**Discusión de resultados**

En términos generales, las tres metodologías consideradas ---a saber, el estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier, el modelo paramétrico de Gompertz y el modelo de riesgos proporcionales de Cox--- coinciden en las siguientes conclusiones: **primero**, si bien la tasa de mortalidad en UCI es superior en pacientes críticos de sexo masculino, no existe una diferencia significativa según el sexo; **segundo,** se verifica que la edad es un factor de riesgo en el sentido en que la tasa de mortalidad en UCI es superior en pacientes críticos de COVID-19 mayores de 65 años; y **tercero**, el grupo de pacientes críticos no-crónicos, en comparación con el grupo de pacientes críticos crónicos, registra una tasa de mortalidad en UCI superior.

1. **Sexo masculino como factor de riesgo**

For a discussion on how sex differences in basic molecular and cellular mechanisms can be leveraged to define the immune response to infection with SARS-COV-2, see Scully et al. (2020). For a systematic review on studies on pharmacological treatment for COVID-19 differentiated by sex, see Shiffer et al. (2020). For a comprehensive review on sex disparities in susceptibility and outcome of COVID-19 due to pathophysiological and molecular mechanisms (sex hormone influence on fac- tors that facilitate virus entry and priming, immune and inflammatory response, as well as coagulation and thrombosis diathesis), see Pivonello et al. (2020). Finally, Pradhan & Olsson (2002) claim that difference in immune system function, steroid hormone milieu and sex organs could play a crucial role in pathogenesis.

para una discusión detallada sobre los mecanismos específicos de cada sexo (v.gr.: la respuesta inmune innata y adaptativa modulada por las hormonas sexuales) y las condiciones (v.gr.: conductas de salud y características socioeconómicas) que delimitan la evolución de los pacientes en UCI por COVID-19, véase Gebhard et al. (2020). Para una revisión sistemática de estudios sobre la respuesta ---diferenciada según el sexo del paciente--- ante tratamientos farmacológicos contra el COVID-19, véase Shiffer et al. (2020). Por último, para una revisión sistemática sobre los estudios que evalúan la relación de los mecanismos moleculares y patofisiológicos con el desenlace de la enfermedad diferenciado según el sexo del paciente, véase Pivonello et al. (2020). (En una línea similar, véase los trabajos de Pradhan & Olsson (2002) y Scully et al. (2020)).

Nuestro estudio verifica un fenómeno copiosamente reportado en estudios anteriores (Meijs et al. (2022), Graselli et al. (2020), Zappella et al. (2022), Haase et al. (2021), Peñuelas et al. (2021), Zhan et al. (2021), Cour et al. (2021), Schmidt et al. (2021), Islam et al. (2021), Islam et al. (2021), Lapidus et al. (2020), Sun et al. (2020).) y revisiones sistemáticas (Peckham, Armstrong): la relación entre el sexo masculino y un desenlace desfavorable de pacientes en UCI por COVID-19. Existen, por lo menos, dos explicaciones ampliamente difundidas: primero, se ha argüido que la patofisiología de la infección por COVID-19 difiere según el sexo del paciente. Se ha afirmado que los pacientes de sexo femenino y masculino muestran diferencias en la susceptibilidad y respuesta a infecciones virales (Klein & Huber (2009). Sex differences in susceptibility to viral infection. In: Klein SL, Roberts CW, editors. Sex Hormones and Immunity to Infection. Berlin: Springer-Verlag.), de donde se desprende la diferencia en la prevalencia, la respuesta inmune, la severidad y el desenlace de la infección por COVID-19 [FOOTNORE][[1]](#footnote-1). En segundo lugar, investigaciones tempranas arguyeron que el desenlace desfavorable de los pacientes en UCI por COVID-19 está relacionado con comorbilidades ---v.gr.: hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares--- u otros factores de riesgo asociados ---v.gr.: tabaquismo---, cuya prevalencia es superior en hombres (The Lancet (2020) y Cai (2020). Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19.

). La investigación reciente de Meijs et al. (2022) proporciona, no obstante, evidencia en favor de la primera tesis.

