


COVID-19 ¿Necesidad de incluir la menopausia en la evolución de la enfermedad?

COVID-19: Is it necessary to include menopause in the analysis of the evolution of the disease?

Navarro Despaigne, Daysi A.; Artiles Visbal, Leticia

 Daysi A. Navarro Despaigne
dnavarro@infomed.sld.cu
Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba
Leticia Artiles Visbal
Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba

Anales de la Academia de Ciencias de Cuba
Academia de Ciencias de Cuba, Cuba
ISSN-e: 2304-0106
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 11, núm. 1, 2021
revistaacc@academiaciencias.cu

Recepción: 07 Agosto 2020
Aprobación: 11 Noviembre 2020

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/444/4441978019/index.html>

Resumen: En la COVID-19 un mayor riesgo para enfermedad grave y muerte ocurre en enfermos del sexo masculino, adultos mayores y ciertas comorbilidades, lo que se trata de explicar por el dimorfismo sexual cromosómico y de los sexoesteroides en la respuesta inmunológica. Objetivo: Exponer los cambios fisiológicos y características sociales de la mujer durante la edad mediana que permitan incluir la menopausia entre los factores relacionados con la evolución de la COVID-19. Los cambios hormonales que ocurren en la mujer durante el climaterio en unión con factores relacionados con el género justifican, incluir la menopausia al estratificar la edad para disminuir el sesgo en la interpretación de los resultados por considerar en esta etapa de la vida la edad cronológica como una variable uniforme.

Palabras clave: menopausia, COVID-19, género, dimorfismo sexual: hormonas sexuales.

Abstract: According to data on epidemiology of COVID-19, a higher risk for serious illness and death occurs in male, elderly patients or patients with comorbidities, which is explained by the effect of chromosomal and hormonal dimorphism on the immunological system. Objective: To expound physiological changes and social characteristics of women during middle age that contribute to including menopause among the factors related to evolution of COVID-19. Conclusions: the hormonal changes that occur in women during the climacteric in conjunction with gender-related factors justify the inclusion of menopause when stratifying the age to reduce the bias in the interpretation of the results by considering chronological age at this stage of life as a uniform variable.

Keywords: menopause, COVID-19, gender, sexual dimorphism, sexual hormones.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria aguda producida por el coronavirus SARS-CoV-2, declarada hace 6 meses por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia y conocida como COVID-19, se documenta hasta el 14 de julio en 185 países y la han padecido más de 12 964 809 millones de personas, siendo la región de las Américas el actual epicentro de la enfermedad. ⁽¹⁻³⁾

Ortiz y colaboradores⁽²⁾ reportaron similitudes y diferencias de las manifestaciones respiratorias producidas por los virus: i) SARS-CoV que originó la pandemia del síndrome respiratorio severo agudo, ii) MERS-CoV que produjo el síndrome respiratorio agudo severo del Medio Oriente y iii) el SARS-CoV-2 causante de la actual pandemia.

En diversas publicaciones se describe la forma de transmisión de la enfermedad, síntomas clínicos y los resultados de protocolos terapéuticos. Desde el punto de vista epidemiológico los pacientes con COVID-19: son predominantemente del sexo masculino con edades comprendidas de 30 a 70 años.

Los factores asociados al riesgo de mortalidad, y de complicaciones en diferentes latitudes, están referidos: al sexo masculino, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, la obesidad y otras. Los niños tienen una mejor evolución que los adultos.⁽⁴⁻¹⁰⁾

Para el sexo femenino, a partir de las modificaciones biológicas propias de la gestación se considera este estado como un probable factor de riesgo de mal pronóstico.⁽¹¹⁾ La experiencia en Wuhan mostró en las embarazadas una enfermedad menos severa que las reportadas en las pandemias MERS-CoV y SARS-CoV; no obstante, queda pendiente precisar si existe la transmisión de la infección viral de la madre al feto, así como su impacto sobre el desarrollo fetal.

Las diferencias epidemiológicas en las características de la COVID-19 según el sexo y edad, también se presentan en otras enfermedades infecciosas. Se reporta que los hombres, con independencia de la etiología de la sepsis (incluidas las pandemias previas producidas por otros coronavirus) tienen una mortalidad mayor que las mujeres,^(7,8) lo que quizás, justifica que las investigaciones en este campo tienen entre sus objetivos dar respuesta a las siguientes interrogantes: ¿es el varón biológico más susceptible a la infección?, ¿tiene la mujer protección natural contra estos virus?

En Cuba y otras latitudes entre los casos diagnosticados con COVID-19 destaca un predominio de las mujeres, en particular aquellas con edades de 45 a 59 años, periodo en que ocurre la menopausia. El período del climaterio se caracteriza por la modificación del patrón de las hormonas de la reproducción lo que induce cambios en la biología de la mujer.

Dadas las características epidemiológicas descritas devienen las siguientes interrogantes: ¿influye la menopausia en las características clínicas de la fase aguda de la infección?;

¿Tendría influencia la menopausia en las secuelas de la enfermedad?^(9,14)

El sexo biológico humano es definido en función de los cromosomas sexuales (XX y XY), se expresa en los órganos reproductores (ovarios y testículos), y en las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona), presenta además características multidimensionales con expresión fenotípica específica según el sexo genético.⁽¹⁵⁾

El dimorfismo sexual en la COVID-19 se expresa, en la forma en que el virus penetra en el organismo, en los mecanismos para su eliminación, en las respuestas innatas y adaptativas, así como, en la producción del síndrome de distrés respiratorio agudo^(8,10).

En el varón, los valores plasmáticos de testosterona se mantienen más o menos estables desde la pubertad hasta después de los 50 años, en que decrecen en un 1,6 % anual sin llegar a valores compatibles con hipogonadismo⁽¹⁶⁾.

