

DIFERENCIAS DE SEXO EN PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19. REGISTRO ARGENTINO DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE COVID-19 (RACCOVID-19)

LUCÍA R. KAZELIAN¹, MARIELA TOLUSSO¹, STELLA MARIS PEREIRO GONZALEZ¹, LUCRECIA SECCO¹, RITA B. TEPPER¹, ALEJANDRA GARAY¹, MARIANO MAYDANA², GERARDO ZAPATA², JUAN A. GAGLIARDI¹,
POR LOS INVESTIGADORES DEL RACCOVID-19

¹Sociedad Argentina de Cardiología, ²Federación Argentina de Cardiología

Dirección postal: Lucía R. Kazelian, Sociedad Argentina de Cardiología, Azcuénaga 980, 1115, Buenos Aires, Argentina

E-mail: kazelian@gmail.com

Recibido: 13-III-2024

Aceptado: 12-VIII-2024

Resumen

Introducción: SARS-CoV-2 puede causar desde afeción leve de la vía aérea superior hasta enfermedad pulmonar con diferentes niveles de gravedad, así como también complicaciones cardiovasculares, con mayor mortalidad. La prevalencia es similar en hombres y mujeres, aunque existen diferencias en cuanto a las características de la enfermedad y su evolución según el sexo.

En este trabajo, se analizan las características clínicas, evolución y pronóstico intrahospitalario de los pacientes incluidos en el registro RACCOVID-19, de acuerdo al sexo.

Materiales y métodos: Se incluyen datos de 2750 pacientes ingresados consecutivamente en 50 centros de 11 provincias del país, desde el 18 de mayo hasta el 31 de octubre de 2020.

Resultados: Se incluyeron 1541 hombres (60.2%) y 1018 mujeres (39.8%) ($p < 0.001$). Se observó en el sexo masculino una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, en especial el tabaquismo.

En la evolución intrahospitalaria, los varones presentaron mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares (17.9% vs. 12.5%; $p = 0.0002$) así como una mayor mortalidad (20.8% vs. 16.8%; $p = 0.01$). El estado clínico comprometido fue mayor en varones (53.9 vs. 42.6%; $p < 0.0001$).

En el análisis multivariado, el sexo masculino, la presencia de hipertensión arterial, diabetes y otros ante-

cedentes patológicos fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria.

Discusión: Los hombres en el RACCOVID-19 presentaron peor estado clínico y más complicaciones cardiovasculares con una mayor mortalidad intrahospitalaria. El sexo masculino, la hipertensión arterial, la diabetes y la presencia de otros antecedentes patológicos fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, complicaciones cardiovasculares, sexo, Argentina, mortalidad

Abstract

Sex differences in hospitalized patients for COVID-19. Argentine Registry of Cardiovascular Complications of COVID-19 (RACCOVID-19)

Introduction: SARS-CoV-2 can cause mild upper respiratory tract involvement to pulmonary disease of varying severity, as well as cardiovascular complications with increased mortality. The prevalence is similar in men and women, although there are sex differences in disease characteristics and outcome.

In this study, we analyze the clinical characteristics, progression, and in-hospital outcome by sex of patients included in the RACCOVID-19 registry.

Materials and methods: We included data from 2750 patients consecutively admitted to 50 centers in 11 provinces of the country, from May 18 to October 31, 2020.

Results: A total of 1541 men (60.2%) and 1018 women (39.8%) were included ($p < 0.001$). The prevalence of cardiovascular risk factors (because of current smoking) was higher in men. During hospitalization, men had a higher incidence of cardiovascular complications (17.9% vs. 12.5%; $p = 0.0002$) and mortality (20.8% vs. 16.8%; $p = 0.01$). Poor performance status on hospital admission was more common in men (53.9% vs. 42.6%, $p < 0.0001$).

On multivariate analysis, male sex, the presence of hypertension and diabetes, and a history of other medical conditions were independent predictors of in-hospital mortality.

Discussion: In the RACCOVID-19 registry, men had worse performance status and higher incidence of cardiovascular complications with higher in-hospital mortality. Male sex, hypertension, diabetes, and history of other diseases were independent predictors of in-hospital mortality.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular complications, sex, Argentina, mortality

Los primeros casos de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) fueron notificados en Wuhan (China) el 31 de diciembre del 2019; en marzo de 2020 fue declarada la pandemia por la Organización Mundial de la Salud. El SARS-CoV-2 puede causar desde afección leve de la vía área superior hasta enfermedad pulmonar con diferentes estadios de gravedad, así como también complicaciones cardiovasculares, las que se asocian con un incremento en la mortalidad. La pandemia se aceleró cuando el epicentro se trasladó de Europa a los países de América alrededor de mayo del 2020. Hasta diciembre de 2023, se registraron en todo el mundo más de 773 millones de casos de COVID-19 y más de 6.9 millones de muertes, con una tasa de letalidad de 0.9%¹. En la región de las Américas se notificaron más de 193 millones de casos y 2.9 millones de muertes, y en Argentina 10 044 957 casos con 130 472 muertes, lo que resulta en una tasa de letalidad de 1.53% y 1.29% respectivamente².