La relación entre el sexo masculino y un desenlace desfavorable de pacientes en UCI por COVID-19 ha sido un fenómeno copiosamente reportado en estudios anteriores[[2]](#footnote-2) y revisiones sistemáticas[[3]](#footnote-3). Existen, por lo menos, dos explicaciones ampliamente difundidas: primero, se ha argüido que la patofisiología de la infección por COVID-19 difiere según el sexo del paciente. Se ha afirmado que los pacientes de sexo femenino y masculino muestran diferencias en la susceptibilidad y respuesta a infecciones virales[[4]](#footnote-4), de donde se desprende la diferencia en la prevalencia, la respuesta inmune, la severidad y el desenlace de la infección por COVID-19[[5]](#footnote-5). En segundo lugar, investigaciones tempranas arguyeron que el desenlace desfavorable de los pacientes en UCI por COVID-19 está relacionado con comorbilidades ---v.gr.: hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares--- u otros factores de riesgo asociados ---v.gr.: tabaquismo---, cuya prevalencia es superior en hombres[[6]](#footnote-6). La investigación reciente de Meijs et al. (2022) proporciona, no obstante, evidencia en favor de la primera tesis.

La razón entre pacientes en UCI por COVID-19 de sexo masculino y femenino registrada en nuestro estudio es, en términos generales, comparable con estudios anteriores ($n\_{m}/n\_{f}$ = $1.7865$), los cuales han reportado razones entre $1.3641$ (Anesi et al., 2021) y $2.8462$ (Schmidt et al., 2021). De manera análoga, nuestra investigación verifica, a partir de los resultados de la regresión multivariada de Cox, que el riesgo relativo de un paciente de sexo masculino en comparación con un paciente de sexo femenino es $1.10$ (95% IC: $0.92$, $1.29$). Esto implica que, para el caso de pacientes en UCI por COVID-19, la probabilidad de morir para un paciente de sexo masculino es 1.1 veces mayor que la probabilidad de morir para un paciente de sexo femenino.

La razón de riesgo estimada coincide, en general, con los resultados reportados en investigaciones anteriores para el caso colombiano. A partir de un estudio retrospectivo sobre una cohorte de pacientes en UCI por COVID-19 admitidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia, se documentó un riesgo relativo de 1.05 (95\% 0.72 – 1.53) [Cortes, citar]. Resultados similares han sido también documentados en países fuera de la región. En un estudio temprano de cohorte retrospectivo para pacientes en UCI por COVID-19 en la región Lombardía, Italia, se registró un riesgo relativo de 1.57 (95\% CI: 1.31 – 1.88). Un resultado similar (1.57 [95\% CI: 1.31 – 1.83]) es documentado en un estudio sobre pacientes en UCI porneumonía SARS-CoV-2 admitidos, durante la primera ola de la pandemia, en siete UCIS de una región entre Bélgica, Holanda y Alemania (véase también Cummings et al., 2020; Haase et al., 2021)

Si bien nuestro estudio documenta que los pacientes de sexo femenino registran una tasa de supervivencia acumulada en UCI superior, la diferencia es pequeña y, en general, no es significativa. La diferencia no significativa se puede explicar, no obstante, en las diferencias de la prevalencia de otros factores de riesgo que, por las limitaciones de la información, no han sido considerados (v.gr.: sistemas de clasificación de severidad de la enfermedad en UCI, tabaquismo y comorbilidades tales como obesidad, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares preexistentes, etc.).

La razón de riesgo estimada coincide, en general, con los resultados reportados en investigaciones anteriores. Ejercicios similares han registrado, para el caso de Asia, Europa y Norte América, razones de riesgo de entre 1.13 (95% IC: 0.71 – 1.81) (Cummings et al., 2020) y 1.57 (1.31 – 1.83) (Meijs et al., 2022) (véase también Graselli (2021), Haase (2021)); y, para el caso de países de la región, de 1.78 (1.56 – 2), en una cohorte de pacientes en Colombia, y 2.29 [1.33 – 3.96], en un estudio retrospectivo de Brasil. Si bien nuestro estudio verifica que los pacientes de sexo femenino registran una tasa de supervivencia acumulada en UCI superior, la diferencia es pequeña y, en general, no es significativa. La magnitud de la diferencia se puede explicar, no obstante, en las diferencias de la prevalencia de otros factores de riesgo que, por las limitaciones de la información, no han sido considerados (v.gr.: sistemas de clasificación de severidad de la enfermedad en UCI, tabaquismo y comorbilidades tales como obesidad, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares preexistentes, etc.).