En la mujer la menopausia como expresión de la incapacidad de los ovarios para madurar nuevos folículos ocurre entre los 40 años y 59 años (47 años para la mujer cubana). Este evento modifica la calidad, cantidad y origen de los esteroides sexuales, induce cambios en la composición corporal (aumento del tejido adiposo), facilita el desarrollo de disglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus; y favorece un estado inmunológico "proinflamatorio". En la esfera psíquica se asocia con síntomas de ansiedad, depresión, miedos, entre otros.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Este conjunto de características biológicas, físicas, sintomatológicas y patológicas, al menos

en teoría, dejan su impronta en el binomio salud/enfermedad. Debido al vacío de reportes sobre el tema, se precisa identificar la influencia del climaterio y la menopausia en la evolución y pronóstico de la COVID-19,

En Cuba las mujeres con edades de 40 a 59 años constituyen el centro de la dinámica familiar. En los hogares desempeñan múltiples roles, la alimentación a ciclo completo: búsqueda de insumos y preparación de alimentos; higiene del hogar, cuidado de las personas mayores, de personas enfermas; atención a la salud propia y otros procesos de gestión de reproducción social; una alta proporción son trabajadoras remuneradas; profesionales; algunas ocupan cargos de dirección: doble y triple jornada que incrementa las condiciones de estrés en el desempeño de la vida cotidiana.

En condiciones de crisis económica y social, agravadas por la pandemia, como resultado de las medidas para la prevención y control de la COVID-19, se proponen medidas de aislamiento físico y social, que, en las condiciones de Cuba,

donde conviven bajo un mismo espacio generaciones con intereses diversos y a veces con hacinamiento, entre otros determinantes de la convivencia, según experiencias de estudios nacionales, son las mujeres de edad mediana las que actúan como mediadoras de estos conflictos, lo que condicionaría un incremento de riesgos para su salud física y mental.⁽¹⁹⁻²⁴⁾

En los reportes internacionales sobre las características clínicas de la infección por el virus SARS-CoV2, aunque escasos hay reportes relacionados con los niveles plasmáticos de testosterona sobre la evolución de la enfermedad;⁽²⁵⁾ sin embargo, no encontramos informes que incluyan entre sus objetivos o variables de estudio la menopausia, los niveles plasmáticos de estradiol, ni las afecciones clínicas relacionadas con la función gonadal.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Consideramos pertinente aportar elementos que visibilicen la menopausia y el género en la evolución de la COVID 19 para lo cual se describe 1) el patrón de las hormonas gonadales según sexo y edad y su papel en la interrelación huésped/ virus SARS-CoV-2 y 2) analizar el sesgo de género en la investigación clínica y epidemiológica de la COVID-19 en la mujer de edad mediana.

Para obtener la información se utilizaron las bases de datos Pubmed y Scielo Regional, recuperando artículos completos utilizando como palabras claves: menopausia (menopause) and or, climaterio (climacteric), andropausia (andropause), estrógenos (estrogens), testosterona (testosterone), estradiol. Además, se revisaron las páginas web: <https://globalhealth5050.org/COVID-19>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>, <https://COVID-19cubadata.github.io>, OMS COVID-19: Situation report 169 (7 July 2020); <https://www.who.int/covid-19>; <https://www.infomed.sld.cu>

DESARROLLO

La susceptibilidad, evolución y prevalencia de ciertas infecciones virales reconocen las diferencias entre los sexos y por tanto el probable papel de los esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona) en la regulación del sistema inmunológico. Para analizar el efecto de los sexoesteroides en la inmunorregulación se requiere tomar en cuenta el tipo de esteroide, el estímulo utilizado, la concentración de las hormonas, la variabilidad de la expresión de los receptores y el metabolismo intracelular del agente patógeno. A lo que se añade el modelo de estudio (humanos, líneas celulares, animales) y el tipo de germen evaluado (virus, bacteria).⁽²⁶⁻²⁸⁾

Sexoesteroides

La síntesis y secreción de los esteroides sexuales se origina como parte de un complejo mecanismo de retroalimen-

tación en el que intervienen: el hipotálamo, con la producción de la hormona estimuladora de gonadotropinas (GnRH por sus siglas del inglés gonadotrophin release hormone) y de neurotransmisores, la hipófisis, con la síntesis de la hormona folículo estimulante (FSH por sus siglas del inglés follicle stimulating hormone) y luteinizante (LH por sus siglas del inglés luteinizing hormone). Estas últimas tienen como órganos diana las gónadas (testículos y ovarios) donde estimulan la producción de la testosterona y el 17β estradiol, cuya función básica es lograr y mantener los caracteres sexuales secundarios “típicos” de las personas con sexos biológicos masculino y femenino respectivamente.^(17,29)

Las neuronas hipotalámicas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas están localizadas en hipotálamo medio basal y anterior, específicamente en el núcleo arcuato y en el área pre óptica. Durante la embriogénesis las neuronas olfatorias y las gonadotropas migran a lo largo de los nervios craneales conectando la nariz con el cerebro anterior.⁽³⁰⁾ Este aspecto resulta de interés en la evaluación de la COVID-19, pues, se reporta que el virus SARS-CoV-2 se pudiera propagar por el nervio olfatorio a través del bulbo olfatorio,⁽³¹⁾ de manera que además de la anosmia, como síntoma durante la fase activa de la enfermedad, podría interferir con la secreción de las gonadotropinas y sus consecuencias para la reproducción.

Sexoesteroides en personas del sexo masculino

El eje hipotálamo-hipófisis-testicular tiene entre sus características: la producción tónica de las gonadotropinas hipofisarias y que las células de Leydig sintetizan los sexoesteroides testosterona y androstenediona durante prácticamente todo el tiempo de vida del varón (figura 1). La testosterona por acción de la enzima 5α reductasa se convierte en dihidrotestosterona que es la hormona activa que para ejercer su acción requiere unirse a receptores específicos llamados AR-A (androgen receptor A por sus siglas del inglés androgen receptor) y AR-B (androgen receptor B por sus siglas en inglés). Sus niveles en plasma se mantienen más o menos estables hasta los 50 años, a partir de lo cual, como expresión del envejecimiento, se inicia una lenta y progresiva disminución de aproximadamente el 1,6 % anual, sin que lleguen a valores compatibles con el diagnóstico de hipogonadismo.⁽²⁹⁾

