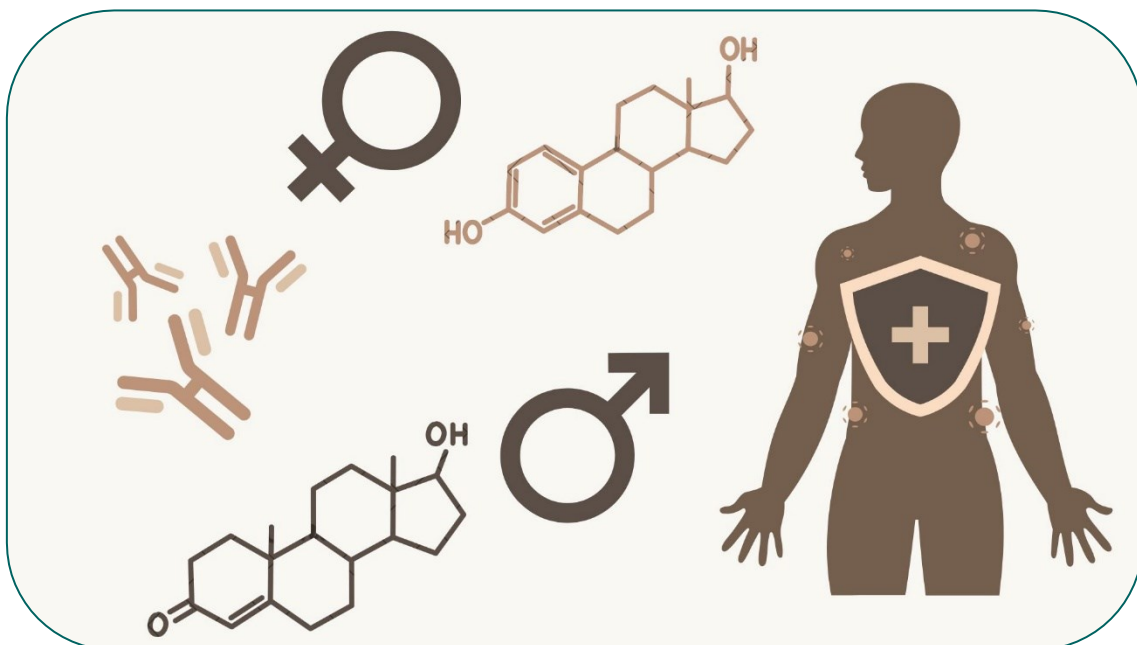


# Influencia de las hormonas sexuales en la inmunidad: perspectiva desde la Enfermería

**Influence of sex hormones on immunity: a nursing perspective**



**Trabajo Fin de Grado en Enfermería**

**Curso 2024/2025**

**Autora: Silvia Gómez Sáenz**

**silvia.gomezs@alumnos.unican.es**

**Directora: Esther Tamayo Revuelta**

## **AVISO RESPONSABILIDAD UC**

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

“La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>Capítulo 1. SISTEMA INMUNITARIO Y HORMONAS SEXUALES .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 El sistema inmunitario (SI).....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Funciones del SI.....	4
1.1.2 Componentes del SI .....	4
<b>1.2 Hormonas sexuales .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Tipos y funciones principales.....	7
1.2.2 Producción y regulación de las hormonas sexuales .....	8
<b>1.3 Interacción entre Hormonas Sexuales y Sistema Inmunitario .....</b>	<b>8</b>
1.3.1 Regulación de la respuesta inmunitaria por las hormonas sexuales. ....	8
<b>Capítulo 2. DIFERENCIAS INMUNITARIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Factores biológicos en la diferenciación inmunitaria .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Variaciones en la respuesta inmunitaria según sexo .....</b>	<b>11</b>
2.2.1 Diferencias en la inmunidad innata.....	11
2.2.2 Diferencias en la inmunidad adaptativa .....	12
2.2.3 Diferencias en la regulación inmunitaria y la tolerancia inmunológica .....	12
<b>2.3 Enfermedades con diferencias inmunológicas entre hombres y mujeres .....</b>	<b>12</b>
2.3.1 Enfermedades autoinmunes .....	12
2.3.2 Enfermedades infecciosas .....	14
2.3.3 Enfermedades inflamatorias y metabólicas.....	15
<b>2.4 Diferencias sexuales en la respuesta a la vacunación.....</b>	<b>16</b>
<b>Capítulo 3. MODULACIÓN HORMONAL DE LA INMUNIDAD A LO LARGO DE LA VIDA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Primeras etapas del desarrollo e infancia.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 La inmunidad en la pubertad y la adolescencia.....</b>	<b>17</b>
3.2.1 Cambios hormonales y su impacto en la inmunidad .....	17
3.2.2 Consecuencias en la susceptibilidad a enfermedades .....	17
<b>3.3 Edad adulta .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 La inmunidad durante el embarazo.....</b>	<b>18</b>
3.4.1 Cambios hormonales y regulación de la respuesta inmunitaria en la gestación.....	18
3.4.2 Impacto en la susceptibilidad a la infección y a la autoinmunidad .....	19
3.4.3 La respuesta inmunitaria y el postparto .....	19
<b>3.5 La inmunidad en la menopausia.....</b>	<b>20</b>
3.5.1 Cambios hormonales asociados a la menopausia .....	20
3.5.2 Efectos de la menopausia en la salud inmunológica.....	20
<b>3.6 La inmunidad en la andropausia.....</b>	<b>20</b>
<b>3.7 Interacciones hormonales y la inmunidad en el envejecimiento .....</b>	<b>21</b>
<b>3.8 Influencia de las hormonas en la microbiota a lo largo de la vida y su impacto en la salud .....</b>	<b>22</b>

