



Background. Recent studies have indicated that females with coronavirus disease 2019 (COVID-19) have a lower morbidity, severe case rate, and mortality and better outcome than those of male individuals. However, the reasons remained to be addressed.

Methods. To find the factors that potentially protect females from COVID-19, we recruited all confirmed patients hospitalized at 3 branches of Tongji Hospital (N = 1902), and analyzed the correlation between menstrual status (n = 509, including 68 from Mobile Cabin Hospital), female hormones (n = 78), and cytokines related to immunity and inflammation (n = 263), and the severity/clinical outcomes in female patients <60 years of age.

Results. Nonmenopausal female patients had milder severity and better outcome compared with age-matched men (P < .01 for both). Menopausal patients had longer hospitalization times than nonmenopausal patients (hazard ratio [HR], 1.91 [95% confidence interval {CI}, 1.06–3.46]; P = .033). Both anti-Müllerian hormone (AMH) and estradiol (E2) showed a negative correlation with severity of infection (adjusted HR, 0.146 [95% CI, .026–.824], P = .029 and 0.304 [95% CI, .092–1.001], P = .05, respectively). E2 levels were negatively correlated with interleukin (IL) 2R, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor alpha in the luteal phase (P = .033, P = .048, P = .054, and P = .023) and C3 in the follicular phase (P = .030).

Conclusions. Menopause is an independent risk factor for female COVID-19 patients. AMH and E2 are potential protective factors, negatively correlated with COVID-19 severity, among which E2 is attributed to its regulation of cytokines related to immunity and inflammation.

Comentario

Desde el inicio de la pandemia, los datos epidemiológicos han demostrado que los varones con COVID-19 tienen aproximadamente un 50% más de riesgo de mortalidad, de enfermedad severa y de ingreso en unidades de cuidados intensivos que las mujeres. Este riesgo no se puede explicar solamente por la edad o por comorbilidades. La **ventaja que parecen mostrar las mujeres en relación con la infección por COVID-19** es más evidente durante la edad fértil (aproximadamente un 72% menos de mortalidad) y disminuye en la postmenopausia conforme aumenta la edad. Esta diferencia se ha atribuido a que la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), la puerta de entrada del virus, tiene expresión distinta en los dos sexos en el endotelio de pulmón y corazón, donde ejerce acciones antiinflamatorias, anticoagulantes y vasodilatadoras.

El estudio de Tin Ding y cols confirma el **mejor pronóstico y la clínica más leve en mujeres premenopáusicas con COVID-19**, y lo relaciona con el **predominio de hormonas femeninas, sobre todo los estrógenos y algo menos la hormona antimuleriana**, que pueden ejercer su acción regulando la producción de citoquinas relacionadas con la inflamación. Asimismo, señalan que cuanto mayor es el nivel de estrógenos, menor es el de interleuquinas, TNF- α y C3 que intervienen en el proceso patológico de COVID-19.

Estos hallazgos llevan a **plantearse la cuestión de si los estrógenos tienen algún papel terapéutico en la infección por COVID-19**. Podrían estimular la expresión de ACE2 y ralentizar o impedir la progresión de la enfermedad, evitando la tormenta de citoquinas. Esta afirmación está apoyada por la Sociedad Italiana de Menopausia. Por el contrario, es conocido el riesgo de tromboembolismo relacionado con la hormonoterapia, por lo que la AEEM (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) y la SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) recomiendan la suspensión de tratamientos hormonales (TRH y anovulatorios) en mujeres infectadas con enfermedad clínica (ingresadas en el hospital) o cambiarlo a la vía transdérmica en mujeres no ingresadas con clínica leve o con sintomatología climatérica intensa.

Se puede argumentar que cuando la COVID-19 ya es evidente clínicamente la progresión de la enfermedad ha superado la etapa en que la protección vascular podría ser efectiva, y los estrógenos podrían estimular la coagulación cuando ya existe un daño endotelial masivo, se han liberado ya los mediadores inflamatorios y activado la vía extrínseca de la coagulación, el factor más importante en el desarrollo de la enfermedad, que origina el estado trombótico en múltiples órganos y sistemas. Previa a esta etapa, en el momento en que el daño endotelial no es severo, los estrógenos podrían ser protectores. En cualquier caso, todavía no existen evidencias suficientes para validar una u otra teoría, quedando a expensas de futuras investigaciones.