

Sexo masculino como factor de riesgo para las complicaciones del Covid-19.

Male sex as a risk factor for Covid-19 complications.

Manuel Rances Angulo-Nizama^{1,a}, Karen Margori Acuña-Centurion^{1,a}, Majumy Jhomira Arribasplata-Gonzales^{1,a}, Andrea Alejandra Aldea-García^{1,a}, Jhoan Gabriel Aspiros-Anticona^{1,a}, Bill Oscar Arana-Yupanqui^{1,a}, Johnny Alexander Aldana-Carrasca^{1,a}, Frans Allinson Leiva-Cabrera^{1,b}.

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

^a Estudiante de Medicina.

^b Biólogo, doctor en Ciencias Biológicas.



© 2022. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

Correspondencia: Frans Allison Leiva Cabrera.

✉ fleiva@unitru.edu.pe

Recibido: 09/10/2022

Aceptado: 20/11/2022

Citar como: Angulo-Nizama MR, Acuña-Centurion KM, Arribasplata-Gonzales MJ, Aldea-García AA, Aspiros-Anticona JG, Arana-Yupanqui BO, Aldana-Carrasca JA, Leiva-Cabrera FQ. Sexo masculino como factor de riesgo para las complicaciones del Covid-19. *Rev méd Trujillo*.2022;17(4):150-153. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i4.5016>

RESUMEN

En diferentes partes del mundo se hicieron análisis sobre los casos positivos del covid-19 llegando a la conclusión de que el porcentaje de hombres contagiados es mayor al de las mujeres contagiadas. Se tomaron en cuenta contagiados desde 9 años de edad hasta los 90 años o más. Casos estudiados por covid se tomaron en cuenta personas que padecen otras enfermedades.

El ACE2 es la enzima convertidora de angiotensina 2, actúa también como receptor para SARS-CoV-2. Esta enzima tiene una correlación positiva con el estrógeno, esta hormona aumenta la liberación de ácidos permitiendo resistir a este virus.

Se encontró también que el estrógeno ayuda a fomentar la liberación de inmunoglobulinas G e inmunoglobulinas M. El estrógeno también ayuda a liberar óxido nítrico que va ayudar a reprimir la replicación del virus y actúa como vasodilatador, lo cual disminuye el riesgo cardiovascular. Por otro lado, los andrógenos, inhiben la liberación de inmunoglobulina G e inmunoglobulina M. Esta hormona masculina también tiene la capacidad de regular positivamente la transcripción de proteasa transmembrana serina 2 que induce la fusión de membrana viral y celular. A todas estas causas se debe que el virus afecta de manera más severa a hombres que a mujeres.

Palabras Clave: ACE2, enzima TMPRSS2, género, COVID-19 (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

In different parts of the world, analyses were made on covid-19 positive cases, reaching the conclusion that the percentage of infected men is higher than that of infected women. Cases from 9 years of age to 90 years of age or older were taken into account. Cases studied by covid were taken into account people suffering from other diseases.

ACE2 is the angiotensin-converting enzyme 2, which also acts as a receptor for SARS-CoV 2. This enzyme has a positive correlation with estrogen, this hormone increases the release of acids allowing resistance to this virus.

Estrogen was also found to help promote the release of immunoglobulin G and immunoglobulin M. Estrogen also helps release nitric oxide which will help suppress virus replication and acts as a vasodilator, which decreases cardiovascular risk. On the other hand, androgens inhibit the release of immunoglobulin G and immunoglobulin M. This male hormone also has the ability to positively regulate the transcription of transmembrane serine protease 2 which induces the fusion of viral and cell membrane, which is why the virus affects men more severely than women.

Key words: ACE2, TMPRSS2 enzyme, gender, COVID-19 (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

En el 2019 en Wuhan, China se detectaron muchos casos de neumonía. El responsable de esta afección respiratoria es el SARS-CoV-2 conocida como la enfermedad por coronavirus 19 o COVID-19 que en el 2020 se convirtió en una pandemia declarada por la OMS. Los primeros informes y estudios

indicaron que los hombres tienen un factor de riesgo por el que experimentan una mayor gravedad y letalidad de los casos de COVID-19 [1].

