



Murieron más hombres que mujeres por COVID-19: ¿por qué?

Las redes fisiológicas ayudan a entender por qué fallecieron más hombres que mujeres por COVID-19 y por qué a ellas les afecta más Long COVID.

Valeria Salazar Osorno

03 de junio de 2024

La última crisis mundial de salud provocada por la pandemia de COVID-19 mostró que las mujeres parecen estar en mejores condiciones que los hombres para sobrevivir a una enfermedad tan compleja y mortal como la que causó el virus SARS-CoV-2. Pero, irónicamente, son también quienes han sido más vulnerables al "Long COVID" o "COVID prolongado". Y hay quienes ya investigan la causa.

En México, según [cifras](#) de la Secretaría de Salud, del 27 de febrero del 2019 al 24 junio del 2023 se registraron alrededor de 7 millones y medio de casos positivos, de los cuales el 53.66% correspondió a mujeres y el 46.34% a hombres. Como se ve, las mujeres fueron apenas más propensas a enfermarse que los hombres, pero cuando revisamos el número de fallecidos por COVID-19, todo cambia. Las defunciones en ese mismo periodo -al menos lo que dicen las cifras oficiales- fue de 334 mil 400 personas, de las cuales el 38.47% correspondió a mujeres y el 61.53% a hombres. La conclusión es obvia e intrigante: fallecieron muchos más hombres que mujeres por la enfermedad. Pero ¿por qué?

Una posible explicación es que el sistema inmunológico varía según el sexo, es decir, las mujeres tienen una respuesta inmune distinta que los hombres frente

a ciertas enfermedades. Pero esta hipótesis desata más preguntas: ¿por qué? ¿Qué provoca esta diferencia? ¿Se puede hablar de una mejor respuesta inmunológica en las mujeres? Y, quizás más importante, ¿de qué nos sirve entender estas diferencias?

En los últimos años, Ana Leonor Rivera López, investigadora del Centro de Ciencias de la Complejidad (C3) y del Instituto de Ciencias Nucleares (ICN) ambos de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), se ha dedicado a encontrar el origen de esas diferencias. Su hipótesis: hombres y mujeres responden distinto a enfermedades porque tienen características fisiológicas diferentes.



Ana Leonor Rivera López y Antonio Barajas.
Foto: Gabriela Jiménez/C3 UNAM

■ El concepto clave: las redes fisiológicas

Para saber lo que hace distinto a una mujer respecto a un hombre en términos de su respuesta a enfermedades, es necesario entender un concepto que permite que los seres vivos puedan adaptarse al entorno, conservar sus parámetros fisiológicos fijos y, en esa medida, estar sanos.

Ese concepto clave es el equilibrio homeostático, también llamado homeostasis, una [idea](#) que propuso el fisiólogo Claude Bernard en la década de 1860 y que en 1933 lo acuñó el radiólogo Walter B. Cannon. A partir de sus ideas, hoy se sabe que la homeostasis es la tendencia de un organismo a mantener y autorregular las condiciones internas entre todos sus sistemas (saturación de oxígeno, azúcar en sangre, temperatura, nivel hormonal, ritmo cardíaco, entre otros) para sobrevivir y funcionar adecuadamente. En ese sentido, los seres humanos estamos más o menos sanos en tanto los mecanismos homeostáticos funcionan adecuadamente.