3.8.1 Hormonas y microbiota en la infancia y adolescencia .....	22
3.8.2 Hormonas y microbiota en la edad adulta .....	22
3.8.3 Efectos del embarazo y la menopausia en la microbiota .....	24
3.8.4 Vejez y disbiosis.....	24
<b>Capítulo 4. IMPACTO INMUNOLÓGICO DE LOS TRATAMIENTOS CON HORMONAS SEXUALES .....</b>	<b>24</b>
4.1 Terapia hormonal en la transición de género.....	25
4.1.1 Consideraciones en adolescentes transgénero.....	26
4.2 Impacto de las terapias hormonales en el desarrollo o el curso de las enfermedades autoinmunes 26	
4.2.1 Lupus eritematoso sistémico (LES).....	26
4.2.2 Esclerosis sistémica (ES).....	26
4.2.3 Esclerosis múltiple (EM).....	27
4.3 Impacto de las terapias hormonales en las alergias .....	27
4.4 Relación entre terapia hormonal y cáncer .....	28
4.5 Efectos de la terapia hormonal en la respuesta a la infección y a la vacunación .....	28
4.6 Tratamiento hormonal y microbiota .....	29
4.7 Riesgo metabólico y vascular asociado a la terapia hormonal .....	30
<b>5 CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES DESDE LA ENFERMERÍA.....</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>33</b>

## RESUMEN

A lo largo de la historia, la mayoría de los estudios científicos preclínicos y clínicos se han llevado a cabo en población masculina, o bien sin prestar atención a la distinción entre sexos, respectivamente, generando un sesgo de agregación.

En los últimos años, se ha comenzado a establecer distinciones fisiopatológicas entre sexos, secundarias principalmente a la influencia de las hormonas y a los cromosomas sexuales, además de desvelar su papel en la modulación de diferentes procesos fisiológicos como la respuesta inmunitaria.

El objetivo principal de este trabajo es revisar la evidencia científica actual para identificar cómo los estrógenos, la progesterona y los andrógenos influyen en la inmunidad innata y adaptativa, además de sus fluctuaciones a lo largo de la vida. También se describe su contribución a las variaciones en la incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias malignas, la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y la respuesta a las vacunas o a la inmunoterapia. Asimismo, se analiza la relevancia que estos efectos pueden tener en las terapias hormonales y su consideración en la medicina personalizada.

En cuanto a la intervención enfermera, es importante integrar estos conocimientos recientes para proporcionar un cuidado basado en la evidencia y establecer una planificación de cuidados individualizada.

**Palabras clave:** Hormonas sexuales, respuesta inmunitaria, terapias hormonales, medicina personalizada.

## ABSTRACT

Throughout history, most preclinical and clinical studies have been conducted primarily on male populations or without paying attention to sex distinctions, respectively, leading to an aggregation bias.

In recent years, pathophysiological differences between sexes have begun to be recognized, mainly attributable to the influence of sex hormones and sex chromosomes, as well as to unravel their role in modulating various physiological processes such as immune response.

The main objective of this work is to review current scientific evidence to identify how estrogens, progesterone, and androgens influence innate and adaptive immunity. It also examines their fluctuations throughout the life course and their contributions to variations in the incidence of autoimmune diseases and malignancies, susceptibility to infectious diseases, and responses to vaccines and immunotherapies. Furthermore, the relevance of these effects in hormonal therapies and their consideration in personalized medicine are discussed.

Regarding nursing intervention, it is important to incorporate this recent knowledge to provide evidence-based care and establish individualized care planning.

**Keywords:** Sex hormones, immune response, hormone therapy, personalized medicine.

# INTRODUCCIÓN

## Justificación-Contextualización

En el pasado, se identificaron las hormonas sexuales, los cromosomas sexuales y los factores ambientales como posibles mecanismos del dimorfismo sexual inmunológico. Sin embargo, el estudio de estas influencias estaba limitado debido a la tecnología entonces disponible. En las últimas dos décadas, los avances tecnológicos y el análisis de alto rendimiento han permitido identificar factores adicionales que afectan el dimorfismo sexual en el sistema inmunológico, y se pueden medir y estudiar las interacciones entre vías, dentro de las células inmunes y entre células inmunes y no inmunes.

En concreto, la influencia de las hormonas sexuales en la respuesta inmunitaria ha generado un creciente interés en los últimos años, en parte debido a que históricamente, los estudios médicos y científicos se han centrado principalmente en los hombres, contribuyendo así a mantener desigualdades en la atención sanitaria. Sin embargo, en los últimos años, se ha hecho evidente la necesidad de tener en cuenta el factor biológico del sexo en la investigación básica y en los ensayos clínicos, sin perder de vista el enorme crecimiento de las inmunoterapias en cuya eficacia podrían interferir las hormonas sexuales. Además, el resurgimiento de los movimientos por la equidad de género ha impulsado cambios sociales importantes, fomentando una integración más inclusiva en todos los ámbitos, incluida la salud (1). La novedosa definición de “medicina de género”, surgida a principios de los años 90, no es el estudio de enfermedades específicas de cada sexo, principalmente relacionadas con el sistema reproductivo, sino la evaluación de las diferencias genéticas, epidemiológicas, clínicas, terapéuticas, pronósticas y psicológicas en enfermedades que afectan tanto a hombres como a mujeres (2). El desarrollo de la inmunología y el uso de técnicas avanzadas han permitido analizar cómo las hormonas sexuales, como los estrógenos, la progesterona y la testosterona, presentan una gran importancia en la regulación de múltiples procesos fisiológicos, así como en la respuesta inmunitaria (3).

Este conocimiento, ha impulsado el auge de la medicina de precisión o personalizada, que investiga las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, con el objetivo de adaptar los tratamientos a las necesidades individuales. Por ejemplo, se ha observado que los estrógenos tienden a tener efectos inmunoestimulantes que potencian la respuesta inmunitaria innata y adaptativa siendo así las mujeres más propensas a enfermedades autoinmunes, mientras que los hombres, por el contrario, presentan una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones, generalmente debido a los efectos inmunosupresores de las hormonas como la testosterona (4).

