol Sex Differ* 2020;11:3.
12. World Health Organization. World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponible en <https://bit.ly/35ETWpF>
13. Ministerio de Salud. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Indicadores Básicos de Salud, IBS. Chile 2017. Disponible en <https://bit.ly/3kFCIwK>
14. Rozenberg Serge, Jean Vandromme, Martin Charlotte. Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? *Maturitas* 2020;138:62–8.
15. Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9.
16. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810.

17. Riesgo Tromboembólico en la pandemia de COVID-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopausicas y postmenopausicas. Documento elaborado en conjunto por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). 15 de abril de 2020. Disponible en <https://bit.ly/2UApqXF>
18. Yi Zheng, Chang Xiong, Yuquan Liu, Xin Qian, Yijun Tang, Liang Liu *et al.* Epidemiological and clinical characteristics analysis of COVID-19 in the surrounding areas of Wuhan, Hubei Province in 2020. *Pharmacol Res* 2020;157:104821.
19. Maki Komiyama, Koji Hasegawa. Smoking cessation as a public health measure to limit the coronavirus disease 2019 pandemic. *Eur Cardiol* 2020;5:e16.
20. Oscar González Campos. Endocrinología de la menopausia y el envejecimiento. En: Acuña San Martín M, Cuitiño Gaete L. eds. Manejo actualizado del climaterio-menopausia. aportando a la calidad de vida de la mujer en edad media. Sociedad Chilena de Climaterio. Editorial Gráfica Funny, 2018, 29-41.

CORRESPONDENCIA

Dr. Óscar González Campos
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: oscargonzalez@doctor.com
Fono: 562 2978 8307