1. **Edad como factor de riesgo (2 párrafos)**

**Primer párrafo**

En consonancia con estudios anteriores, nuestra investigación verifica que la edad es un factor de riesgo asociado a la mortalidad en UCI de pacientes con COVID-19. [Cifras]. [Tasa de mortalidad estimada] [Valores y estudios].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mortalidad por edad** | **País** | **Medida** | **Rate (95% IC)** | **Descripción** |
| Nuetro (65 años) | Colombia | 65.73% | (60.67% - 70.74%) |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

Nuestro estudio documenta una tasa relativamente alta de mortalidad a los 30 días para pacientes en UCI por COVID-19 mayores de 65 años (65.68% [95% CI: 62.07% - 69.29%], según el modelo paramétrico de Gompertz; y 65.73% [95% CI: 60.67% - 70.74%], según el estimador de Kaplan-Meier). El resultado es significativamente superior a la tasa de mortalidad documentada en un amplio estudio sobre una cohorte internacional de pacientes de COVID-19 mayores de 70 años (46%), la cual aumenta en pacientes mayores de 80 años (67%) [1].

Nuestros hallazgos son, no obstante, cercanos a resultados reportados en un estudio retrospectivo multicéntrico en Brasil sobre una cohorte de 55,563 pacientes críticos de COVID-19. El estudio documenta una la tasa de mortalidad a los 15 días de 55% para pacientes de entre 65 y 74 años; 63%, para pacientes de entre 75 y 84 años; y 71% para pacientes mayores de 85 años [2]. Para una edad media comparable con nuestro estudio (66 +/- 10), una tasa de mortalidad a largo plazo similar es documenta en un estudio retrospectivo multicéntrico para 16 UCI de España (60% en pacientes críticos mayores de 70 años) [3].

**Segundo párrafo**

Lo mismo valdría decir sobre la razón de riesgo documentada para un paciente crítico mayor de 65 años en comparación con un paciente crítico menor de 65 años (HR: 2.25 [95% IC: 1.89 - 2.68]). Dada una cohorte de pacientes en UCI por COVID-19 con edad mediana de 68 años (9 – 75), una estudio en Dinamarca documentó un resultado similar considerando, como grupo de referencia, a los pacientes de entre 60 y 69 (HR: 1.91 [95% CI: 1.19 – 3.05], para pacientes de 70 a 79 años; y HR: 2.64 [95% CI: 1.49 – 4.68], para pacientes mayores de 80 años) [4] (véase también Grasselli y Kukoc). Si la edad es incorporada como una variable continua, nuestros hallazgos coinciden con los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo sobre una cohorte ---con imputaciones múltiples--- de paciente críticos en Francia, Bélgica y Suiza (HR: 1.05 [95% CI: 1.04 – 1.05]) [5] (véase Cuadro S5). Hallazgos similares han sido documentados en países de la región. Para una cohorte de pacientes con ventilación mecánica invasiva en 63 UCI de Argentina, se reporta un riesgo relativo de 1.02 [95% IC: 1.01 – 1.03] [6]; análogamente, para el caso colombiano, se documenta un riesgo relativo de 1.04 (95% CI; 1.01-1.08) [7].

**Estudio local 2:** Considerando una cohorte de pacientes de COVID-19 con ventilación mecánica invasiva admitidos en 63 UCIs de Argentina, Estenssoro (2021) verifica un resultado similar (1.02 [95% IC: 1.01 – 1.03]). La edad mediana de la cohorte es 62 años (IQR 52–70).

(véase Cuadro S5)

**Estudio global 1:** Teniendo en cuente una cohorte de pacientes admitidos en UCI por COVID-19 en Dinamarca, donde la capacidad UCI no estaba excedida, se verificaron los siguientes resultados: La edad mediana es 68 (59 - 75) con una prevalencia de hipertensión arterial (50%) para pacientes de entre 70 y 79 años (1.91 [95% CI: 1.19 – 3.05]) y mayores de 80 años (2.64 [1.49 – 4.68]), considerando como grupo de referencia a los pacientes de entre 60 y 69 años. (véase un resultado similar en Kukoc)

**Estudio global 2:** A partir de un estudio multicéntrico prospectivo sobe una cohorte de pacientes con COVID-19 admitidos en 138 hospitales en Francia, Bélgica y Suiza con imputaciones múltiples, Schmidt et al (2021) verifica que la edad es un factor asociado a la mortalidad a los 90 días de pacientes con COVID-19 en UCI (HR: 1.05 [95% CI: 1.04 – 1.05]). Un resultado análogo es alcanzado por nuestro estudio cuando la variable edad se considera continua (1.0345 [95%: 1.0279 - 1.0412]) (Véase Cuadro S5). La edad mediana es 63 años (54 – 71).