En la actualidad, se investigan muchas terapias modificando el eje del RAS (renina-angiotensina-aldosterona), el dominio

de unión de la proteína S. Hasta el momento no se han encontrado tratamientos específicos pero los síntomas comunes son la fiebre, tos y dificultad para respirar. Las comorbilidades pueden aumentar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte [2], entre las morbilidades asociadas comunes tenemos a la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y renales. La edad también representa un riesgo importante ante los resultados clínicos, se muestra cómo los pacientes con edad avanzada y con comorbilidades presentan una mayor tasa de letalidad de 10,5% [3].

Un análisis de cosas encontró que los varones tienden a tener más complicaciones en comparación con las féminas, el informe evidencia que el ingreso de pacientes masculinos a UCI es mayor que en pacientes femeninos. Estudios han demostrado que esto se debe a que las diferentes respuestas inmunitarias femeninas suelen disminuir con la edad, lo que evidencia los efectos positivos del estrógeno, así como la función que tiene el estrógeno en la expresión de ACE2 en las del SAR-CoV-2.

En esta presente revisión se recopiló 27 artículos de bases de datos reconocidas y planteamos la posibilidad de que el sexo masculino como factor de riesgo para las complicaciones del COVID -19. Para lograr esto, nos enfocamos en el estudio de la enzima ACE2 y las serinas proteasas celulares (TMPRSS2) y datos estadísticos internacionales y nacionales. Asimismo, nos apoyamos de los avances más recientes en los ámbitos citogenéticos, molecular y embriológico para profundizar nuestro conocimiento en el área investigativa.

METODOLOGÍA

Este artículo se desarrolló mediante la revisión de artículos científicos pertenecientes a bibliografías de PubMed, SpringerLink, Karger; de los cuales 8 artículos científicos pertenecen a PubMed. Se cuenta con un total de 27 artículos. En este artículo de revisión se tomó en cuenta el año publicación, teniendo 19 artículos con antigüedad máxima de 5 años. Las palabras claves buscadas fueron: male-bias covid-19, receptor ACE2, estrogen, androgen, óxido nítrico, COVID-19, SARS-CoV-19, coronavirus, male-bias covid-19. Los artículos usados tienen respaldo de validación de calidad.

PROCESO DE INFECCIÓN DEL SARS-COV-2(ACE2 Y TMPRSS2)

La proteína S del SARS-CoV-2 se une directamente al receptor, el cual es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células diana del huésped. El receptor de ACE2 se encuentra en numerosos órganos del cuerpo humano [5, 6].

Se ha hallado que el SARS-CoV-2 contiene un sitio de escisión similar a la furina en la proteína S. Las serinas proteasas celulares (TMPRSS2) son las que llevan a cabo esta escisión, regulando todo el mecanismo y estimulando así la fusión viral con las membranas de las células huésped [7]. La proteína S posee así dos subunidades funcionales S1 (N-terminal) y S2 (C-terminal), la primera está implicada en la unión del virus a la membrana de la célula huésped reconociendo un receptor en la célula afín, mientras que el segundo promueve la fusión de las 2 membranas celulares, proceso relacionado con la entrada viral [8].

EXPLICACIONES A LA SUSCEPTIBILIDAD MASCULINA A DESARROLLAR MANIFESTACIONES GRAVES DE COVID-19

Los datos obtenidos de los ministerios nacionales de salud de distintos países por Global Health 50/50 se observa que la

letalidad del coronavirus llega a ser mayor en hombres que en mujeres, incluso habiéndose contagiado en proporciones muy similares. En algunos países, esta desigualdad es especialmente marcada. Este es el caso de Taiwán, donde, a partir de los últimos datos desagregados por sexo, se observa que los hombres representan casi el 82% de las muertes por COVID-19, frente a aproximadamente el 18% de las mujeres. Una estadística similar se observa en Afganistán, donde el 70% de los fallecidos son hombres, frente a casi el 30% de las mujeres en el país Asiático. También en Italia, Francia y España tres potencias europeas inicialmente muy afectadas por el virus, los hombres presentan una mayor letalidad por coronavirus que las mujeres [4].

En nuestro país, el número de fallecimientos de hombres es de 136,502(63.3%) y de mujeres de 79.137(36.7%) hasta el 28/28/2022 tomando en cuenta los datos brindados por el Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de las enfermedades.