Asimismo, estudiar y conocer el impacto de las hormonas sexuales, endógenas/fisiológicas o exógenas/terapéuticas, en la inmunidad es importante para la práctica enfermera, ya que así puede ofrecer un cuidado más personalizado y adaptado al paciente, haciendo un mayor énfasis en el área de prevención y manejo de enfermedades, así como en la educación sanitaria especialmente en poblaciones vulnerables.

El envejecimiento poblacional y etapas clave como la menopausia y la andropausia, han creado también un creciente interés, ya que la disminución de las hormonas sexuales en estas fases contribuye a la inflamación crónica y al desarrollo de enfermedades asociadas con la edad. Además, otro tema relevante en la investigación actual es el impacto de los tratamientos hormonales y su posible relación con infecciones, cáncer y enfermedades inflamatorias (5).

## Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es describir la influencia de las hormonas sexuales en la inmunidad, además de abordar otros objetivos específicos como:

- Describir el papel de las hormonas sexuales en la regulación del sistema inmunitario (SI).
- Analizar las diferencias de género en la susceptibilidad y progresión de enfermedades relacionadas con el SI.
- Examinar los cambios hormonales asociados a etapas de la vida y sus principales efectos en la salud.
- Explorar el impacto de los tratamientos hormonales en la respuesta inmunitaria.

Es importante señalar que, aunque la variable biológica del sexo es un tema con creciente interés sanitario en los últimos años al impactar en la pretendida medicina personalizada, este campo de investigación sigue siendo relativamente nuevo, por lo que siguen existiendo limitaciones en la comprensión completa en ciertos ámbitos. Aun así, es oportuno tratarlo en este momento dado que tiene relevancia científica e impacto en el nuevo contexto de atención sanitaria hacia el que nos dirigimos (5).

## Metodología empleada

Este es un trabajo de revisión, llevada a cabo mediante búsqueda bibliográfica de la literatura científica utilizando diferentes bases de datos y el uso de descriptores estandarizados. Las bases de datos consultadas incluyeron PubMed, Google académico y Medline. Para la búsqueda de artículos científicos y de revisión, se emplearon términos procedentes de Medical Subject Headings (MeSH), desarrollado por la National Library of Medicine (NLM) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) proporcionados por la Biblioteca Virtual de Salud. Otros términos de búsqueda utilizados fueron: Gonadal steroid hormones, hormone replacement therapy, estrogens, testosterone, progesterone, menopause, male menopause. Además se incluyeron operadores booleanos (AND, OR, NOT) en búsquedas combinadas como: ("Sex hormones" OR "sexual hormones") AND ("immune system" OR "immune response") AND ("gender differences" OR "autoimmune diseases").

## Descripción de las secciones

La información recopilada sobre el objetivo de estudio en este trabajo de revisión bibliográfica ha sido estructurada en las siguientes secciones:

- **Capítulo 1.** Sistema inmunitario y hormonas sexuales. Describe la respuesta inmune innata y adaptativa, junto con el papel fisiológico general que juegan en ellas las hormonas sexuales.
- **Capítulo 2.** Diferencias inmunitarias entre hombres y mujeres. Se comentan las principales variaciones en la respuesta inmunitaria según el sexo, y algunas enfermedades asociadas a ellas.
- **Capítulo 3.** Modulación hormonal de la inmunidad a lo largo de la vida. Se recogen los principales cambios hormonales en diferentes etapas de la vida (menopausia, andropausia, embarazo) y sus efectos en la inmunidad.
- **Capítulo 4.** Impacto inmunológico del tratamiento hormonal en la transición de género. Aborda el conocimiento actual sobre los posibles efectos de las terapias hormonales en la fisiología del SI y su potencial impacto en la salud.
- **Conclusiones y consideraciones desde la enfermería.** Se recogen los principales aspectos a tener en cuenta desde la Enfermería a la hora de valorar la salud y proporcionar cuidados a pacientes de distinto género, en diferentes etapas de la madurez sexual, o que se estén sometiendo a tratamiento con hormonas sexuales en diferentes contextos clínicos.

## Capítulo 1. SISTEMA INMUNITARIO Y HORMONAS SEXUALES

### 1.1 El sistema inmunitario (SI)

#### 1.1.1 Funciones del SI

El sistema inmunitario es una red compleja de células, tejidos y moléculas que protege el organismo contra patógenos y mantiene la homeostasis eliminando células dañadas o anormales. Este sistema se divide en dos subsistemas interrelacionados: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (6).

El sistema inmunológico actúa como detector y respondedor controlado ante potenciales agresiones que afectan al organismo (infecciones, agentes tóxicos, traumatismos, tumores, ...). Así, durante la homeostasis, las células inmunitarias responden a esos estímulos tanto exógenos como endógenos estableciendo un equilibrio entre la inflamación (respuesta inicial aguda) y la reparación tisular (terminación de la respuesta y recuperación de la fisiología), con el fin de eliminar las células dañadas y promover la proliferación celular. Este proceso se divide en varias fases (7):

- Fase inflamatoria: tras una lesión se liberan citoquinas y mediadores inflamatorios como reguladores de la inflamación, intervienen también los neutrófilos con el objetivo de fagocitar restos celulares o posibles patógenos y la activación de los macrófagos.
- Fase proliferativa: Intervienen los macrófagos M2 quienes secretan factores de crecimiento y estimulan la proliferación tisular, los fibroblastos y las células madre.
- Fase remodelación: se reorganizan las fibras de colágeno producidas por los fibroblastos, tiene lugar la angiogénesis y finalmente la apoptosis de las células inmunes sobrantes.

Sin embargo, si este balance se altera pueden surgir enfermedades a consecuencia de una acción por defecto o bien por exceso del sistema inmunitario. En el primer caso, las inmunodeficiencias pueden comprometer la capacidad del organismo para protegerse, provocando infecciones graves y aumentando el riesgo de tumores. Por otro lado, una hiperactividad del SI, podría generar respuestas inmunológicas excesivas que lleven a desarrollar alergias, trastornos metabólicos, neurológicos o enfermedades autoinmunes (5,7).