**Estudio global 3:** En el estudio para la región de Lombardía, con una edad mediana de 63 (55 - 69), se verifica que un incremento en 10 años en la edad está asociado significativamente con la mortalidad (HR: 1.86, 95% CI: 1.76 – 1.96). Todavía más, para el caso de pacientes de entre 64 y 69 años (2.98 (2.56 – 3.46)) y mayores de 69 años (4.25 (3.68 – 4.92))

**Estudio local 1:** en el mismo estudio de Colombia, se registró (HR:1.04 1.01-1.08)

**Estudio local 2:** Considerando una cohorte de pacientes de COVID-19 con ventilación mecánica invasiva admitidos en 63 UCIs de Argentina, Estenssoro (2021) verifica un resultado similar (1.02 [95% IC: 1.01 – 1.03]). La edad mediana de la cohorte es 62 años (IQR 52–70).

Nótese que el Cuadro II se debe cambiar por el siguiente cuadro:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | All (age group) | | All (age as continuous variable) | |
| Sex | 1.081259 (0.9128059 - 1.280799) | 0.3659191 | 1.0857 (09164 – 1.2862) | 0.3417468 |
| Age | 2.248861 (1.8887101 - 2.677688) | 0.00000 | 1.0345 (1.0279 - 1.0412) | 0.00000000 |

**Tercer párrafo**

Con el propósito de asignar los recursos escasos de cuidados intensivos, los hallazgos anteriores han motivado la priorización según la edad del paciente y, en consecuencia, han reaparecido numerosas discusiones éticas: por un lado, se ha señalado su carácter inapropiado en la medida en que el criterio podría clasificar a los adultos mayores como ciudadanos de segunda categoría \cite{Achard2020}; y, por otro lado, se ha argüido en favor del criterio aduciendo principios tales como el \textit{fair innings} \cite{Harris85, McGuireMcConell}. En contraste con la asignación priorizada, estudios en la región han verificado la relación entre la implementación de políticas públicas focalizadas en adultos mayores y la disminución de la presión sobre la escasez de recursos de cuidados intensivos. Un estudio comparativo para el caso colombiano verificó que políticas públicas semejantes ---tales como el aislamiento preventivo de personas mayores de 70 años--- contribuyeron al estancamiento de la curva de supervivencia para la población de adultos mayores.

La escasez de recursos de cuidados intensivos

Si bien la priorización se fundamenta en la evidencia según la cual los adultos mayores muestran una mortalidad superior, algunos estudios han verificado que la multi-morbilidad parece ser el factor definitivo \cite{Huntley12}. No obstante, estudios posteriores han verificado la efectividad, para disminuir la presión sobre la escasez de los recursos de cuidados intensivos, de la implementación de políticas públicas que priorizaran a los adultos mayores. Estudios comparativos han verificado que estas medidas, para el caso de Colombia, han contribuido a un un estancamiento de la curva de supervivencia para la población de adultos mayores en Colombia \cite{PerezZepeda2021}.

1. **Probabilidad de supervivencia en pacientes críticos crónicos (2 párrafos)**

Siguiendo investigaciones anteriores [1] – [2], consideramos que un paciente crítico crónico es aquel cuya estancia en UCI es superior o igual a 21 días consecutivos. Nuestro estudio contradice la información según la cual, si bien los pacientes con estancia prolongada en UCI representan una proporción pequeña de las admisiones en UCI ---3% según [69], 4% según [62], 6% según [64] u 11% según [66]---, pueden consumir entre el 42% y 45.1% de los días totales de UCI utilizadas. Verificamos que el 49.20% de los pacientes corresponden a pacientes críticos crónicos con edad mediana de 61 (49.5 – 71). Una distribución similar es documento en una cohorte de pacientes críticos en UCI por COVID-19 en Hamburgo, Alemania: el 55% de los pacientes corresponde a pacientes críticos crónicos con edad mediana de 61 (52 – 69.5) \cita{Roedl}. La proporción cambia ligeramente si el umbral se define en 14 días consecutivos. (Para una cohorte de pacientes críticos con terapia de alto flujo de oxígeno por canula nasal, el 23.96% de los pacientes registraron un tiempo de permanencia prolongado en UCI con edad media 65+- 10 \cite{Han}).