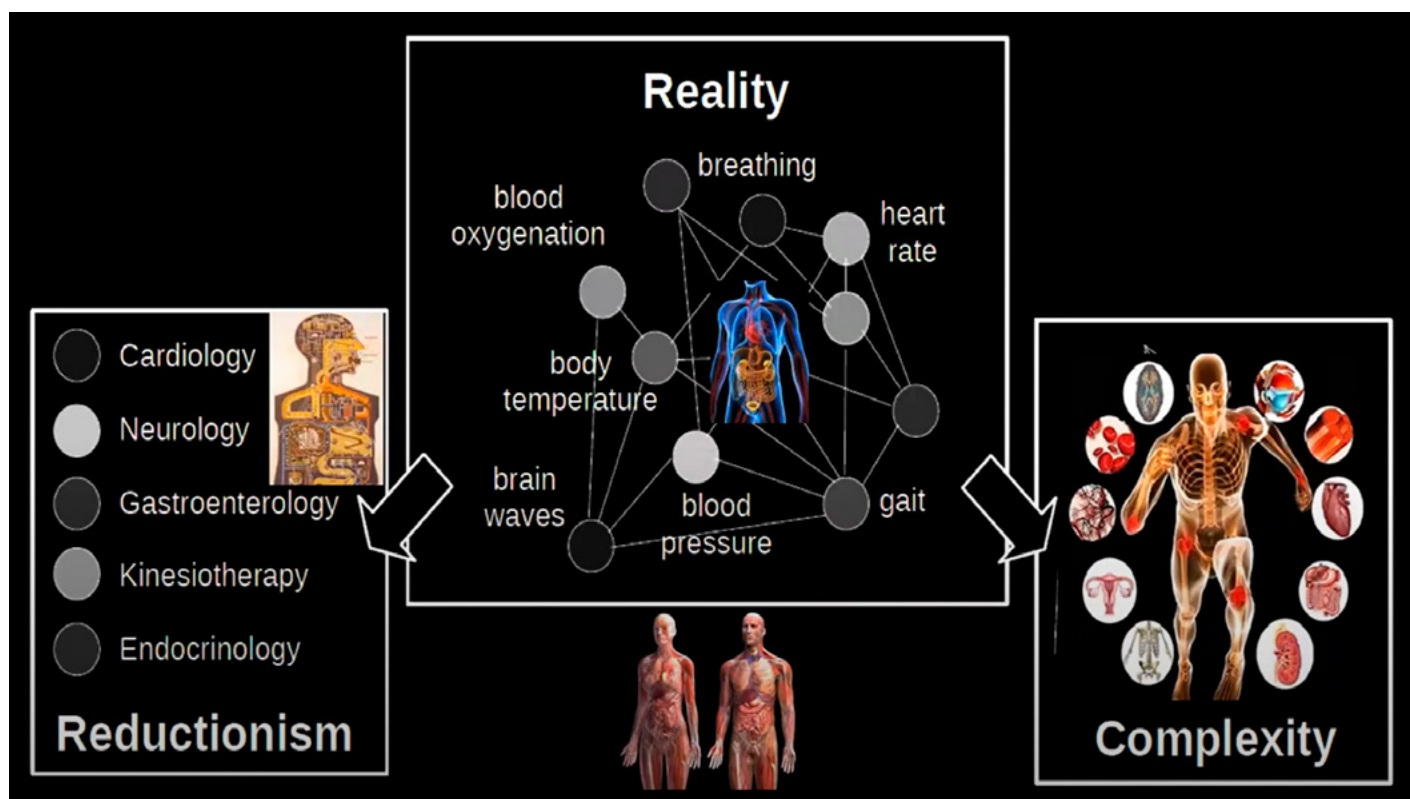
Pero lograr ese equilibrio no es tan sencillo. Se requiere que los diferentes mecanismos del organismo (sistema nervioso, inmune, endocrino) interactúen entre sí y que, con ello, preserven el equilibrio entre los cambios del entorno y las condiciones internas. Este planteamiento requiere, sin duda, una mirada desde la complejidad, porque obliga a pensar que para que un organismo tenga salud no basta con que

su sistema respiratorio o su nervioso estén en buenas condiciones, sino que las conexiones entre ellos y otros sistemas vitales del individuo se mantengan y conserven el equilibrio homeostático.

Para que un organismo tenga salud no basta con que su sistema respiratorio o su nervioso estén en buenas condiciones, sino que las conexiones entre ellos y otros sistemas vitales del individuo se mantengan y conserven el equilibrio homeostático.

Para Rivera y sus colegas la mejor forma de estudiarlo fue aplicando una nueva metodología que hace uso de la teoría de redes, a partir de datos antropométricos y químicos de los individuos, para así construir lo que denominan la red fisiológica.

Rivera define las redes fisiológicas como la forma en la que están conectados todos los sistemas o mecanismos que integran a un individuo. Ella usa la siguiente metáfora: "Pensemos que cada uno de nuestros parámetros fisiológicos –presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, etc.–, está conectado a otro, y todos están unidos mediante caminos, carreteras; son una especie de diferentes casas en una ciudad conectada por carreteras. Esas conexiones son las redes fisiológicas".