#### 1.1.2 Componentes del SI

El sistema inmunológico se divide funcionalmente en dos subsistemas interconectados: el sistema inmunitario innato y el adaptativo (figura 1) (6).

La **inmunidad innata** es la primera línea de defensa del cuerpo contra infecciones y agresiones, siendo su función principal detectar y eliminar los microorganismos invasores, respondiendo de manera rápida y generalizada sin la necesidad de un contacto previo con el patógeno y evitando así su diseminación y proliferación en el interior del huésped. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

A diferencia de la inmunidad adaptativa, no genera una memoria específica a largo plazo, aunque tal como ha demostrado la vacunación, la inmunidad innata puede reforzar sus respuestas sucesivas tras estimulación (inmunidad entrenada). Se compone de varios mecanismos como:

- *Barreras físicas-químicas-biológicas*

Constituyen la primera línea de defensa externa. Su función principal es evitar que los patógenos atraviesen las superficies corporales y lleguen a tejidos internos. Los principales tejidos barrera son la piel, las mucosas y los microorganismos simbiotes de la microbiota.



La piel es una barrera física continua que produce secreciones como el sebo, que posee propiedades antimicrobianas. Además, tiene estructuras como el pelo y las uñas que impiden la adhesión y penetración de microbios y parásitos.

Las mucosas, revisten las cavidades internas comunicadas con el exterior y pueden contener, atrapar y eliminar los microorganismos gracias a que producen gran cantidad de moco dispuesto en capas densas, con sustancias microbicidas (péptidos antimicrobianos y enzimas).

Las propias secreciones glandulares del organismo como la saliva, el sudor, las lágrimas y el pH ácido gástrico contribuyen a impedir el asentamiento y la proliferación de patógenos.

Otro elemento de defensa importante, alojado en los tejidos barrera es la microbiota simbiote. Es crucial para diversas funciones metabólicas y defensivas del huésped, ya que no solo aporta nutrientes y compite por ellos con los microbios patógenos, sino que también produce metabolitos que estimulan y modulan la acción de las células inmunitarias.

- *Células del sistema inmunitario innato*

Cuando los microorganismos logran atravesar las mencionadas barreras, pueden ser detectados por las células del sistema inmunitario innato que se encuentran circulando en la sangre o residiendo bajo las barreras, como los leucocitos polimorfonucleares (PMN neutrófilos, basófilos, eosinófilos), los macrófagos, las células Natural Killer (en inglés, NK), las Células Linfoides Innatas (en inglés, ILCs) o los mastocitos. Estos leucocitos innatos reconocen a los microbios mediante Receptores de Reconocimiento de Patrones moleculares (PRR) comunes a clases completas de patógenos, entonces se activan, y despliegan una respuesta rápida para eliminarlos empleando mecanismos de fagocitosis o lisis, incluida la destrucción de las células infectadas que los albergan.

- *Respuestas inflamatorias y mediadores químicos*

Si el patógeno alcanza los tejidos internos, se activa un proceso inflamatorio que permite un aumento en el flujo sanguíneo hacia la zona afectada, dando paso así a la llegada de más células inmunitarias.

Existen varios mediadores de esta inflamación como pueden ser la histamina producida por los mastocitos y las anafilotoxinas generadas por la activación de los factores del sistema del Complemento, los cuales aumentan la permeabilidad y el poder adherente de los vasos sanguíneos; los interferones, producidos por células infectadas y por las Células Dendríticas (en inglés, DCs), interfieren en la replicación del microorganismo en la célula infectada y proporcionan un estado vírico en células vecinas sanas.

Si los patógenos no son muy virulentos, la inmunidad innata será capaz de eliminarlos completamente y se resolverá la respuesta. Sin embargo, hay patógenos que requieren una respuesta más especializada para erradicarlos, llevada a cabo por la inmunidad adaptativa.

La **inmunidad adaptativa** es la segunda línea de defensa, que se activa si el patógeno persiste en el tiempo. Se caracteriza por su especificidad en reconocer un antígeno (Ag) concreto de un microbio y por tener memoria inmunológica específica tras una primera exposición. Es llevada a cabo por los linfocitos T y B existiendo miles de millones de clones diferentes, cada uno con un receptor de Ag, por lo que presenta una gran diversidad en el reconocimiento, ya que en conjunto es capaz de reconocer una gran variedad de antígenos. Además, está a cargo de preservar la tolerancia inmunológica frente a antígenos inocuos y propios, evitando ataques autoinmunes.