Para una extensa cohorte de pacientes con COVID-19 admitidos en UCI (55 563 admisiones) en Brasil, se afirma que los pacientes con una estancia superior a 14 días tienen menos del 50% de probabilidad de sobrevivir [i]. Nuestro hallazgo contradice, empero, la observación anterior: la tasa de mortalidad en UCI a los 30 días es, de hecho, menor en pacientes críticos crónicos (15.74% vs. 65.79%). En la misma línea, según un estudio retrospectivo de Wuhan, China, sobre pacientes con neumonía SARS-CoV-2 admitidos en UCI, el tiempo de supervivencia de los pacientes muertos se registra, con mayor probabilidad, en la primera y segunda semana después de la admisión en UCI [ii]. Todavía más, el estudio de Roedl et al. (2020) verifica que la mortalidad en UCI a los 90 días es inferior en pacientes críticos crónicos de COVID-19 (28% vs. 50%, $p < 0.001$). La estancia mediana en UCI para pacientes críticos (7 [3 – 13]) y pacientes críticos crónicos (33 [23 – 50]) es, en general, comparable con la evidencia de nuestro estudio [Roedl et al., 2020].

Nótese que, tanto en pacientes críticos como en pacientes críticos crónicos con COVID-19, la edad avanzada y el sexo masculino se conservan como factores de riesgo asociados a la mortalidad en UCI. Existen, sin embargo, factores de riesgo adicionales que no han sido considerados: los sistemas de clasificación de severidad de enfermedad en UCI tales como SAPS II, APACHE II y SOFA \cite{Arabi}; la categoría del síndrome de dificultad respiratoria aguda (leve, medio o grave) \cite{Roedl}; y la implementación de ventilación mecánica y terapia de oxigenación por membrana extracorpórea \cite {Han}.

1. **Cálculos de tasa de mortalidad en otros estudios (1 párrafo)**

En términos generales, tanto en la aplicación del estimador no-paramétrico de Kaplan-Meier como en el modelo paramétrico de Gompertz, nuestro estudio muestra una tasa de mortalidad a las 30 días relativamente alta para pacientes críticos de COVID-19 (52.97% [95% IC: 50.01 – 56] y 52.92% [95% IC: 50.06 – 55.57], respectivamente). Con base en un metaanálisis y una revisión sistemática sobre 24 estudios implementados en Asia, Europa y Norteamérica, el análisis cuantitativo de Armstrong et al. (2020) proporciona una tasa de mortalidad para pacientes en UCI por COVID-19 de 41.6% (95% CI: 34 – 49.7). Para un estudio sobre una cohorte de pacientes en UCI por neumonía SARS-CoV-2 en Wuhan, China, se reportó una tasa de mortalidad a los 28 días del 61.5% \cite{Yang}; mientras que, para un estudio multicéntrico sobre pacientes críticos admitidos en UCI en Francia, Bélgica y Suiza, se registró una tasa del 31% \cite{Schmidt}. Hallazgos coincidentes han sido documentados en países de la región. En un estudio multicéntrico en Argentina sobre una cohorte de pacientes en UCI l con ventilación mecánica invasiva en Argentina, se reporta una tasa de mortalidad a los 28 días del 57%.

1. **Distribución del tiempo de permanencia en UCI (1 párrafos)**

El tiempo de permanencia en UCI para pacientes de COVID-19 sigue una distribución gamma, lo cual verifica la hipótesis según la cual la variable continua sigue una distribución sesgada hacia la derecha [Marazzi]. El tiempo de permanencia en UCI reportado en nuestro estudio coincide con estudios globales tempranos (19 días [4, 74]). Mediante la generación de distribuciones con base resúmenes descriptivos, una revisión sistemática documenta que el tiempo de permanencia mediano en UCI oscila entre 5 días (2 – 9) y 19 días (IQR no reportado). Para el caso de Colombia, un ejercicio similar es realizado a partir de los reportes diarios del Ministerio de Salud y Protección Social \cite{MinSalud}. El estudio verifica que el tiempo en UCI para pacientes de COVID-19 muestra una distribución bimodal y una media estimada de 15.21 días \cite{Diaz}.