2.1. Niveles de testosterona y COVID-19

Reportes clínicos observacionales de pacientes masculinos con infección por el virus SARS-CoV-2 evidenciaron: 1) en España que el 71 % (29/41) de hombres con neumonía bilateral relacionada por COVID-19 también fueron diagnosticados con alopecia androgénica, afección que se considera expresión de hiperandrogenismo; 2) en Italia se informaron dos: el realizado en Veneto mostró que de los 5273 pacientes con cáncer de próstata bajo tratamiento con antiandrógenos, y solo cuatro fueron positivos para SARS-CoV-2; el efectuado en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) del Hospital Carlos Roma en Mantua mostró que en una cohorte de 31 pacientes, transferidos a dicha Unidad (UCIR), así como la mortalidad; se asoció con valores de testosterona total <5 nmol/L así y con un índice de testosterona libre <100 pmol/L. También encontraron incremento en los niveles de la hormona luteinizante sin asociación estadística con el resultado final de la enfermedad, por lo que concluyeron que podría ser consecuencias y no causa de la evolución de la enfermedad.⁽³²⁾

El hipogonadismo masculino se acompaña de un “estado proinflamatorio” y el tratamiento con testosterona reduce los niveles de las interleucinas $IL1\beta$, $IL6$ (interleuquinas) y del factor de necrosis tumoral α (TFN α ; tumoral factor necrosis).⁽³³⁾

Testosterona en la biología del virus SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, de angiotensin converting enzyme) para penetrar en la célula, lo que requiere de la presencia y acción de otra enzima, la proteasa serina 2 transmembrana (TMPRSS2). Ambas requieren de la actividad del

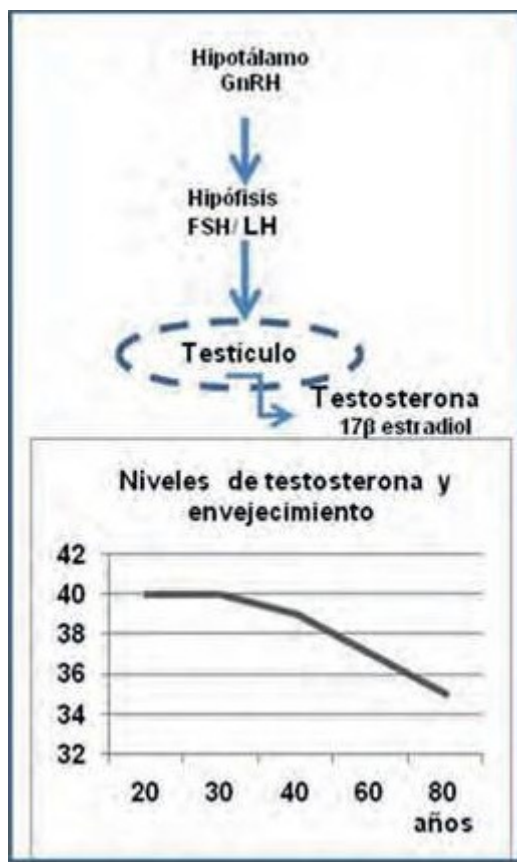


FIG. 1

Eje hipotálamo-hipofiso-testicular y envejecimiento.

receptor de andrógenos y, por tanto, de la presencia de testosterona, lo que explicaría la mayor frecuencia de la COVID-19 en el varón. Dado que la TMPRSS2 se expresa a nivel pulmonar, es posible plantear que estaría implicada con la expresión de la enfermedad a ese nivel.⁽⁸⁾ El virus SARS-CoV-2 también puede ingresar a las células diana a través de un mecanismo de endocitosis.⁽⁸⁾

El receptor androgénico se expresa en los linfocitos T CD4+, CD8+ y en los macrófagos, lo que apoya la posibilidad de que ejerza un efecto directo sobre ellos, asociado con la severidad de la infección y con linfopenia como marcador periférico. Por otra parte, la disminución de la testosterona estaría implicada con la activación de la cascada de eventos relacionados con la tormenta de citoquinas que acompaña la forma grave de la infección por el virus SARS-CoV-2.^(34,35)

La enzima convertidora de angiotensina 2 en el contexto de la COVID 19, además de servir de receptor al virus, cataliza la conversión de angiotensina I y angiotensina II a las angiotensinas 1-9 y 1-7, respectivamente, lo que lleva a la protección de órganos. Es regulada por genes ligados al cromosoma X, los estrógenos originan una disminución en su expresión, la que además: i) es mayor en órganos como el intestino delgado, los testículos (donde interfiere con la esteroidogénesis), los riñones, el corazón, el tiroides y el tejido adiposo, ii) menor en la sangre, la médula ósea, el cerebro, los vasos sanguíneos y el músculo, y iii) no diferente entre hombres y mujeres, jóvenes y viejos, ni entre personas de origen asiático versus de otros orígenes.⁽³⁶⁻⁴⁰⁾

Sexoesteroides y ciclo de vida de la mujer

En la mujer, el eje hipotálamo-hipofiso-ovárico se caracteriza a nivel hipotalámico por la secreción pulsátil y cíclica en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) bajo el efecto mediador/modulador de los neurotransmisores; a nivel hipofisario, por el pico de liberación preovulatorio de la LH, y a nivel ovárico porque la capacidad de síntesis del 17β estradiol (E₂) por las células de la granulosa de los folículos del ovario es finita.⁽³⁰⁾

El efecto fisiológico de los estrógenos depende de su unión a los receptores estrogénicos ER α , ER β (del inglés estrogen receptor) y el receptor de membrana unido a proteína GPR30 (por sus siglas del inglés Gprotein-coupled estrogen receptor). A partir de la pubertad, se producen cambios en la función del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico, conocidos como ciclo ovárico, los que son progresivos, sucesivos y dependientes entre sí. Tiene un tiempo promedio de duración de 30 días, aunque puede variar entre 21 y 35 días.⁽³⁰⁾

El crecimiento y maduración de los folículos en los ovarios es independiente del control hormonal hasta alcanzar el tamaño de 2 mm, a partir de ese tamaño ambos dependen del

estímulo de la FSH, hasta alcanzar el máximo de 20 mm (folículo de Graaf), donde cambios internos inducen un incremento en los niveles de la hormona luteinizante (LH), que originan su ruptura y liberan el oocito de segundo orden. En el resto folicular se forma el cuerpo amarillo que sintetiza y libera progesterona; de existir fertilización, no se inicia un nuevo ciclo, y queda la producción hormonal bajo el control de la placenta. De no ocurrir un embarazo, se presenta la menstruación, que expresa el inicio de un nuevo ciclo, días en los que se detectan los menores valores plasmáticos de estradiol.^(16-18,40)

Otras hormonas con función estrogénica son la estrona (E₁) de síntesis paracrina en tejidos periféricos y el estriol (E₃), producido durante la gestación.⁽⁴¹⁾

A partir de los 35 años se inician las modificaciones biológicas que culminan con la menopausia, evento que ocurre en la mujer cubana entre los 47 años y los 48 años, y que expresa la incapacidad del ovario para madurar nuevos folículos. A esta etapa del ciclo de vida de la mujer se le llama *climaterio*, y consta de dos fases la perimenopausia y la posmenopausia.