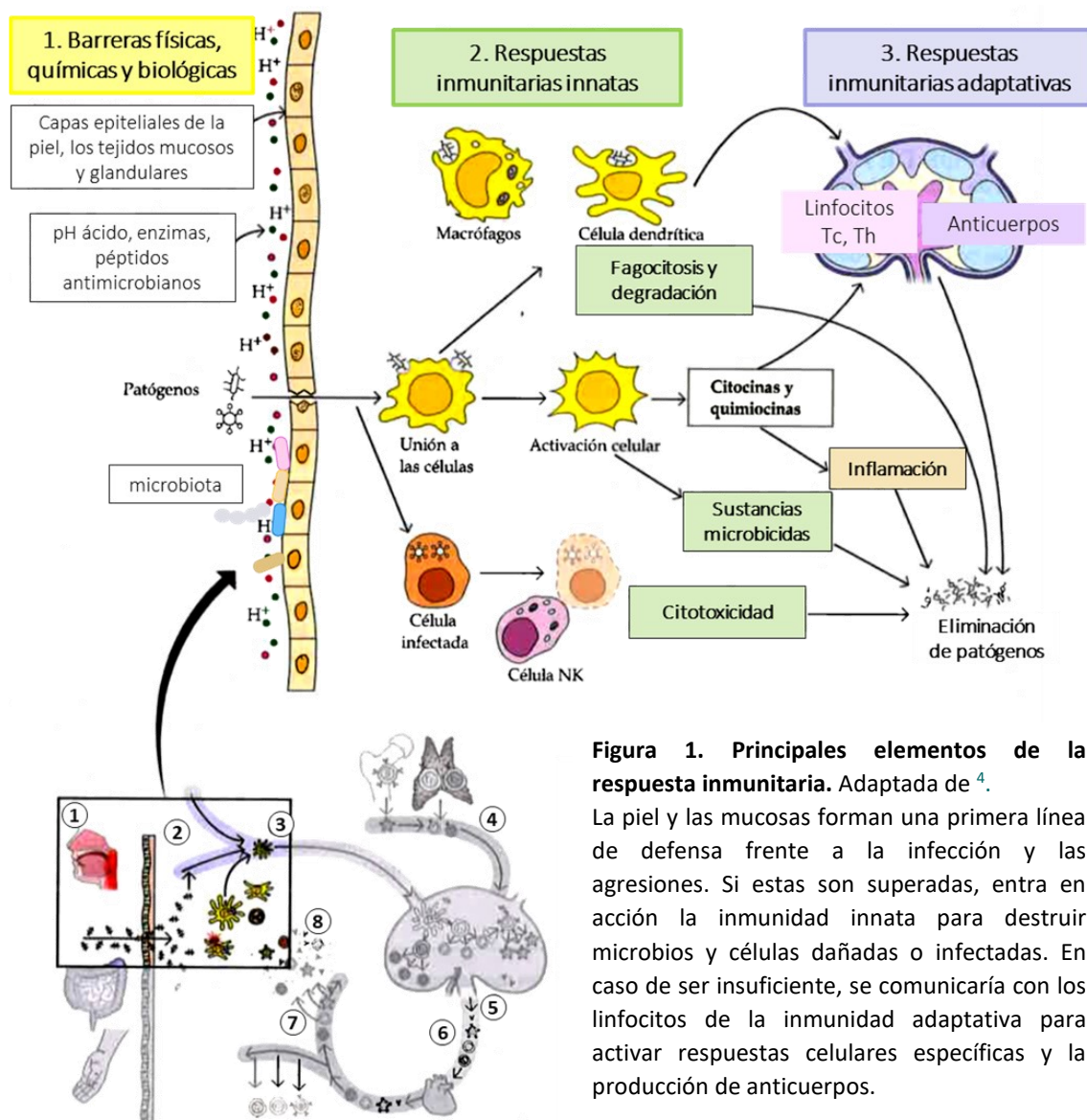
Los linfocitos recirculan entre la sangre y la linfa, para rastrear los órganos linfoides secundarios (en inglés, OLS) como ganglios linfáticos, bazo y Tejido Linfoide Asociado a Mucosas, que reciben la linfa de drenaje de los tejidos.

Los *linfocitos T* se forman en el timo y son responsables de la inmunidad celular. Son activados en los OLS por células presentadoras de Ag, principalmente DCs, que migran desde el sitio de infección para presentar antígenos derivados del microbio a los linfocitos T que tengan el receptor específico. Los clones T específicos se activarán y, migrarán al sitio de infección donde desplegarán la respuesta defensiva.

Existen diferentes tipos funcionales de linfocitos T:

- Linfocitos T colaboradores, Th (T-CD4): se encargan de coordinar la respuesta inmune mediante la secreción de citocinas que activan otras células inmunitarias; así, participan en la estimulación de los linfocitos B para producir anticuerpos.
- Linfocitos citotóxicos, Tc (T-CD8): reconocen y eliminan de forma específica a las células infectadas.
- Linfocitos T reguladores, Treg: modulan la respuesta y contribuyen a la tolerancia, impidiendo que los linfocitos se activen frente a antígenos inocuos o propios (autoAgs), e inhiben su activación cuando se debe terminar la respuesta una vez que ha logrado ser eficaz.

Los *linfocitos B* se desarrollan en la médula ósea y son responsables de la inmunidad humoral, pues cuando se activan tras reconocer Ags, se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos específicos IgG, IgA, IgM, IgE, IgD (6).



**Figura 1. Principales elementos de la respuesta inmunitaria.** Adaptada de <sup>4</sup>.

La piel y las mucosas forman una primera línea de defensa frente a la infección y las agresiones. Si estas son superadas, entra en acción la inmunidad innata para destruir microbios y células dañadas o infectadas. En caso de ser insuficiente, se comunicaría con los linfocitos de la inmunidad adaptativa para activar respuestas celulares específicas y la producción de anticuerpos.

## 1.2 Hormonas sexuales

### 1.2.1 Tipos y funciones principales

Las hormonas sexuales son un tipo de hormonas esteroideas fundamentales para la diferenciación sexual, el desarrollo puberal, la reproducción y diversas funciones fisiológicas del organismo. Son mensajeros químicos secretados por diversas glándulas y viajan a través del torrente sanguíneo, influyendo en las células distantes de diversos órganos, tejidos y sistemas de todo el cuerpo, como el aparato reproductor, el sistema cardiovascular, el óseo, el sistema nervioso central, el aparato gastrointestinal, el genitourinario, el inmunitario, piel, riñones y aparato respiratorio.

Las hormonas sexuales alteran la función de células distantes al unirse a proteínas receptoras particulares en la célula diana. Cuando la hormona interactúa con el receptor, se activa una cascada de transducción de señales. En el caso de las hormonas esteroideas (liposolubles), atraviesan la membrana plasmática y nuclear, uniéndose a receptores del núcleo, lo que promueve la transcripción genética y aumenta la expresión de las proteínas diana (efectos genómicos), dando lugar a respuestas celulares lentas. Además, las hormonas sexuales también pueden tener efectos no genómicos rápidos, al interactuar con receptores de superficie celular. Las hormonas solubles en lípidos, como los esteroides, suelen atravesar las membranas plasmáticas citoplasmáticas y nucleares de las células diana, para actuar dentro del núcleo al unirse a receptores.