La asociación entre características clínicas de gravedad y la edad, el sexo y las enfermedades preexistentes, está bien documentada³. La edad avanzada y el número de comorbilidades se asociaron a mayor gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19. Aunque los hombres y las mujeres tienen la misma prevalencia de SARS-CoV-2, los hombres tuvieron mayor riesgo de complicaciones y muerte, independientemente de la edad^{4,5}. Otros autores no hallaron asociación entre la presencia de comorbilidades y el sexo con la mortalidad y la gravedad de la enfermedad⁶.

RACCOVID-19 es un registro colaborativo entre la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología con el propósito de relevar, a nivel nacional, el impacto de las complicaciones cardiovasculares en la evolución hospitalaria de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. El registro incluyó 2750 pacientes, 60% de sexo masculino, con un promedio de edad de 57 años; de estos, 36.5% presentaron enfermedad moderada, y casi el 13%, crítica. La tasa de complicaciones cardiovasculares en este trabajo fue del 15.3%, la más frecuente fue la insuficiencia cardíaca (43.5%) seguida de las arritmias cardíacas (33.5%). La mortalidad global fue del 19.3%, similar a la reportada en otros registros⁷.

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Por ser COVID-19 una nueva enfermedad no se conocía la evolución ni el pronóstico de las complicaciones cardiovasculares según el sexo. No hay muchos reportes que aborden las diferencias de sexo.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Es un reporte de las diferencias de sexo de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19 en Argentina. La importancia de este estudio es que aporta datos de interés para la experiencia médica local.
- Se observó que los hombres tenían más factores de riesgo cardiovascular, presentaron peor estado clínico y más complicaciones cardiovasculares, con una mayor mortalidad intrahospitalaria.

En este trabajo, se pone el foco en las diferencias observadas entre hombres y mujeres en los datos obtenidos del registro RACCOVID-19, con el objetivo de comparar sus características clínicas y el pronóstico intrahospitalario.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional y analítico. La recolección de los datos se realizó entre el 18 de mayo y el 31 de octubre de 2020, con la inclusión de pacientes mayores de 18 años, internados por COVID-19 confirmado⁷ ingresados consecutivamente. Se analizaron las características clínicas, evolución y complicaciones hospitalarias según el sexo. Se clasificó el estado clínico de la COVID-19 de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud en asintomático, leve, moderado, grave o crítico⁸.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Para la descripción de las variables cuantitativas, se utilizó la media \pm el desvío estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartilo (RIC 25-75), según su distribución.

El análisis de las variables discretas se realizó a través de tablas de contingencia y el de las variables continuas, por la prueba de *t* o Kruskal Wallis para datos no apareados, según correspondiera. El análisis independiente de mortalidad intrahospitalaria se realizó con regresión logística múltiple cuantificado por *odds ratio* e intervalo de confianza de 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó con Epi Info Versión 7.2.2.6 y Stata/SE v13.0[®].

El protocolo del estudio RACCOVID-19 fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología y por los comités de ética de las instituciones participantes, cuando así lo requerían.

Resultados

De los 2750 pacientes ingresados consecutivamente incluidos en el registro se recabaron datos completos del sexo en 2559 casos. Se incluyeron 1541 hombres (60.2%) y 1018 mujeres 39.8% ($p < 0.001$) con una edad promedio de 57.2 ± 16 años y 57.9 ± 20 años respectivamente. La prevalencia de factores de riesgo coronario fue mayor en los hombres 70.4% vs. 64.6%; $p = 0.003$; probablemente esta diferencia sea debida al mayor número de tabaquistas en ese grupo (20.3% vs. 9.2%; $p < 0.0001$).

La prevalencia de antecedentes cardiovasculares fue ligeramente mayor en hombres mientras que las mujeres presentaron más otro tipo de antecedentes patológicos (38.4% vs. 48.2%; $p < 0.0001$) (Tabla 1). No hubo diferencias en la estadía hospitalaria (Tabla 2).