La perimenopausia o transición a la menopausia incluye los 2 o 3 años previos a la menopausia, en la cual como manifestaciones clínicas destacan las manifestaciones vasomotoras y los cambios en el patrón menstrual, y desde el punto de vista hormonal existe un incremento en los niveles plasmáticos de la FSH con disminución en los de 17β estradiol. Con posterioridad a la menopausia, en el patrón hormonal de la mujer se producen cambios que permanecerán por el resto de su vida, entre los que se citan: 1) una modificación en la calidad, cantidad y sitio de producción de los estrógenos, pues se sintetiza en el tejido adiposo por aromatización de la testosterona y la androstenediona pequeñas y estables cantidades por la estrona, sexoesteroide menos potente que el estradiol, por lo que se establece un estado de hipoestrogenismo permanente; 2) incremento en los niveles de las gonadotropinas en particular de la FSH; 3) ausencia de progesterona, y 4) ligero descenso de la síntesis de testosterona, lo que determina una relación estrógenos/testosterona que sugiere hiperandrogenismo, patrón hormonal similar al del varón (figura 2).^(16,41,42)

Los cambios hormonales en la posmenopausia se expresan en la función de todos los órganos y sistemas: se modifica la composición corporal con incremento del tejido adiposo en su distribución visceral, con lo que se favorece la resistencia a la insulina y esto a su vez propicia dislipidemia, disglucemia e hipertensión arterial, sobre todo en mujeres con sobrepeso u obesidad. El hipoestrogenismo favorece a nivel inmunológico un estado de disfunción inmunológica que genera cambios en la inmunidad innata, en la adquirida, así como un “estado proinflamatorio”; ii) a nivel vascular, el desarrollo de disfunción endotelial, así como la progresión de la aterosclerosis al facilitar la trombogénesis y la vasoconstricción arterial, y iii) manifestaciones en la esfera psíquica como son los trastornos del sueño, del humor y del apetito, todos estos cambios, son favorecidos por las condiciones sociales de la mujer.^(16, 41, 42)

Estrógenos/progesterona y COVID-19

En un modelo animal, utilizado para estudiar la infección por el virus SARS-CoV, se encontró que la gonadectomía o el tratamiento con antagonistas del receptor estrogénico en las ratas hembras, aumentaron la mortalidad por infección viral, resultados que sugieren que, la señal estrogénica protege de la letalidad a la rata hembra. ⁽⁵⁾

Si bien es cierto que la mujer pudiera tener una mejor respuesta ante los procesos infecciosos, al interpretar los resultados de las investigaciones, es preciso tener en cuenta las variaciones en los niveles de los esteroides sexuales que ocurren a partir de la perimenopausia, pues los mismos modifican “la homogeneidad biológica” dependiente de la edad cronológica, sobre todo en las edades comprendidas en la edad mediana.

Del resultado de estudios experimentales y de modelos animales se conoce que el 17β estradiol a través de sus receptores α y β : 1) contribuye con la activación y proliferación de los linfocitos T e induce altos niveles de interferón (IFN) γ , que en unión al IFN β (Interferón Beta) tendría un efecto sinérgico anti SARS-CoV; 2) aumenta la respuesta inmune con un aclaramiento de patógenos más rápido y respuesta más efectiva a las vacunas; 3) mejora la respuesta inmune Th1 y reduce la Th2; 4) favorece el incremento en el número de células CD4+ y la población de células T reg; 5) tiene efectos antiinflamatorios al reducir la liberación de citoquinas inflamatorias,

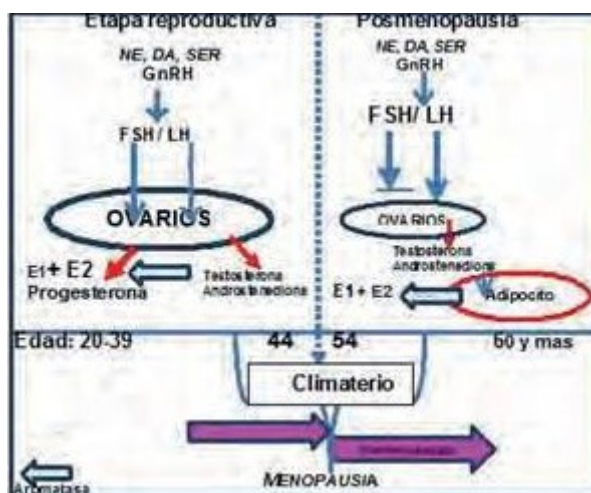


FIG. 2

Eje hipotálamo-hipofisario-ovárico durante el ciclo de vida de la mujer.

demora la apoptosis de neutrófilos y aumenta la expresión de anexina 1 en neutrófilos, sin aumentar su activación; 6) ofrece mayor eficiencia a la fagocitosis con la eliminación de la NADPH oxidasa (fosfato de adenina dinucleótido); 7) favorece el incremento de nuevas células dendríticas (principalmente involucradas en la respuesta antiviral); 8) promueve la activación de las vías innatas inducibles por INF tipo 1; y los genes de la vía IFN se expresan en mujeres, regulando la inmunidad innata; 9) inhibe el metabolismo del virus (influenza A). ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

El estriol (E_3) durante la infección por el virus de la influenza A reduce la actividad trascricional de genes asociados con citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, lo que se asocia con disminución en el reclutamiento de células inmunes en los pulmones, lo que mejora la función pulmonar, reduce la morbilidad y la enfermedad clínica. En conjunto estos resultados sugieren que el tratamiento con E_3 protege de la infección mediante mecanismos inmunomoduladores, y que en la mujer las altas concentraciones de esta hormona causan una no peor (mejor) evolución de la enfermedad. ⁽⁴⁶⁾