Las funciones de los esteroides sexuales no se limitan a su función reproductiva, sino que también se ha demostrado que sus funciones se extienden a muchos efectos en otros sistemas del cuerpo, incluidos los sistemas cardiovascular, neural, musculoesquelético, tejido adiposo, dermatológico, inmunológico y hematopoyético. Así, entre otros efectos, disminuyen la masa muscular, aumentan el metabolismo lipídico (elevan el HDL y disminuyen el LDL), favorecen el mantenimiento de la fisiología vascular, disminuyen la motilidad intestinal, aumentan el cortisol e intervienen en múltiples funciones cerebrales (con efectos neuroprotectores, cognitivos y en el comportamiento). A continuación, se describen los efectos de las principales hormonas sexuales (8). Estas hormonas se sintetizan a partir del colesterol mediante esteroidogénesis principalmente en las gónadas (testículos y ovarios), aunque también se sintetizan en menor medida en la corteza suprarrenal y otros tejidos tales como el adiposo, el nervioso o en la placenta ante determinados estímulos.

Existen tres tipos principales de hormonas sexuales:

- **Estrógenos** (p.ej. el estradiol, el estriol y la estrona): son las principales hormonas femeninas; se producen principalmente en ovarios, aunque también se generan en menor medida en los testículos y la corteza adrenal. Entre sus funciones encontramos (9):
  - Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos, como el crecimiento mamario, distribución de grasa corporal y el desarrollo del endometrio.
  - Regulación menstrual.
  - Mantenimiento de la densidad ósea y protección contra la osteoporosis.
  - Influencia en el metabolismo de los lípidos.
- **Progestágenos** (p.ej. la progesterona): se producen principalmente en el cuerpo lúteo de los ovarios y en la placenta durante el embarazo. Esta hormona es esencial en la regulación del ciclo menstrual y la preparación del útero para el embrión. Participa en funciones como (9):
  - Engrosamiento del endometrio para la implantación del embrión.

- Relajación del músculo uterino para evitar contracciones prematuras en el embarazo.
  - Regulación de la temperatura corporal tras la ovulación.
  - Modulación del sistema inmunológico materno para prevenir el rechazo del embrión.
- **Andrógenos** (testosterona y dihidrotestosterona): se producen principalmente en los testículos y en menor cantidad en ovarios y corteza adrenal en mujeres.

Entre sus funciones destacan (10):

- Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos (vello facial, aumento masa muscular, agravamiento de voz).
- Regulación de la espermatogénesis y mantenimiento de la libido.
- Estimulación del crecimiento óseo y de la densidad mineral ósea.
- Aumento de la producción de glóbulos rojos (eritropoyesis).
- Influencia en rasgos del comportamiento como la agresividad y la competitividad.

### 1.2.2 Producción y regulación de las hormonas sexuales

La producción y regulación de las hormonas sexuales se lleva a cabo principalmente a través del **eje hipotálamo- hipófisis – gonadal (HHG)** (11). Como se ha mencionado anteriormente, los principales sitios de producción son los testículos en el caso de los hombres y los ovarios en las mujeres.

También se pueden producir pequeñas cantidades de andrógenos y estrógenos en las glándulas suprarrenales y otros tejidos, como el tejido adiposo, la placenta y el sistema nervioso (9,10).

El eje HHG funciona mediante un sistema de retroalimentación que controla los niveles de hormonas sexuales en sangre. El hipotálamo secreta la **hormona liberadora de la gonadotropina (GnRN)**, que estimula la hipófisis. Esta libera entonces dos gonadotropinas:

- **Hormona luteinizante (LH)**, que estimula la producción de testosterona en testículos y la ovulación y síntesis de progesterona en ovarios.
- **Hormona foliculoestimulante (FSH)**, que estimula la espermatogénesis en hombres y la maduración de los folículos ováricos en mujeres.

Finalmente, en respuesta a estas dos hormonas, se producen las hormonas sexuales en las gónadas, para regular los diversos procesos fisiológicos mencionados arriba.

Existe un mecanismo de retroalimentación negativa por el que las hormonas sexuales controla sus propios niveles. Así, ante un aumento, estas inhiben la liberación de la GnRN, de la LH y de FSH. Así mismo ante niveles bajos, se produce una estimulación del hipotálamo.

En esta regulación influyen factores como la edad ya que, como se tratará en el capítulo 3, la producción de hormonas va cambiando en relación con nuestro ciclo vital. También pueden afectar los factores ambientales y de salud como el estrés, el ejercicio y las enfermedades, además del ciclo menstrual, el embarazo o la menopausia.

## 1.3 Interacción entre Hormonas Sexuales y Sistema Inmunitario

### 1.3.1 Regulación de la respuesta inmunitaria por las hormonas sexuales.

Las hormonas sexuales, andrógenos, progestágenos y estrógenos, presentan un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmunitaria (figura 2). Esta modulación se lleva a cabo a través de los receptores de hormonas en las células inmunitarias tanto de la inmunidad

innata como de la adaptativa, siendo fundamental para equilibrar la protección contra patógenos y evitar respuestas autoinmunes excesivas (3,12-16)

Los **estrógenos** como el estradiol, estrona y estriol, regulan esta respuesta mediante:

- Estimulación del sistema inmunitario:
  - Aumentan la proliferación y activación de linfocitos B, favoreciendo la producción de anticuerpos.
  - Potencian la respuesta de los linfocitos T colaboradores (Th), promoviendo la respuesta antiinflamatoria.
  - Favorecen la liberación de interferones y citoquinas.
  - Aumentan la actividad de macrófagos y células dendríticas.
- Efecto protector:
  - Aumentan la producción de anticuerpos tras vacunación y mejoran la respuesta inmunitaria ante patógenos.
- Regulación en el embarazo:
  - Favorecen un ambiente inmunológico tolerante en el útero para no rechazar el feto, así como una disminución de la inflamación durante la gestación.

Sin embargo, debido a su tendencia inmunoestimuladora, los estrógenos pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. Es por esto que las enfermedades autoinmunes son más comunes en mujeres.