En la evolución intrahospitalaria, la presencia de complicaciones cardiovasculares fue mayor en hombres (17.9% vs. 12.5%; $p = 0.0002$); fundamentalmente debidas a insuficiencia cardiaca y complicaciones arrítmicas. No hubo diferencias en la incidencia de injuria miocárdica u otras complicaciones cardiovasculares (Tabla 3).

El estadio clínico moderado, grave o crítico se observó con mayor frecuencia entre los hombres (53.9% vs. 42.6%; $p < 0.0001$), así como la mortalidad (20.8% vs. 16.8%; $p = 0.01$) (Tabla 3).

En el análisis multivariado, el sexo masculino, la presencia de hipertensión arterial, diabetes y otros antecedentes patológicos fueron los predictores independientes de mortalidad hospitalaria (Tabla 4).

Discusión

Quando se consideran los efectos del sexo y el género en la pandemia de COVID-19 se pone de manifiesto que en estas situaciones se prioriza la respuesta biomédica y se dejan de lado las desigualdades estructurales⁹. Como ejemplo, es notoria la falta de desagregación por sexos de los datos en numerosos países^{5,10}, así como la escasa aplicación de guías internacionales que consideran las diferencias de sexo y género en el diseño y análisis de los estudios de investigación⁹.

En diferentes registros consultados, se desprende que la proporción de hombres y mujeres con contagio confirmado por COVID-19 es similar (47.4% vs. 52.6%) pero la gravedad y mortalidad son mayores en los hombres (10.2% vs. 5.8%)¹¹⁻¹³. Estas diferencias parecen ser un patrón en la mayoría de los países que ofrecen información desagregada^{4,14-16}.

Desde el inicio de la pandemia se han realizado estudios para buscar explicaciones a esta diferencia. Se han señalado como posibles causas varios factores: una mayor prevalencia del hábito tabáquico en los hombres^{17,18}, una diferente respuesta inmunitaria o la presencia de otras enfermedades que pueden verse agravadas por

Tabla 1 | Características de la población de acuerdo con el sexo (Los porcentajes son sobre el número de pacientes con el dato completo)

	Sexo femenino		Sexo masculino		p
	N	%	N	%	
	1018	39.8	1541	60.2	
Edad (media ± DE)	57.9 ± 20.3		57.2 ± 16.4		0.58
FRC	632/978	64.6	1008/1432	70.4	0.003
HTA	417/971	42.9	646/1422	45.4	0.22
Diabetes	174/971	17.9	279/1422	19.6	0.29
Tabaquismo	89/971	9.2	289/1422	20.3	<0.0001
Obesidad	308/977	31.5	449/1432	31.4	0.92
Antecedentes CV	439/1018	43.1	705/1541	45.8	0.19
Otros antecedentes patológicos	468/971	48.2	545/1421	38.4	<0.0001
EPOC / asma	96/971	9.9	138/1421	9.7	0.88
Antec. Oncohematológicos	54/971	5.6	58/1421	4.1	0.09
Insuf. Renal	37/971	3.8	60/1421	4.2	0.62
Colagenopatías	21/971	2.2	10/1421	0.7	0.001
Trat. Inmunosupresor	51/971	5.3	60/1421	4.2	0.23
Tuberculosis	10/971	1.02	18/1421	1.2	0.59
HIV	13/971	1.3	25/1421	1.7	0.42
Otros antec no CV	296/971	30.5	304/1421	21.4	<0.001

FRC: factores de riesgo coronario; HTA: hipertensión arterial; antec: antecedentes; CV: cardiovasculares; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Insuf: insuficiencia; Trat: tratamiento; HIV: virus de inmunodeficiencia humana

Tabla 2 | Días de estadía según el sexo

	Sexo femenino (n=1018)	Sexo masculino (n=1541)	p
Días de internación	10 (5-15)	10 (6-15)	0.14
Días de UTI	8 (4-15)	7 (4-15)	0.72
Días en ARM	10 (5-15)	10 (5-18)	0.72

UTI: unidad de terapia intensiva; ARM: asistencia respiratoria mecánica

Tabla 3 | Complicaciones cardiovasculares intrahospitalarias (Los porcentajes son sobre el número de pacientes con el dato completo)

	Sexo femenino (n=1018)		Sexo masculino (n=1541)		p
	n	%	n	%	
Compl. cardiovasculares	162/1011	12.5	274/1533	17.9	0.0002
Insuf. cardíaca	47/1011	4.7	124/1533	8.1	0.0006
Compl. arrítmicas	39/1011	3.9	96/1533	3.8%	0.008
Injuria miocárdica	26/1013	2.6	50/1536	3.26	0.31
Embolias	17/1011	1.7	29/1533	1.9	0.69
Miocarditis	3/843	0.4	4/1141	0.4	0.98
Estado clínico M/G/C	414/972	42.6	766/1421	53.9	<0.0001
Mortalidad	170/1012	16.8	315/1515	20.8	0.01

Compl: complicaciones; Insuf: insuficiencia; M/G/C: moderado/grave/crítico

Tabla 4 | Análisis multivariado de mortalidad intrahospitalaria

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	1.33	1.06-1.67	0.015
Hipertensión arterial	3.12	2.46-3.96	<0.000
Diabetes	1.37	1.06-1.77	0.016
Antec. patológicos	2.18	1.74-2.72	<0.000

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

la infección (en particular cardiovasculares, respiratorias y diabetes)^{19,20}.