El estrógeno regula la expresión de ACE2 del SARS-CoV-2:

El estrógeno interacciona con el sistema renina-angiotensina(RAS), inhibiendo o regulando la baja de renina, la enzima convertidora de angiotensina y el receptor tipo 1 de angiotensina II. En la célula cardiaca humana, hay una correlación positiva entre el ARNm de ACE 2 del apéndice auricular con los receptores de estrógeno alfa. La síntesis de esta proteína tiene beneficios en el sistema cardiovascular, al convertir Ang II en angiotensina 1-7, que mediante su receptor Más, protege al corazón contra diversas tensiones. Sin embargo, ACE2 también es el receptor del virus del SARS-CoV-2 y su aumento podría facilitar la entrada viral, debido a esto, se sugiere que el dimorfismo sexual de la gravedad de COVID-19 involucra mecanismos como la diferencia entre las respuestas del sistema inmune de hombres y mujeres a la infección [9, 10].

Presencia del receptor ACE2 en testículos humanos:

ACE2 se expresa en gran cantidad en los testículos humanos, específicamente en la espermatogonia, las células de Leydig y Sertoli. Sin embargo hay niveles de expresión de ACE 2 muy bajos en los espermatozoides tempranos, los espermatozoides tardíos. Por lo que la espermatogénesis se interrumpiría a nivel de espermatogonias si el virus SARS-CoV-2 las infectara y dañara. Además las células de Sertoli interactúan directamente con las células espermatogénicas para controlar su diferenciación a través de la señalización paracrina, las células intersticiales de Leydig están adyacentes a los túbulos seminíferos y producen testosterona en presencia de hormona luteinizante para apoyar la diferenciación de células espermatogénicas. Podemos decir que la infección de ambas células produciría problemas de fertilidad. Esto también puede explicar la mayor vulnerabilidad de los hombres a la infección por COVID-19 [11, 12].

Cromosoma X y ACE2:

Las células masculinas al tener un solo cromosoma X idéntico, expresan un solo alelo ACE2, pero en el caso de las células femeninas, estas contienen un alelo ACE2 heterogéneo debido al mosaicismo hallado en uno de sus cromosomas X, por lo que en la mujer el receptor ACE2 esta presente solo en la mitad de todas las células. En base a esto podemos decir que la infectividad del virus es más limitada en el sexo femenino, habiendo resistencia a la infección [13].

Mayores niveles de vasodilatador en mujeres:

Varios estudios han reportado que en condiciones patológicas, los niveles de angiotensina [1-7], son más altos en mujeres que en hombres, especialmente en personas con

hipertensión, lo cual sugiere una mayor actividad de ACE-2. También, estudios realizados previamente han localizado el gen de la ACE-2 en el cromosoma X, lo que sugiere que la expresión de la misma y, por lo tanto, la formación de Angiotensina [1-7] puede estar genéticamente aumentada en las mujeres. De esto decimos que, 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. La hipertensión es un relevante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad para COVID-19 [14].

Correlación positiva entre andrógenos y la expresión de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2):

Para que se produzca la entrada del COVID-19 en una célula el virus tiene que ser previamente cebado en su proteína S viral este cebado consiste en la escisión en el sitio S1/S2 y S2' permitido la fusión de membranas celular y viral, este cebado es realizado por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) [15].

La activación del receptor de andrógenos (AR) regula positivamente la transcripción del TMPRSS2. El gen TMPRSS2 se ubica en el cromosoma 21q22.3, y expresa un polipéptido de 492 aminoácidos. El sitio promotor de la transcripción del gen TMPRSS2 requiere de un receptor de andrógenos (AR) activado, este se activa con la presencia de andrógenos como la dihidrotestosterona que se produce a partir de la testosterona por la enzima 5-alfa reductasa [16].

El gen TMPRSS2 se ve expresado mayormente en la próstata adulta, y en menor cantidad en otros tejidos como colon, intestino delgado, páncreas, riñón, pulmón e hígado de adultos. Esto puede explicar la mayor gravedad por infección de COVID-19 en hombres ya que tienen mayor expresión y activación de los receptores de andrógenos [17].