Los **andrógenos** como la testosterona y la dihidrotestosterona, presentan un efecto de inmunosupresión que consiste en:

- Supresión del sistema inmunitario:
  - Inhiben la proliferación de los linfocitos B, reduciendo así la producción de anticuerpos.
  - Disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias, limitando la inflamación.
- Menor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes.

Debido a estos efectos, los andrógenos se asocian a un mayor riesgo de padecer infecciones virales y bacterianas. También, pueden favorecer la inflamación crónica, contribuyendo a enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Sin embargo, aunque reducen la inflamación aguda al suprimir la actividad inmunitaria, pueden favorecer la inflamación crónica por su impacto en el metabolismo, ya que favorecen la acumulación de grasa visceral y la resistencia a la insulina, activando de manera persistente la inmunidad innata y aumentando así el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos (como la diabetes tipo 2).

La **progesterona** presenta un papel regulador, principalmente durante el embarazo:

- Disminuye la respuesta Th1 proinflamatoria y aumentando la respuesta antiinflamatoria Th2, para evitar el rechazo fetal. Esto provoca un mayor riesgo a las infecciones durante esta etapa.
- Disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias y reduce la activación de linfocitos T.
- Regula el ciclo menstrual.

Por otra parte, como se ha mencionado más arriba, la microbiota simbiote tiene un papel crucial en la inmunidad y alteraciones en ella pueden conducir a una desregulación de la respuesta inmunitaria, potenciando respuestas inflamatorias en tejidos como el adiposo, el sistema cardiovascular, o el sistema nervioso central.

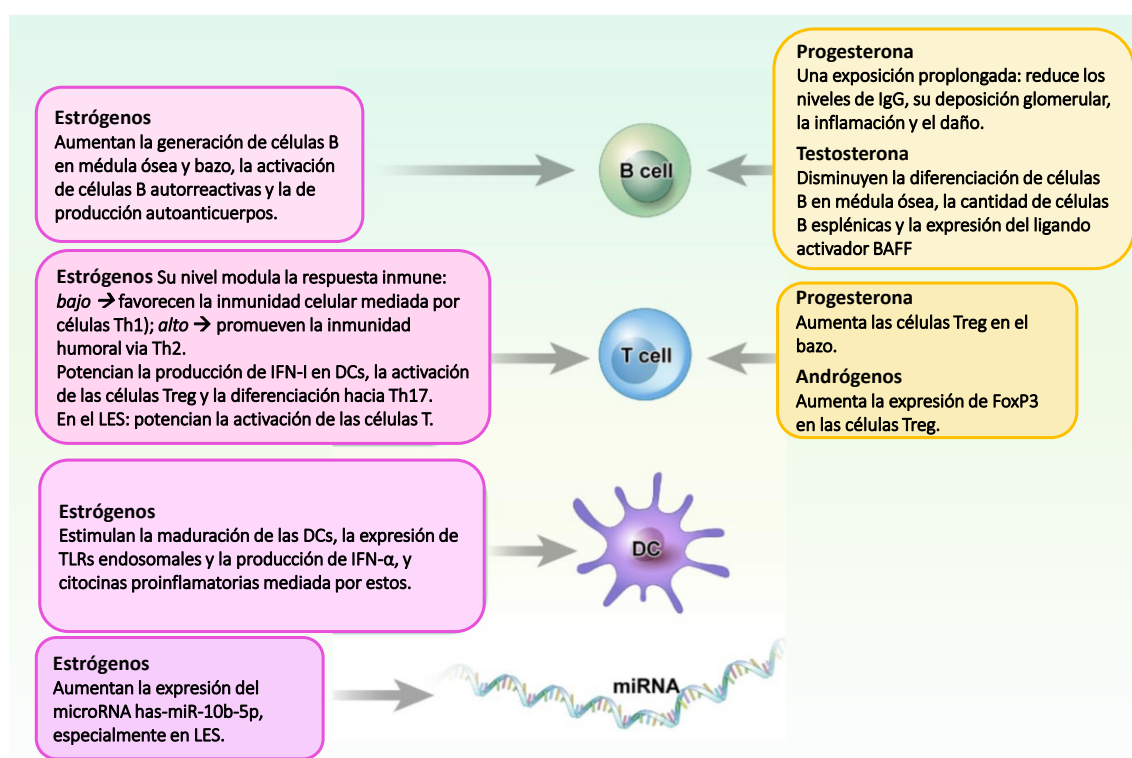
Investigaciones recientes han observado un sesgo sexual en la composición del microbioma intestinal en ratones y han demostrado que las diferencias de sexo influyen en la composición del microbioma intestinal, aunque la influencia suele quedar oscurecida por variaciones genéticas.

A través de estudios celulares, estudios en animales y algunos estudios observacionales en humanos, los investigadores han confirmado que el entorno hormonal puede moldear el microbioma intestinal.

Por otro lado, algunas teorías sugieren que la microbiota intestinal regula a su vez los niveles de hormonas sexuales, a través de interacciones entre sus metabolitos, el sistema inmunológico, la inflamación crónica y algunos ejes nervio-endocrinos, como el eje intestino-cerebro. Además, también se han observado interacciones bidireccionales entre el microbioma y el sistema hormonal, y se están explorando los mecanismos de estas interacciones.

En consecuencia, el microbioma intestinal juega un papel en las enfermedades relacionadas con las hormonas sexuales, como el cáncer de ovario, la osteoporosis posmenopáusica, el síndrome de ovario poliquístico y la diabetes tipo 1 autoinmune (17,18).

En el siguiente capítulo se describen con mayor detalle las principales diferencias en la inmunidad entre hombres y mujeres, asociadas a las hormonas sexuales.



**Figura 2. Efectos de las hormonas sexuales sobre diferentes elementos de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.** Se incluyen las observaciones procedentes de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). DC, célula dendrítica; Treg: célula T reguladora; miRNA: microRNA; BAFF: factor activador de células B. Traducida de <sup>18</sup>.