Para explicar la mayor gravedad y letalidad del COVID-19 en los hombres se han propuesto diferentes hipótesis, como la presencia de una mayor carga viral e infiltración de neutrófilos en el pulmón, así como la aparición de niveles circulantes más elevados de receptores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA2) que induce la falla orgánica pulmonar. La ECA2 se expresa en todo el organismo y puede encontrarse en los pulmones, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, intestino, riñones y el tejido adiposo. Los datos sugieren que una mayor expresión y actividad de la ECA2, tal como se observa en los hombres, podría incrementar la vulnerabilidad a la infección por COVID-19 y la mortalidad^{21,22}.

Otro elemento clave para la entrada del COVID-19 a las células es la serin-proteasa de transmembrana 2 (TMPRSS2), necesaria para la síntesis de la proteína viral S del COVID-19. Los receptores androgénicos juegan un rol clave en la transcripción de la TMPRSS2 en los hombres, al poseer mayor expresión y activación de receptores androgénicos a través de la dihidrotestosterona (DHT). Además, se ha demostrado que SARS-CoV-2 infecta los neumocitos tipo 1 en los pulmones, y que la presencia de andrógenos y sus receptores celulares se correlacionan con la expresión de TMPRSS2^{23,24}.

Las diferencias observadas en la evolución de la infección entre ambos sexos también podrían deberse a variantes en la respuesta inmune, ya que las mujeres podrían presentar menor gravedad y fatalidad en la infección por COVID-19 debido a su mejor respuesta inmune²⁵. Se acepta de manera generalizada que las mujeres tienen una inmunidad celular y humoral más robusta^{26,27}.

Además, numerosos estudios han demostrado que los estrógenos promueven la respuesta de los anticuerpos (la inmunoglobulina G (IgG) y M (IgM)) mientras que la testosterona inhibe su expresión²⁸; incluso, las mujeres han mostrado un mayor nivel de anticuerpos como respuesta a la vacunación en comparación con los varones²⁹. Se han identificado, además, autoanticuerpos neutralizantes del interferón principalmente en hombres (94%), lo que sugiere fuertemente la existencia de un gen recesivo ligado al sexo que contribuiría a explicar la mayor mortalidad en varones³⁰. Por otro lado, los hombres presentan una expresión elevada de citoquinas (IL-6) y quimiocinas (CCL2 y CXCL1) proinflamatorias que se asocian a la prolongada respuesta inflamatoria y una pobre respuesta de las células T, especialmente en hombres de mayor edad, predictiva de un peor desenlace^{31,32}.

El comportamiento diferenciado por sexos también podría proveer una explicación para la disparidad en los resultados en la infección por COVID-19. Hemos observado que los hombres de nuestro registro eran más fumadores. Los estudios han mostrado que el fumar está asociado a un aumento del riesgo de resultados adversos en COVID-19 por una mayor expresión de la ECA2, lo cual aumenta los posibles sitios de ingreso para el virus³³.

Se ha documentado que los varones tiene una menor búsqueda de atención y otras conductas relacionadas con sus problemas de salud, porque existen normas sociales que los desalientan a ello, por considerarlo un asunto de mujeres, o por trabajo^{34,35}. No resulta claro en este caso particular cuál podría ser la relación con lo observado. Quizás el peor estado clínico al ingreso, refleje una consulta más tardía de atención solo frente a las complicaciones.

En conclusión, el 60% de los casos en el registro argentino de complicaciones cardiovasculares de COVID-19 fueron de sexo masculino, tenían más factores de riesgo, eran más tabaquistas, y presentaron peor estado clínico y más complicaciones cardiovasculares, con una mayor mortalidad

intrahospitalaria. El sexo masculino, la hipertensión arterial, la diabetes y la presencia de otros antecedentes patológicos fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria.