La progesterona modifica el medio inmune, promueve la homeostasis al disminuir la inflamación por inducir la respuesta antiinflamatoria. En ratas hembras gonadectomizadas, infectadas por el virus de la influenza A el tratamiento con progesterona mitigó los efectos en la morbilidad y mortalidad; hizo a las ratas más tolerantes a la infección al limitar la inflamación y el daño pulmonar, sin actuar sobre la replicación del virus; no afectó la respuesta inmunológica antiviral inducida por células; promovió la reparación, aumentó el número de células regulatorias Th17, elevó la expresión de IL22 y reguló el factor de crecimiento epidérmico antiregulin (AREG), que al parecer es el mediador de las acciones de la progesterona en el epitelio pulmonar.^(46,47)

En un modelo de laboratorio en ratas, resultó que el tratamiento con progesterona o un análogo sintético (Levonorgestrel), presente en los anticonceptivos hormonales, afectó la infección secuencial al virus de la influenza A, al modular las respuestas de anticuerpos y disminuir el número y la actividad de las células T CD8 de memoria. Después del desafío con un virus H3N2, las ratas hembras tratadas con progestinas experimentaron una mayor mortalidad con un aumento de la inflamación pulmonar, y reducción en el número y actividad de las células T CD8, lo que sugiere que estos fármacos modifican la respuesta inmune a la infección por el virus de la influenza A, y que su efecto sobre el pronóstico depende de la historia de exposición.^(47,48)

El efecto del 17β estradiol sobre el sistema inmunológico pudiera explicar la menor mortalidad en la COVID-19, pero no a mayor incidencia de la enfermedad en la mujer, en particular en edades comprendidas entre 40-59 años, por lo que sería

pertinente considerar la influencia de otros factores, entre ellos, los determinantes sociales derivados de las responsabilidades familiares y sociales de este subgrupo de mujeres, las que en general son las responsables del cuidado y atención de la familia no solo en la solución de los problemas de la vida cotidiana, sino también de colaborar con la economía familiar, cumplir las medidas para la prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2 (aislamiento físico, distanciamiento social, uso de mascarilla, higiene de manos), sin olvidar adaptarse a las condiciones laborales en situación de la pandemia como son el trabajo a distancia, el riesgo de infección al trabajar en la línea roja, etc.).⁽⁴⁹⁻⁵⁷⁾ Ello, unido a los cambios biológicos de la menopausia, justificaría identificar las características clínicas-evolutivas específicas de la enfermedad en este subgrupo de mujeres.

Sesgo de género en la investigación médica y epidemiológica de la COVID-19

El género como conjunto de asignaciones culturales que diferencian a los hombres de las mujeres se expresa en símbolos, estereotipos, el desempeño de roles y en el modo de actuación social en los espacios donde se genera la continuidad cultural.⁽⁴⁹⁾ Las diferencias que desde lo biológico caracterizan la diversidad humana según sexo, acorde con su dotación genética, biotipo, fisiología, metabolismo, como todo organismo vivo se mantiene en intercambio constante con las condiciones de vida donde se desempeñan las personas y donde se reproducen biológica y socialmente.

Esta relación organismo-ambiente determina formas de expresión del proceso salud-enfermedad. El hecho de que los sistemas y servicios de salud no tengan en cuenta que las relaciones de género, determinadas por el desempeño de roles en la sociedad, condicionan formas de vivir, enfermar o morir por causas prevenibles, evitables e injustas diferentes para cada sexo se ha denominado en la atención en salud “sesgo de género en la medicina”^(57,58),

que se fundamenta en:

- Partir de la suposición que los problemas y riesgos para la salud de mujeres y hombres son iguales cuando no lo son.

- Reconocer que existen diferencias biológicas, psicológicas y determinantes sociales de vida cotidiana para uno u otro sexo.
- Suponer que los problemas de salud son provocados solamente por la discriminación cultural y social, sin otras interferencias basadas en las diferencias biológicas.

En estos temas, según Valls Llobet (2019), el sesgo de género es debido a que muchos ensayos clínicos, se han realizado solo entre hombres, suponiendo que los resultados se

podían aplicar a las mujeres automáticamente; entre otros, morbilidad y mortalidad después de infarto del miocardio, y estudios de factores de riesgo para cardiopatía isquémica que marcan diferencias en la percepción de síntomas, diagnóstico y esquemas de tratamiento. Décadas de investigación en prevención de métodos diagnósticos y programas de intervención han incluido solo hombres como sujetos de investigación. A lo largo de la historia no se ha investigado sobre las diferencias.^(59,60)

El avance de los estudios de la COVID-19 marca la necesidad perentoria de continuar investigaciones que permitan identificar las particularidades de los comportamientos biológicos, fisiológicos, hormonales y metabólicos, en el marco de las condiciones de vida donde se reproducen biológica y socialmente las mujeres, que permita direccionar criterios, incluir especificidades en los protocolos de atención para el diagnóstico, evolución y tratamiento de la COVID-19 con énfasis en las mujeres de edad mediana, aspectos que caracterizan a la denominada *medicina de género*.^(61,62)

En consecuencia, las manifestaciones diferenciales de la enfermedad no son visibles, se sesga el proceso de atención como evidencia el presente artículo, en que quizás, por la urgente necesidad de controlar la pandemia, las investigaciones iniciales estuvieron orientadas en determinar factores relacionados con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad y por tanto el énfasis se dirigió en identificar la capacidad de hombres y mujeres para defenderse o no de la infección, en la práctica, hasta el presente los reportes privilegian lo ocurrido en hombres.⁽³²⁻⁴⁷⁾ En la mujer las investigaciones estuvieron limitadas al embarazo, con particular referencia a identificar el impacto de la enfermedad en el feto,⁽¹¹⁻¹³⁾ así como en llamar la atención sobre los riesgos de trombosis y embolias pulmonares, vinculados al consumo de anticonceptivos y tratamientos hormonales.^(62,63)