Para que un individuo esté sano, todas las conexiones entre sus sistemas deben mantenerse en equilibrio.
Imagen: presentación de Ana Leonor Rivera.

Para construir estas redes y entender las diferencias entre hombres y mujeres, Rivera y su equipo optaron por tomar, primero, los parámetros fisiológicos de distintos grupos para ver de qué tanto están conectados. En uno de sus [estudios](#), publicado en 2021 en *Frontiers in Physiology*, los investigadores recabaron y analizaron los parámetros fisiológicos de 198 estudiantes de primer y segundo año de la Facultad de Medicina de la UNAM (117 mujeres y 81 hombres) de entre 18 y 27 años y clasificados como sanos, es decir con niveles de glucosa menores a 100 mg/dL (miligramos por decilitro) en ayuno, una circunferencia de la cintura no mayor a 90 cm en hombres y 85 cm en mujeres, y una frecuencia cardiaca de 120/80 mm Hg (milímetros de mercurio), entre otros.

Los datos obtenidos de los estudiantes pasaron por un proceso en el que las distintas unidades de medida (centímetro, miligramos, kilogramos, etc.) fueron asociadas a un rango entre 0 y 1, es decir, fueron normalizadas para crear una base de datos en el que se rankea del mayor a menor, siendo el 1 el mayor y el 0 el menor. Por ejemplo: “el valor de glucosa está más o menos entre 70 y 100 miligramos por decilitro en ayuno, el 70 va a ser nuestro 0 y el 100 nuestro 1”, explica Antonio Barajas Martínez, también investigador posdoctoral del C3 y colaborador en el equipo de Rivera.

De esta forma, los investigadores logran observar qué variables están más relacionadas entre sí, esto es, responder preguntas como: el sujeto X obtuvo el primer lugar en glucosa, ¿también lo obtendrá en otra variables como triglicéridos, circunferencia de cintura o frecuencia cardiaca? Así, entre más relaciones tiene una variable con otras, más fuerte será el enlace entre ellas.

Y lo que han observado es que esta “telaraña” que vincula distintas partes de un sistema es diferente en hombres y mujeres.

■ Las mujeres tienen redes más robustas

Uno de los resultados más sobresalientes que ha obtenido este grupo de investigación es que en las mujeres hay un mayor número de conexiones, lo que implicaría que hay una mayor conectividad entre las partes del organismo. En otras palabras, su ritmo cardíaco –o cualquier otro parámetro– depende de la respiración, los triglicéridos en sangre, el peso, la edad, etc, todos dependen de todos.

A este tipo de redes (con alta conectividad) se les califica como robustas y para explicar esta cualidad, la investigadora compara las redes fisiológicas de hombres y mujeres, con dos ciudades: Puerto Escondido y la CDMX.

“El sistema de la red fisiológica de los hombres es como una ciudad que solo tiene mega carreteras, que solo tiene caminos muy, muy anchos, muy eficientes para conectar una parte de la ciudad con la otra. Es una ciudad como Puerto Escondido, en la que tienes la carretera principal y unas pequeñas calles que unen con los extremos, pero todo se une mediante este camino principal. En cambio, la red de las mujeres es más bien como la Ciudad de México, tiene un montón de calles que te permiten irte por rutas alternas para llegar de un punto al otro; todo está conectado con todo, no hay sistemas aislados, hay muchas colonias, pero hay caminos que te unen de una colonia a la otra directamente. En ese sentido, la red fisiológica de las mujeres es muy redundante, es muy robusta”, explica.

La red de las mujeres es más bien como la Ciudad de México, tiene un montón de calles que te permiten irte por rutas alternas para llegar de un punto al otro; todo está conectado con todo, no hay sistemas aislados.

La hipótesis es que mayor robustez implica mayor resiliencia, y viceversa. Para comprobarlo los investigadores eliminaron algunas variables de la red al azar, simulaban ataques de enfermedades y observaron que para obtener una pérdida del 70% de conectividad en la red sólo se requiere eliminar de un 13% a un 19% de variables en el caso masculino y de un 21% a un 30% en el caso femenino.