Conflicto de Intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- World Health Organization Data. WHO COVID-19 dashboard. 2024. En: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>; consultado: enero 2024.
- OPS. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas. 2023. En: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/pages/paho-argentina-covid-19-response>; consultado diciembre 2023.
- Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; 35:1123-38.
- Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152.
- Global Health 50/50. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data. The sex, gender and Covid 19 project. 2022. En: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>; consultado diciembre 2023.
- Baletto AA, Acosta SG, Piasterlini F, Barrios C, Carboni Bisso I, Martinez Aquino E. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 disease (COVID-19) in middle-aged patients. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 401-7.
- Kazelian RC, Zapata G, Pereiro González SM, Maydana M, Lescano A, Navarro Estrada J. RACCOVID-19: primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19. *Rev Argent Cardiol* 2021; 89:285-92.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, 27 de mayo de 2020. Organización Mundial de la Salud. En: <https://iris.who.int/handle/10665/332638>; consultado diciembre 2023.
- Palmer-Ross A, Ovseiko PV, Heidari S. Inadequate reporting of COVID-19 clinical studies: a renewed rationale for the Sex and Gender Equity in Research (SAGER) guidelines. *BMJ Glob Health* 2021; 6::e004997.
- Brady E, Nielsen MW, Andersen JP, Oertelt-Prigione S. Lack of consideration of sex and gender in COVID-19 clinical studies. *Nat Commun* 2021; 12:4015.
- Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* 2020; 11: 6317.
- Sundaram SS, Melquist S, Kalgotra P, et al. Impact of age, sex, race, and regionality on major clinical outcomes of COVID-19 in hospitalized patients in the United States. *BMC Infect Dis* 2022; 22: 659.
- Buenos Aires Data. Casos Covid-19. En: <https://data.buenosaires.gob.ar/dataset/casos-covid-19>; consultado junio 2024.
- 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* 2020; 11: 29.
- Gomez JMD, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Fugar S, et al. Sex Differences in COVID-19 hospitalization and mortality. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30: 646-53.
- Sieurin J, Branden G, Magnusson C, Hergens MP, Kosidou K. A population-based cohort study of sex and risk of severe outcomes in covid-19. *Eur J Epidemiol* 2022; 37: 1159-69.
- Gallus S, Scala M, Possenti I, et al. The role of smoking in COVID-19 progression: a comprehensive meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2023; 32.
- Chenchula S, Vidyasagar K, Pathan S, et al. Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep* 2023; 13: 6415.
- Castellanos-Torres E, Mateos JT, Chilet-Rosell E. COVID-19 en clave de género. *Gac Sanit* 2020; 34: 419-21.
- Wang M, Jiang N, Li C, et al. Sex-disaggregated data on clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 680422.

21. Moreno L, Gutiérrez Juárez K. Hombres, mujeres y la COVID-19. ¿Diferencias biológicas, genéricas o ambas? Boletín sobre Covid 19. Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina, UNAM 2020; 1: 3-6.
22. Taslem Mourosi J, Anwar S, Hosen MJ. The sex and gender dimensions of COVID-19: A narrative review of the potential underlying factors. *Infect Genet Evol* 2022; 103: 105338.
23. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol* 2021; 16: 38-47.
24. Banu H, Morshed MS, Sultana N, et al. Sex-specific total testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate status in noncritically ill hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A cross-sectional study. *Int J Fertil Steril* 2023; 18: 54-9.
25. Li F, Boon ACM, Michelson AP, Foraker RE, Zhan M, Payne PRO. Estrogen hormone is an essential sex factor inhibiting inflammation and immune response in COVID-19. *Sci Rep* 2022; 12: 9462.
26. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 737-44.
27. Nicastri E, Marinangeli F, Pivetta E, et al. A phase 2 randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of raloxifene for patients with mild to moderate COVID-19. *EClinicalMedicine* 2022; 48: 101450.
28. Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52: 198-204.
29. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 626-38.
30. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370.
31. Takahashi T, Wong P, Ellingson MK, et al. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 that underlie disease outcomes. *Nature* 2020; 588: 315-20.
32. Scully EP, Schumock G, Fu M, et al. Sex and gender differences in testing, hospital admission, clinical presentation, and drivers of severe outcomes from COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab448.
33. Cai G, Bosse Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1557-9.
34. De Keijzer B. Hasta donde el cuerpo aguante. Género, cuerpo y salud masculina. La salud como derecho ciudadano: perspectivas y propuestas desde América Latina. Lima, Perú: Foro Internacional en Ciencias Sociales y Salud 2003: 137-52.
35. Nematollahi S, Shariatpanahi S, Hosseini MR, Fatemi A. Why are men more susceptible to COVID-19: A narrative review of current global knowledge. *Men's Health Journal* 2020; 4:e1.