Por otra parte, la OMS y organizaciones sociales han planteado su preocupación por las consecuencias sociales de la pandemia, las que se expresaran con mayor énfasis en las mujeres, por desempeñar en el mercado laboral actividades consideradas como no esenciales, que son suspendidas como resultado del aislamiento físico y social propuesto como prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2, lo que se traduce en incremento de la pobreza, pautas condiciones para incrementar la violencia basada en género, entre otras consecuencias sociales.^(64,65)

Según el Instituto Europeo sobre igualdad de género, se ha reportado que las mujeres tendrían mayor riesgo para infectarse por el virus SARS-CoV-2 por i) tener mayor exposición al virus derivados de trabajar fuera del hogar (76 %), en particular en los hospitales, hogares para ancianos y en la co-

munidad, ii) privilegiar a niños y ancianos en la realización de pruebas para diagnóstico de la enfermedad y iii) no disponer de equipos de protección confeccionados tomando en cuenta las características fenotípicas femeninas. Por otra parte, se refieren como factores protectores de la infección viral el tener el hábito de lavarse las manos y menor frecuencia de tabaquismo y alcoholismo.^(65,66)

En Cuba, hasta el 6 de julio de 2020, según datos epidemiológicos, entre los casos diagnosticados destacan: i) una distribución prácticamente similar según sexo (48,8 % mujeres y 52,8 % varones); ii) por grupo de edades la población adulta (de 20 años a 59 años) acumula el mayor número de casos (65,65 %), con predominio de las mujeres en los grupos de edades de 20 años a 29 años y de 50 años a 59 años.⁽⁶⁷⁾ Si se analiza el subgrupo en edades entre 44 años y 54 años, etapa en que debe ocurrir la menopausia, existe un predominio de mujeres (52,80 % vs. 47,19 %), lo que justifica la necesidad de identificar el probable efecto de la menopausia en las características clínicas (síntomas en la fase activa y complicaciones a largo plazo) de

la enfermedad; conocer el comportamiento en aquellas mujeres que no enfermaron, debido a la sobrecarga física, psíquica y social derivadas de las medidas orientadas para proteger a la población de la transmisión de la enfermedad, que también podrían dejar su huella en el estado de salud de aquellas. ⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

En conclusiones, las investigaciones sobre la COVID-19 relacionadas con la mujer, los cambios biológicos secundarios a la menopausia justifican incluir este evento entre las variables a estudiar, en particular en las que se encuentran entre los 40 años y los 59 años. Estratificar la variable edad e incluir la visión biológico-social puede contribuir a disminuir el sesgo en la interpretación de los resultados, a perfeccionar y enriquecer la toma de decisiones en la formulación de protocolos en los servicios de atención, así como en la confección de proyectos vinculados con las consecuencias de la pandemia en este grupo poblacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gulati, A; Pomeranz,C; Qamar,Z; Thomas,S; Frisch, D; et al A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Corona viruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. *Am J Med Sci.* 2020;360(1):5–34.)
2. Ortiz-Prado E; Simbaña-Rivera, K; Gómez- Barreno ,L; Rubio-Neira, M; Guamanc,LP;Kyriakidis N; et al A.Clinical molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2020; 98: 115094. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>
3. Corona virus situation report Jul 17. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200714-covid-19-sitrep-176.pdf?sfvrsn=d01ce263_2(Acceso 8 julio 2020)
4. Aggarwal G; Cheruiyot I; Aggarwal S; Wong J; Lippi G; LavieC J; et al . Association of Cardiovascular Disease with Corona virus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis, *Current Problems in Cardiology* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100617>) (Acceso 8 julio 2020).
5. Sharma G, Volgman AS, Michos ED, Sex Differences in Mortality from COVID-19 Pandemic:Are Men Vulnerable and Women Protected?, *JACC Case Reports* 2020. Disponible en: [doi:https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.027). (Acceso 8 julio2020)
6. Wang R; Pan M; Zhang X;Fan,X; Han,M;Zhao,F; et al : Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19. *China International Journal of Infectious Diseases.* Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070>). (Acceso julio 8 2020)
7. Yung-Fang, T; Chian-Shiu,Ch; Aliaksandr ,A;Yi-Ying, L; Yung-Hun- g,L;Yi-Tsung,L et al ;Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing. *Clinical Trials Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2657; Disponible en: [doi:10.3390/ijms21072657](https://doi.org/10.3390/ijms21072657) www.mdpi.com/journal/ijms). (Acceso julio 8 2020)
8. Tang D, Comish P, Kang R (2020) The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* 16 (5): e1008536. Disponible en :<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>.(Acceso julio 8 2020)
9. Cubahora Disponible en: (<https://www.cubahora.cu/blogs/datos-con-sentido/dia-a-dia-covid-19-en-cuba>. (Acceso 13 de julio 2020)
10. Scully,EP; Haverfield,J; Ursin,R; Tannenbaum,C; Klein,K; Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology.* Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>. (Acceso julio 82020)
11. Yang H, Wang C. Poon L. Ultrasound Obstet Gynecol: Novel corona virus infection and pregnancy; 2020. Disponible en: <https://www.gynultrazvuk.cz/data/novinky/94/dokumenty/2020-ultrasound-obstet-gynecol-novel-coronavirus-infection-and-pregnancy.pdf> (Acceso julio 10 2020)
12. Juan J ; Gil, MM; Rong,Z; Zhang,Y; Yang,H; Poon,LC. Effect of corona virus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review *Ultrasound Obstet Gyne- col*2020 Jul;56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088