Esto significa que, al tener más conexiones, la red de las mujeres es capaz de resistir las alteraciones del medio ambiente y por ende su sistema fisiológico tiene menos variaciones en el tiempo, lo que implica que puedan responder más eficientemente ante ciertas enfermedades que los hombres. Los hombres, según esta interpretación, tienen menos correlaciones entre sus parámetros, lo que les permite ser altamente adaptables a cambios del entorno (por ejemplo, a tratamientos clínicos) pero también les hace perder robustez y resiliencia, y por tanto, a ser más vulnerables que las mujeres a daños sistémicos.

■ Las redes fisiológicas y la COVID-19

El uso de las redes fisiológicas sirve para observar cómo el organismo se regula constantemente para mantener el equilibrio homeostático, es decir, cómo busca permanecer en sus condiciones habituales ideales y adaptarse al ambiente. Barajas lo ejemplifica mediante la frecuencia cardiaca: “Cuando estoy sano, mi frecuencia cardíaca tiene que cambiar un

poquito por mi peso, un poquito por mi edad, un poquito por mi sexo, un poquito por mis triglicéridos, mi glucosa y voy a tener correlaciones con todas estas variables. Entonces, si estoy saludable mi frecuencia cardíaca depende un poquito de todo el ecosistema porque me está nutriendo al organismo y está trabajando para todo mi organismo”, explica.

Cuando dicha comunicación se ve interrumpida, por ejemplo, cuando entra un agente infeccioso que afecta a todo el organismo, se pone a prueba la capacidad del organismo para recuperar su estado basal (el que tenía antes de la entrada de ese patógeno). Eso fue lo que ocurrió con el virus causante de COVID-19, el SARS-CoV-2, cuya presencia en el organismo podía perturbar varios sistemas rompiendo los enlaces de la red y causando que el equilibrio interno del organismo se alterara.

Siguiendo el ejemplo de la frecuencia cardíaca, Antonio Barajas explica que el organismo tiende a priorizar las conexiones que mantienen con vida al individuo hasta que ya no sea posible. “Imaginemos a una persona con COVID-19. Como una respuesta adaptativa a la infección, el organismo va a mantener la conexión entre su frecuencia respiratoria y su frecuencia cardíaca, sólo así podrá mantener su saturación de oxígeno. Esa conexión se volverá más robusta. Pero con el paso del tiempo, otras conexiones importantes se perderán, al punto de llegar a una fragilidad generalizada que le impedirá mantener esa conexión clave. El organismo prioriza aquello que era vital, pero lo vuelve susceptible de morir con facilidad”.

Esta sería una posible explicación para la diferencia en la cantidad de muertes por COVID-19 en hombres y mujeres. Como las redes de las mujeres estarían mejor conectadas, la entrada del virus no habría impedido que mantuvieran sus conexiones vitales. Pero en los hombres, al tener redes con menor conexión y perder un enlace por la entrada del virus, le es mucho más difícil recuperarlo.

En palabras de Rivera López, COVID-19 puede compararse con unos manifestantes que toman las carreteras en una ciudad. “Una enfermedad sistémica es como si fueran unos manifestantes que toman carreteras, entonces si los automovilistas toman la calle principal en la carretera de Puerto Escondido que conecta toda la ciudad, simplemente no va a haber forma de que la gente se traslade de su casa al trabajo, se van a quedar atascados”, explica la investigadora.

La metáfora también sirve para explicar las consecuencias de la enfermedad en los hombres. “Entonces, si tengo una enfermedad sistémica en la red fisiológica de los hombres como el COVID-19 –que es una enfermedad que ataca precisamente estos caminos– los

hombres tienen una mayor susceptibilidad a la enfermedad y la probabilidad de que sufran un deceso va a ser mucho mayor”.

En el caso de las mujeres (volviendo a la metáfora), “es posible que los manifestantes tomen, por ejemplo, la avenida Insurgentes, pero los automovilistas (es decir, otros sistemas vitales) se pueden ir por alguna avenida paralela y entonces puede darle toda la vuelta a la ciudad, tal vez se va a tardar el doble de tiempo, pero va a poder llegar a su destino”. Esto implica, entonces, que las mujeres pudieron ser afectadas por el virus SARS-CoV-2, pero tuvieron mayor resiliencia, es decir, pudieron recuperarse con más facilidad que los hombres.