**Anexo:**

Considérese el siguiente párrafo para reemplazar los párrafos III y IV de la introducción:

La priorización según la selección *a priori* se fundamenta en factores de riesgo tales como la edad del paciente. En efecto, estudios anteriores han verificado que los pacientes de COVID-19 en UCI muestran un mayor riesgo de desarrollar ARDS y, en general, una tasa de mortalidad superior [1\* - 3\*][[7]](#footnote-7). En una línea similar, se ha verificado que los pacientes en UCI por COVID-19 de sexo masculino muestran una peor evolución de la enfermedad [21], [28], [32], [34], [47] y [49]. Los pacientes de sexo masculino no sólo presentan una mayor mortalidad; sino que, en comparación con una cohorte de pacientes de sexo femenino con características similares, un mayor riesgo de hospitalización, de ser ingresados en UCI y de requerir ventilación mecánica [17, 18]. Todavía más, mediante un metaanálisis de casos globales, se verificó que, aun cuando no exista una diferencia significativa en la proporción de casos confirmados, los resultados anteriores se conservan [19, 20].

1. For a discussion on sex-specific mechanisms (v.gr.: such as hormone-regulated expression of genes encoding for the SARS-CoV2 entry receptors ACE 2 receptor and TMPRSS2 as well as sex hormone-driven innate and adaptive immune responses and immunoaging) and gender-specific lifestyle features (v.gr.: health behavior, psychological stress and socioeconomic conditions) modulating the course of disease, see Gebhard et al. (2020). For a discussion on how sex differences in basic molecular and cellular mechanisms can be leveraged to define the immune response to infection with SARS-COV-2, see Scully et al. (2020). For a systematic review on studies on pharmacological treatment for COVID-19 differentiated by sex, see Shiffer et al. (2020). For a comprehensive review on sex disparities in susceptibility and outcome of COVID-19 due to pathophysiological and molecular mechanisms (sex hormone influence on fac- tors that facilitate virus entry and priming, immune and inflammatory response, as well as coagulation and thrombosis diathesis), see Pivonello et al. (2020). Finally, Pradhan & Olsson (2002) claim that difference in immune system function, steroid hormone milieu and sex organs could play a crucial role in pathogenesis. [↑](#footnote-ref-1)
2. Meijs et al. (2022), Graselli et al. (2020), Zappella et al. (2022), Haase et al. (2021), Peñuelas et al. (2021), Zhan et al. (2021), Cour et al. (2021), Schmidt et al. (2021), Islam et al. (2021), Islam et al. (2021), Lapidus et al. (2020), Sun et al. (2020). [↑](#footnote-ref-2)
3. Peckham et al. (2020), Armstrong et al. (2020) [↑](#footnote-ref-3)
4. Klein & Huber (2009). Sex differences in susceptibility to viral infection. In: Klein SL, Roberts CW, editors. Sex Hormones and Immunity to Infection. Berlin: Springer-Verlag. [↑](#footnote-ref-4)
5. For a discussion on sex-specific mechanisms (v.gr.: such as hormone-regulated expression of genes encoding for the SARS-CoV2 entry receptors ACE 2 receptor and TMPRSS2 as well as sex hormone-driven innate and adaptive immune responses and immunoaging) and gender-specific lifestyle features (v.gr.: health behavior, psychological stress and socioeconomic conditions) modulating the course of disease, see Gebhard et al. (2020). For a discussion on how sex differences in basic molecular and cellular mechanisms can be leveraged to define the immune response to infection with SARS-COV-2, see Scully et al. (2020). For a systematic review on studies on pharmacological treatment for COVID-19 differentiated by sex, see Shiffer et al. (2020). For a comprehensive review on sex disparities in susceptibility and outcome of COVID-19 due to pathophysiological and molecular mechanisms (sex hormone influence on fac- tors that facilitate virus entry and priming, immune and inflammatory response, as well as coagulation and thrombosis diathesis), see Pivonello et al. (2020). Finally, Pradhan & Olsson (2002) claim that difference in immune system function, steroid hormone milieu and sex organs could play a crucial role in pathogenesis. [↑](#footnote-ref-5)
6. The Lancet (2020) y Cai (2020). Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. [↑](#footnote-ref-6)
7. Las referencias son las siguientes: [1\*] Silva et al. (2022) y [2\*] Yang et al. (2020). La cita para el desarrollo de la ARDS es la cita de Yang et al. (2020). [↑](#footnote-ref-7)