13. Martins-Filho ,PR; MouraTanajura,D.COVID-19 during pregnancy: Potential risk for Neurodevelopmental disorders in neonates? *European J Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology* 250 (2020) 255–256 Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.0150301-2115/>. (Acceso 8 de julio 2020)
14. Sex, gender and COVID-19: overview and resources. <https://globalhealth5050.org/COVID-19/>
15. Flores, J. Las bases biológicas de la diferenciación sexual humana en el siglo XXI. *Desacatos*, 2001;(8)101-108. de Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1607-050X2001000300007&lng=es&tlng=es. (Acceso julio 15 2020)
16. Licea Puig M.E., Castelo Elías-Calles L. Andropausia. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2006;17(1). Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000100007&lng=es. (Acceso julio 15 2020)
17. Navarro Despaigne DA, Duany Navarro A. Expresión del cese de la función reproductiva del ovario. En: Artilles Visbal L, Navarro Despaigne DA, Manzano Ovies BR, editores. *Climaterio y menopausia*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2007. p.156.
18. Hung Llamas S. Fisiología de la reproducción en la mujer. En: *Endocrinología en ginecología*. S. Hung Llamas Editorial de Ciencias Médicas. Tomo II, Capítulo 14, La Habana, 2006.
19. Erice A; Román L; Ulloa V; Peláez J; Juncal V; Álvarez R. Afecciones ginecológicas, En *Medicina General Integral*. Roberto Álvarez Sintés, Griselda Hernández Cabrera, Juan C Baster Moreno, Rubén García Núñez (Eds). Volumen IV, Capitulo 105. La Habana. Editorial Ciencias Médicas, 2014.1401-04 p
20. Artilles Visbal L. Contribución de los roles de género a la determinación del síndrome climatérico. Tesis para optar por el grado de Doctora en Ciencias de la Salud. Ciudad de La Habana. 2001
21. Couto D, Nápoles D. Aspectos socio psicológicos del climaterio y la menopausia. *MEDISAN* 2014; 18(10):1409-1418. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014001000011&lng=es
22. Herrera Páez , TB; Martínez Chang Y; Sarduy Nápoles M; Rodríguez Martínez L; Rodríguez Molina M. Factores socioculturales y laborales asociados a la sintomatología del síndrome climatérico. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2017; 43(2): 1-12. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000200004&lng=es. (Acceso junio 24 2020)
23. Echevarría León, D; Rojas Piedrahita, M; Tejuca Martínez, M; Género y trabajo: puntos ciegos de las políticas de empleo en Cuba. *Revista Estudios del Desarrollo Social: Cuba y América Latina* 2019;7 (3), 11. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-01322019000300011&lng=es&tlng=es. (Acceso junio 17 2020).
24. Programa cubano de enfrentamiento a la COVID-19. <https://www.cubadebate.cu/noticias/2020/03/20/gobierno-cubano-in-forma-nuevas-medidas-para-el-enfrentamiento-a-la>.(Acceso 30 junio 2020).
25. Lamy P; Rébillard X; Vacherot F; de la Taille A. Androgenic hormones and the excess male mortality observed in COVID-19 patients: new convergent data. *LETTER TO THE EDITOR. World Journal of Urology*. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03284-y> (Acceso 8 julio 2020).
26. Straub R: The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*2007; 28:521–574
27. Maleki DP, Sadoughi F, Hallajzadeh J, Asemi Z, Mansournia MA, YousefiB, et al An insight into the sex differences in COVID-19 patients: what are the possible causes? *Prehosp Disaster Med*. 2020;00(00):1–4.
28. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome corona virus infection. *J Immunol* 2017; 198:4046–4053).
29. Álvarez Seijas Eduardo, Monteagudo Peña Gilda, Gómez Alzugaray Manuel, Arranz Calzado Celeste, Álvarez Álvarez Aymé, Sánchez Leyva Silvia. Deficiencia androgénica en hombres de 60 años y más del área de salud Vedado. *Rev. Cubana Endocrinol* [Internet]. 2009; ; 20 (2). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000200002&lng=es. (Acceso julio 8 de 2020)
30. Bulun S. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In *Williams Textbook of Endocrinology*. S Melmed, K. Plansky, P Reed Larsen and H Kronenberg (Eds). Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011, pg 581-660.

31. Padrón González A; Dorta Contreras AJ: Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV2. *Rev Cubana Inv. Biomed.* 2020; 39: e868. Published online April 10, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127. [Internet]. (Acceso 9 julio 2020)
32. Rastrelli, G; Stasi, V; Inglese, F; Beccaria, M; Garuti, M, Di Costanzo, D; et al Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2020;00: 1–11. DOI: 10.1111/andr.12821. (Acceso 7 julio 2020).
33. Pozzilli A; Lenzi, A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism Clinical and Experimental* 2020; 108: 154252. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.1542520026-0495/> (Acceso 8 de julio 2020)
34. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* 2020; 202:16(5): e1008536. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>. (Acceso 8 julio 2020).
35. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS corona virus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11:875–9. Coronavirus disease (COVID-19) | Lab Corp. Disponible en: <https://www.labcorp.com/coronavirus-disease-covid-19/> (Acceso 8 julio 2020).
36. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. (Acceso 8 julio 2020).
37. Vabret, N; Britton, GJ; Gruber, C; Hegde, S; Kim, J; Kuksin, M; et al and The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* 2020;52, June 16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>. (Acceso 9 julio 2020)
38. Li M; Li L; Zhang Y; Wang XS Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues *Infectious Diseases of Poverty* (2020). 9:45 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>. (Acceso 9 julio 2020)
39. Majdic G. Could. Sex/Gender differences in ACE2 expression in the lungs contribute to the large gender disparity in the morbidity and mortality of patients infected with the SARS-CoV-2 virus? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10:327. doi: 10.3389/fcimb.2020.00327. (Acceso 9 julio 2020)
40. Hung Llamas S: Menopausia normal y precoz. En: *Endocrinología en ginecología*. S. Hung Llamas. Editorial de Ciencias Médicas. Tomo I, Capítulo 11, La Habana, 2006.
41. León Toirac E.; Toirac Utria, NM; Navarro Despaigne D: Déficit de estrógeno e inmunidad, una aproximación sugerente a la mujer posmenopáusica. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2915; 26 (3). Septiembre – Diciembre <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/9/9>
42. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4) pii: 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
43. Li, Y; Jerkic, M; Slutsky A; Zhang, H; Molecular mechanisms of sex bias differences in COVID-19 mortality. *Critical Care* 2020; 24: 405. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03118-8>. (Acceso 9 julio 2020)
44. Breithaupt-Faloppa AC; Correia, C; Prado, C; Sessa Stilhano, R; Portes Ureshino, R; Pinho Moreira LF. 17 β -Estradiol, a potential ally to alleviate SARS-CoV-2 infection *CLINICS* 2020;75:e1980 doi:10.6061/clinics/2020/e1980. (Acceso 9 julio 2020)
45. Landon G. vom Steeg, LG; Klein, S. Sex and sex steroids impact influenza pathogenesis across the life course *Seminars in Immunopathology* (2019) 41:189–194 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0718-5>. (Acceso 9 julio 2020)
46. Hall OJ, Nachbagauer R, Vermillion MS, Fink AL, Phuong V, Krammer F, et al. Progesterone-based contraceptives reduce adaptive immune responses and protection against sequential influenza A virus infections. *J Virol* 2017; 91:e02160-16. Disponible en <https://doi.org/10.1128/JVI.02160-16>. (Acceso 9 julio 2020)
48. Artiles Visbal L: Las condiciones de vida como determinantes del proceso salud enfermedad en la mujer climatérica. En: Artiles- Visbal L, Navarro Despaigne DA, Manzano Ovies BR, editores. *Climaterio y menopausia*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2007. p.58.