■ Otra explicación: nuestros genes

Mientras que la investigación de los académicos del C3 se basa en el estudio de la red fisiológica desde un enfoque complejo porque involucra a todos los sistemas del cuerpo humano, otros investigadores estudian diferencias en la respuesta inmune entre hombres y mujeres a partir de una causa específica: los genes. En específico: una porción de genes relacionados con el sistema inmune que están en nuestros cromosomas.



Paula Licona, investigadora del IFC, UNAM.

Según explica la investigadora del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la UNAM, Paula Licona Limón, especialista en la respuesta inmune, a nivel celular y molecular, los seres humanos, y muchos otros mamíferos, tienen dos cromosomas (X e Y) que en conjunto definen el sexo de una persona, o sea, si será hombre o mujer. En el momento en el que el óvulo se une al espermatozoide, el cual trae consigo un cromosoma X o Y, se define si el embrión portará cromosomas XX (mujer) o XY (hombre).

Pero un dato importante que aporta Licona es que “en el cromosoma X hay entre 900 y 1400 genes más que Y, por esa razón tiene un mayor enriquecimiento de genes relacionados con la respuesta inmune”.

Se podría pensar entonces que las mujeres, por portar esos dos cromosomas XX, tendrían una mejor respuesta inmune. Sin embargo, el cuerpo tiene mecanismos para silenciar esa aparente ventaja y poner a hombres y mujeres en circunstancias más parejas. “En las mujeres existe un mecanismo de silenciamiento para equiparar la carga de genes o el número de copias que expresamos de los genes relacionados con la respuesta inmune presente en el cromosoma X”, aclara la investigadora del IFC.

Este mecanismo de silenciamiento o de inactivación es un proceso aleatorio que silencia los genes de uno de los cromosomas X para reducir las diferencias de sexo. Sin embargo, este proceso no es cien por ciento efectivo, por lo que algunos genes escapan y terminan expresándose a mayores niveles que en los hombres. Por lo que, a pesar del silenciamiento, desde que nacemos sí existe una ventaja inmunitaria para las mujeres.

“Por eso, una mujer, al tener una respuesta inmune exacerbada, podría responder mejor a una infección”, asegura la investigadora. Aunque este componente aporta información sobre la respuesta inmune, es solo una de las múltiples variables que se conectan para que las mujeres y los hombres respondan de forma distinta a las enfermedades.

■ Long COVID: Una ventaja que se vuelve desventaja

Parecería que las redes fisiológicas robustas de las mujeres las ponen en ventaja respecto a los hombres, tanto para responder a COVID-19 como a otras enfermedades. Sin embargo, no es una ventaja absoluta. El mejor ejemplo de ello es la aparición del “Long COVID” o Covid persistente, que la [Organización Mundial de la Salud \(OMS\)](#) define como la presencia prolongada o aparición de síntomas después de haber contraído el virus.

La OMS indica que del 10% al 20% de los pacientes de COVID-19 desarrollan síntomas asociados con la COVID persistente. Sin embargo, un [estudio](#) publicado en 2022 en la revista *Current Medical Research and Opinion* mostró que las mujeres son quienes tienen más probabilidades –22% más que los hombres– de desarrollar el síndrome post COVID-19, además de presentar síntomas más pronunciados.



Hombres y mujeres tienen una respuesta distinta a las enfermedades. Foto: Flickr

La posible explicación a esto parecería irónica: “un organismo cuya red es más robusta va a ser más resistente a una perturbación inicial, al empujón que le dé la enfermedad. Pero, si sale del equilibrio, precisamente por su robustez será más difícil que regrese a su estado original. Esto significa que tendrá las consecuencias de la enfermedad durante más tiempo”, comenta Barajas Martínez.

“La razón es que como las mujeres tienen un organismo más robusto, con parámetros fisiológicos que tienen menor variabilidad que los de los hombres, al salir del equilibrio homeostático van a tener más problemas en regresar a su estado base, mientras que la red fisiológica de los hombres es más adaptable por lo que responde mejor a los tratamientos que tratan de regresarlos a sus condiciones iniciales”, explica Rivera.