Mayores respuestas inmunitarias en mujeres que en hombres:

A diferencia de los hombres, las mujeres presentan una mayor respuesta inmunológica de distintas células inmunitarias, debido a que presentan receptores de estrógeno, ello determina que la hormona media dicha respuesta. Cabe resaltar que a mayor edad, y posterior disminución de esta hormona, habrá una menor respuesta [18].

También se demostró que el estrógeno provoca la liberación de Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M en contraste con la testosterona que es una hormona inhibidora de esta [19].

Los varones presentan altos niveles de citocinas, las cuales son proteínas que se despliegan durante una reacción inmune innata ante distintos patógenos. En casos severos de COVID-19 hay abundancia de dichas proteínas, esto llega a ocasionar una reacción llamada tormenta de citocinas que trae como consecuencia: daño tisular, falla en órganos, acumulación de fluidos en los pulmones y anoxia [20].

Además, en mujeres premenopáusicas se ve que el estrógeno presenta una respuesta antiinflamatoria. Tenemos citocinas como IL-6, IL-8 Y TNF- α que son inhibidas por el estrógeno, cuando se encuentra en la etapa más fértil.

Algunos de los efectos que tienen las hormonas sobre la trascendencia que tiene respecto al COVID-19. Encontramos que el estrógeno modula la producción de IL-6 y de IL-1- β donde la citocina proinflamatoria genera

tormenta de citocinas, también la activación, maduración y producción de anticuerpos una buena respuesta de IgG, además de la sobreexpresión de FoxP3 y producción de Treg, regulando la respuesta inflamatoria. En el caso de la testosterona incrementará la producción de IL-10 antiinflamatorio, suprime la síntesis de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), también disminuye la expresión de receptor Toll tipo 4 (TLR4) en macrófagos, disminuyendo su activación. Los eventos mencionados son efectos importantes del sistema inmunológico en la respuesta contra el SARS-CoV-2 [21].

El alza en los niveles de óxido nítrico (NO) en mujeres que en varones:

El NO (Óxido nítrico) es un integrante gaseoso del sistema inmunológico que permite la supresión de agentes patógenos y especies raras del cuerpo. Lo más resaltante aún, es que el NO es apto para reprimir la replicación de virus [22]. Los estudios muestran que la síntesis de NO se ve aumentada por el estrógeno por medio de la regulación positiva transcripcional a través del receptor de estrógeno del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) [23]. Un análisis sobre células epiteliales bronquiales en humanos demostró que concentraciones biológicamente importantes de estrógenos incrementaron significativamente la expresión de eNOS y la síntesis de NO en estas células [24]. El efecto del estrógeno en el NO puede adicionar una capa de protección contra la COVID-19, y la función del NO como inhibidor de la replicación del virus puede fundamentar por qué las mujeres tienden a presentar consecuencias menos graves de la infección por la COVID-19.

Asimismo, se halló que el óxido nítrico es el principal vasodilatador fisiológico donde hace vasodilatación por medio de la activación de la vía guanilil ciclasa -GMP cíclico [25]. Las mujeres poseen un enzima llamada aromataasa que transforma los sustratos de andrógenos en estrógeno. En las mujeres, el estrógeno activa el receptor de estrógeno (ER), que se adiciona al componente de respuesta del estrógeno (ERE) presente en el promotor del gen eNOS para promover su transcripción y catalizar la síntesis NO a partir de L-arginina. El óxido nítrico está involucrado en la vasodilatación, al igual que en frenar la replicación viral [26].

Se descubrió que el contagio por COVID-19 normalmente se torna grave y mortal en pacientes con patologías cardiovasculares e hipertensión preexistentes [27]. Por lo que, la vía de vasodilatación de eNOS-NO-cGMP dependiente de estrógenos podría ser fundamental en la ayuda de las pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

La susceptibilidad de personas de sexo masculino a desarrollar manifestaciones graves de COVID-19 según lo revisado si encontramos una relación positiva. Hay diversas razones para explicar esto, desde el punto de vista biológico, puede deberse a las diferencias en cantidad de receptores ACE2 y la mayor cantidad TMPRSS2 en los hombres, así como a la intervención hormonal en la respuesta inmunitaria y la síntesis de vasodilatadores en el organismo femenino. Es necesario comprender y analizar las diferencias de sexo en el desarrollo de la enfermedad por COVID-19, ya que es de utilidad para identificar grupos vulnerables o desarrollar fármacos de protección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet].