49. Martínez Y, Sarduy M, Rodríguez L, Rodríguez M, Iglesias B. Síntomas climatéricos según el estilo de vida en mujeres de edad mediana. *Rev. Cubana Ginecol Obst* 2016; 42(3): 295-308.
50. Contreras-García Y; González Ayamante,A; Funcionamiento familiar en mujeres climatéricas sintomáticas usuarias del nivel primario de atención en Chile. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Inter- net]*. 2015;41(4). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2015000400007&ln-g=es. (Acceso 8 de julio 2020)
51. García Elizalde A: Empoderamiento de la mujer cubana: clave para el desarrollo económico en la <http://www.granma.cu/cuba/2019-03-06/empoderamiento-de-la-mujer-cubana-clave-para-el-desarrollo-economico-en-la-isla-06-03-2019-22-03-08>. (Acceso 7 julio 2020)
52. Walter LA; McGregor, AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19 *West J Emerg Med*. 2020;21(3)507- 509. DOI: 10.5811/westjem.2020.4.47536 .
53. Strobe J; Chau , C; FiggW.Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? *Seminars in Oncology xxx (xxxx) xxx* Article in press Contents lists available at Science Direct Disponible en <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.06.0020093-7754>. (Acceso 6 julio 2020)
54. Cagnacci A; Xholli A: Age-related difference in the rate of corona- virus disease 2019 mortality in women versus men *Am J Obstet Gynecol* 2020. Disponible en;<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.039>
55. Baggio ,G ,Corsini,A; Floreani,A; Giannini,S; Zagonel, V Gender medicine: a task for the third millennium *Clin Chem Lab Med*. 2013 ;51(4):713-27.doi: 10.1515/cclm-2012-0849. (Acceso 7 julio 2020)
56. Pericas, JM; Hernandez-Meneses, M; Sheahan, TP; Quintana E; Ambrosioni, J; Sandoval, E; et al. On behalf of the Hospital Clinic Cardiovascular Infections Study Group. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal* 2020; 41, 2092– 2108. doi:10.1093/eurheartj/ehaa462. (Acceso 10 julio 2020).
57. Primavera A. Spagnolo P; Manson,J;Joffe,H.Sex and Gender Differences in Health: What the COVID-19 Pandemic Can Teach Us *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M20-1941. (Acceso 10 julio 2020)
58. Valls Llovet, C. El sesgo de género en la medicina, retos a futuro. *Medikuen Ahotsa*. Reportaje. 5 de marzo del 2019. (Acceso 30 de julio 2020)
59. Valls-Llobet:C. Desigualdades de género en Salud Pública. *Ga- dermcaps*, ISSN 0213-4426. No 30.2001 Disponible en: <https://dialnet.uniroja.es>. (Acceso 30 julio 2020)
60. Sánchez T. Políticas sanitarias e igualdad entre mujeres y hombres. *Rev Bioética y Derecho (Internet)* 2018 (citado agosto 1 2020) (43):179-192 Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872018000200013&ln-g=es. (Acceso 30 julio 2020)
61. Paschou,SA; Goulis,D; Papanas,N. Menopausal hormone therapy for women with obesity in the era of COVID-19. *Case Reports in Women’s Health* 27 (2020) Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e002332214-9112/e00233>. (Acceso 15 julio 2020)
62. Sociedad Española de trombosis y hemostasia. Riesgo trombo embolico en la pandemia de COVID-19 y tratamiento hormonal en mujeres perimenopausicas y posmenopausia. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/riesgo-tromboembolico-en-la-pandemia-de-COVID-19-y-tratamiento-hormonal-en-mujeres-perimenopausicas-y-postmenopausicas/>. (Acceso 10 julio 2020)
63. Guterres A: Las mujeres en el centro de las iniciativas de recuperación del COVID-19<https://www.un.org/es/coronavirus/articulos/mujeres-centro-recuperación-contra-COVID-19>. (Acceso 25 junio 2020)
64. Sex, gender and COVID-19: overview and resources. Disponible en;<https://globalhealth5050.org/COVID-19/age-and-sex-data/#1589893682295-1aba>
65. Brewis J.: The health and socioeconomic impact on menopausal women of working from home. *Case Reports in Women’s Health* 27 (2020) e00229 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00229>. (Acceso 8 julio 2020).
66. COVID 19 en Cuba Disponible en: <https://www.cubahora.cu/blogs/datos-con-sentido/dia-a-dia-covid-19-en-cuba-> (Acceso 8 julio 2020).

67. Ouyang P., Wenger NK., Taylor D., Rich-Edwards JW., Steiner M., Shaw LJ., Berga SV., et al Strategies and methods to study female specific cardiovascular health and disease: a guide for clinical scientists. *Biology of Sex Differences* 2016; 7:19. DOI 10.1186/s13293-016-0073-y. (Acceso 8 julio 2020).
68. Márquez,E; Trowbridge,J; Kuchel,G; Banchereau Jucar,D. The lethal sex gap: COVID-19. *Immunity & Ageing* 2020; 17:13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00183-z>. (Acceso 8 julio 2020)
47. Hall OJ, Limjunyawong N, Vermillion MS,Robinson DP, Wohlge- muth N, Pekosz A, et al. Progesterone-Based Therapy Protects Against Influenza by promoting lung repair and recovery in females. *PLoS Pathog* 12(9): e1005840.doi: 10.1371/journal.ppat.1005840. (Acceso 9 julio 2020)