■ Las diferencias entre sexos y los tratamientos

Recientemente, Rivera y Barajas encontraron una nueva diferencia respecto a *Long COVID* y el sexo biológico. Basados en un trabajo de un grupo de investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Rivera y Barajas publicaron un [estudio](#) en la revista *Clinical and Translational Medicine*, que reveló que las mujeres no responden tan bien como los hombres a un tratamiento para COVID persistente que consiste en el uso de colágeno polimerizado tipo 1 (*PTIC* por sus siglas en inglés).

“Ellos [los investigadores del INCMNSZ] estaban dando la misma sustancia a hombres y mujeres durante el mismo tiempo, y veían que los hombres se recuperaban rápidamente después de 15 días, los volvían a medir y ya no tenían ningún problema de salud, mientras que las mujeres seguían presentando los mismos síntomas de dolores de cabeza, cuerpo cortado, fiebre, tos frecuente, además no podían respirar ni podían hablar correctamente”, señala Rivera López.



Barjas y Rivera en su estudio de redes fisiológicas.

Para explorar la razón de esa diferencia, tomaron mediciones antropométricas, signos vitales y muestras de sangre de 37 participantes (20 en el grupo PTIC –8 mujeres, 12 hombres–, y 17 en el grupo placebo –10 mujeres, 7 hombres), antes y después del tratamiento para así construir las redes fisiológicas de cada uno y poder compararlas.

“Lo que vimos en las mujeres cuando construimos la red fisiológica y la comparamos con la red, cuando iniciaban con el tratamiento, es que la red fisiológica después de 90 días –posterior al tratamiento– seguía siendo casi la misma que tenían originalmente; mientras que la red fisiológica de los hombres después de 90 días con este tratamiento era la de sujetos sanos”, menciona la investigadora del C3.

Así que el estudio a través de las redes fisiológicas les ha revelado una nueva hipótesis que no esperaban: “la red de las mujeres va a responder menos al tratamiento clínico que los hombres”.

El estudio indicaría que no es recomendable usar el mismo tratamiento en las mujeres. “En el caso de *Long COVID*, posiblemente las mujeres tienen que pasar más tiempo tomando los medicamentos, o tienen que recibir tratamientos complementarios”, dice Rivera López.

Para los investigadores, tanto COVID como *Long Covid* son la muestra de la importancia de tomar en cuenta el sexo biológico de los pacientes para determinar y evaluar el tratamiento idóneo. “Debemos tomar en cuenta estas diferencias fisiológicas. Si las vemos, nos van a permitir hacer una medicina que nos sirva y que nos trate igual a todos”, dice Rivera.

Por siglos, la falta de estudios sobre las diferencias entre hombres y mujeres ha perpetuado una medicina inequitativa en la que muchas pruebas diagnósticas y estudios sobre tratamientos se basan en individuos masculinos, invisibilizando las consecuencias en mujeres. Por ello, dice la investigadora, el saber que hombres y mujeres tienen redes fisiológicas distintas tiene que apuntar a una medicina personalizada que se construya a partir de esa distinción.

“Las diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres no nos hacen menos o más. No es que la red fisiológica de los hombres sea mejor que la red fisiológica de las mujeres, ni viceversa, simplemente están diseñadas para diferentes cosas y la respuesta ante enfermedades es distinta. Entonces debemos entender precisamente esa diferencia para tratar mejor las enfermedades”, concluyó.

Este trabajo es parte de los resultados del Proyecto PAPIME PE303623: “¿Cómo comunicar la investigación? Una guía para científicos y científicas en formación”, que lleva a cabo el Instituto de Fisiología Celular en alianza con el C3, UNAM

Ligas de interés

Perfil de Ana Leonor Rivera López: https://sigi.nucleares.unam.mx/sgiicn/people/user/view/id/8396/Project_sort/extension_id.desc

Perfil de Antonio Barajas Martínez: <https://www.researchgate.net/profile/Antonio-Barajas-Martinez>

Artículo “*Polymerised type I collagen modifies the physiological network of post-acute sequelae of COVID-19 depending on sex: a randomised clinical trial*”: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.1436>

Perfil de Paula Licona Limón: <https://www.ifc.unam.mx/investigadores/paula-licona>