- 2020;382(18):1708–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- [2] Pahan P, Pahan K. Smooth or risky revisit of an old malaria drug for COVID-19? *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020;15(2):174–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09923-w>
- [3] Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
- [4] The sex, gender and COVID-19 project [Internet]. Globalhealth5050.org. [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>
- [5] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2015;1282:1–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- [6] Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020;725(138277):138277. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>
- [7] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger 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.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [8] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* [Internet]. 2020;176(104742):104742. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- [9] Wang H, Sun X, L. VonCannon J, Kon ND, Ferrario CM, Groban L. Estrogen receptors are linked to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), ADAM metalloproteinase domain 17 (ADAM-17), and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) expression in the human atrium: insights into COVID-19. *Hypertens Res* [Internet]. 2021;44(7):882–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-021-00626-0>
- [10] Wang H, Sun X, L. VonCannon J, Kon ND, Ferrario CM, Groban L. Estrogen receptors are linked to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), ADAM metalloproteinase domain 17 (ADAM-17), and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) expression in the human atrium: insights into COVID-19. *Hypertens Res* [Internet]. 2021;44(7):882–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-021-00626-0>
- [11] Wang Z, Xu X. ScRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, A target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells* [Internet]. 2020;9(4):920. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9040920>
- [12] Figueredo IC. COVID-19 y fertilidad masculina [Internet]. Googleusercontent.com. [cited 2022 Dec 5]. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:NuHMBh-3_VcJ:www.reviubiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/1090/1012&c=1&hl=es&ct=clnk&gl=pe
- [13] Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ. The role of genetic sex and mitochondria in response to COVID-19 infection. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2020;181(8):629–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000508560>
- [14] Pedreñez A, Jesús Mosquera-Sulbarán J, Muñoz N, Tene D, Robalino J. La desventaja de los hombres frente al COVID-19. Análisis de la influencia del sexo en la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2. *International Journal of Medical and Surgical Sciences* [Internet]. 2021;1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.32457/ijmss.v8i3.1572>
- [15] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger 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.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [16] Goren A, McCoy J, Wambier CG, Vano-Galvan S, Shapiro J, Dhurat R, et al. What does androgenetic alopecia have to do with COVID-19? An insight into a potential new therapy. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020;33(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13365>
- [17] Wambier CG, Goren A, Vaño-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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21688>
- [18] Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2015;109(1):9–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/tru167>
- [19] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 5];16(10):626–38. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.90>
- [20] BBC News Mundo. Covid-19: ¿es el sistema inmunológico de las mujeres más robusto que el de los hombres? (y los interesantes hallazgos que se están dando por el coronavirus). *BBC* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-54344789>
- [21] Digital Object Identifier System [Internet]. Org. [cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://doi.org>.
- [22] Rimmelzwaan GF, Baars MM, De Lijster P, Fouchier RA, Osterhaus A, R. Inhibición de la replicación del virus de la influenza por óxido nítrico. *J Virol*. 1999;73:8880–3.
- [23] Macritchie AN, Jun SS, Chen Z, German Z, Yuhanna IS, Sherman TS, et al. El estrógeno aumenta la expresión del gen de la sintasa de óxido nítrico endotelial en el endotelio de la arteria pulmonar fetal. *Circ Res*. 1997;81:355–62.
- [24] Townsend EA, Thompson MA, Pabelick CM, Prakash Y. El estrógeno aumenta la producción de óxido nítrico en el epitelio bronquial humano. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 339:815–24.
- [25] Archer SL, Huang JM, Hampl V, Nelson DP, Shultz PJ, Weir EK. El óxido nítrico y el cGMP provocan vasorelajación mediante la activación de un canal de K sensible a la caribdotoxina por la proteína quinasa dependiente de cGMP. *Proc Natl Acad Sci EE UU*. 1994; 91:7583–7.
- [26] Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2021;16(1):38–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09974-z>
- [27] Cao Y, Zhang M, Guo Y, Zhang Y. The overlooked chamber in coronavirus disease 2019. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2020;7(6):3483–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12976>