## Capítulo 2. DIFERENCIAS INMUNITARIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES

En este capítulo se abordan las principales diferencias encontradas con respecto a varios aspectos de la inmunidad en la salud y la enfermedad. Se emplea el término “femenino” o “mujer” para describir a las personas con dos cromosomas X y sin cromosoma Y, a pesar de



que es sabido que la composición cromosómica y el género no siempre son coincidentes en un individuo.

## 2.1 Factores biológicos en la diferenciación inmunitaria

Como se ha mencionado anteriormente, la respuesta inmunológica muestra variaciones entre hombres y mujeres, y estas diferencias son el resultado de factores biológicos como las hormonas sexuales, los cromosomas sexuales (XX/XY) y las discrepancias en la expresión génica. Ello afecta no solo a la vulnerabilidad frente a enfermedades, sino también a la efectividad de los tratamientos médicos y la respuesta a las vacunas.

Tal como se ha descrito en el Capítulo 1, las hormonas sexuales regulan múltiples aspectos del sistema inmunológico (3,19).

Los estrógenos ejercen un efecto inmunoestimulante, promoviendo la proliferación de linfocitos B, la generación de anticuerpos y un aumento en la actividad de macrófagos y células dendríticas. Esto se traduce en una respuesta inmunitaria más robusta en las mujeres, siendo el mismo tiempo más susceptibles a enfermedades autoinmunes.

Por el contrario, los andrógenos tienen un efecto de inmunosupresión, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias y proliferación de linfocitos B. Es por esto, que los hombres son más vulnerables a las infecciones bacterianas y virales, como es el ejemplo la COVID-19.

Por otro lado, la progesterona en mujeres gestantes promueve un estado antiinflamatorio para evitar el rechazo fetal, aumentando así la susceptibilidad a infecciones.

En lo relativo a los cromosomas sexuales, especialmente el cromosoma X, tiene un papel fundamental en las variaciones entre sexos, incluida la respuesta inmunitaria. Durante el desarrollo embrionario, en las células de las mujeres, al poseer dos cromosomas X, deben darse mecanismos de inactivación del cromosoma X en uno de ellos (el paterno o el materno, aleatoriamente), para que la dosis de genes sea equilibrada e igual a la de los hombres. Esto ocurre gracias a la formación de complejos de largas cadenas de RNA que se asocian con grupo de varias docenas de proteínas y se enrollan alrededor del cromosoma, impidiendo la expresión de los genes atrapados. Sin embargo, se pueden expresar ciertos genes en ambas copias por una evasión en la inactivación de uno de estos cromosomas X. Esto, puede tener como resultado, una mayor expresión de genes, algunos de ellos relacionados con la inmunidad (3).

## 2.2 Variaciones en la respuesta inmunitaria según sexo

Se han publicado múltiples variaciones en la respuesta inmunitaria según el sexo, que pueden llevar a diferencias en la incidencia de enfermedades infecciosas y autoinmunitarias (figura 3), pero que más recientemente también se han asociado con diferencias en el riesgo de padecer enfermedades inflamatorias y metabólicas. A continuación, se recogen las principales y más concluyentes obtenidas en los estudios publicados hasta el momento.

### 2.2.1 Diferencias en la inmunidad innata

Los hombres y mujeres, presentan diferencias significativas en la producción de citoquinas proinflamatorias. Por ejemplo, las células dendríticas plasmacitoides (pDCs) en mujeres producen más interferón tipo I (IFN-  $\alpha$ ), una citoquina clave en la defensa antiviral. Esto sugiere que las mujeres pueden tener una mejor respuesta inicial a infecciones virales. En cuanto a los hombres, pueden desarrollar respuestas inflamatorias más descontroladas en ciertas infecciones graves, como es el caso del COVID-19, al generar un aumento en las citoquinas proinflamatorias en fases más avanzadas de la enfermedad (tormenta de citoquinas).

También, los neutrófilos en mujeres tienden a producir más TNF- $\alpha$ , promoviendo la inflamación en el sitio de infección y teniendo como resultado una respuesta inmune más fuerte y una mayor actividad antimicrobiana. Aunque la actividad de los neutrófilos en mujeres sea mayor, los hombres suelen tener un mayor número en reposo, pudiendo hacer que la respuesta inflamatoria inicial sea más rápida frente a las infecciones (3).

### 2.2.2 Diferencias en la inmunidad adaptativa

En lo relativo a la inmunidad adaptativa, las mujeres presentan una mayor diversidad y heterogeneidad de células T y B, debido a que cuentan con una mayor cantidad de receptores de antígeno células T (TCR), pudiendo así reconocer una mayor variedad de patógenos y responder de manera más específica. Además, los linfocitos B de las mujeres presentan una mayor tasa de cambio de clase de inmunoglobulina, lo que permite que la respuesta inmune sea más eficiente y duradera.

Sin embargo, algunos estudios han sugerido que los hombres pueden presentar respuestas más intensas de células T-CD8 en ciertos contextos, como las infecciones virales.

En cuanto a la producción de anticuerpos, los hombres tienden a generar niveles más bajos.

### 2.2.3 Diferencias en la regulación inmunitaria y la tolerancia inmunológica

La tolerancia central es el primer nivel de control de eficacia y tolerancia. Ocurre en los órganos linfoides primarios, durante el desarrollo de los linfocitos y permite generar clones no respondedores frente a componentes propios (autotolerancia). El gen AIRE (*AutoImmune Regulator*) es clave en este proceso, pues controla la expresión de multitud de autoantígenos que permiten llevar a cabo la eliminación de los clones de linfocitos autorreactivos que los reconozcan (proceso inmunológico de selección negativa durante la maduración de los linfocitos). Las diferencias en la expresión de genes en el cromosoma X junto con la inactivación aleatoria pueden alterar esta regulación aumentando la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes.

## 2.3 Enfermedades con diferencias inmunológicas entre hombres y mujeres

### 2.3.1 Enfermedades autoinmunes

Las mujeres presentan una mayor prevalencia en lo relativo a las enfermedades autoinmunes, entorno al 78-80% de los casos, siendo las más comunes el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren (20). Como se ha mencionado anteriormente, factores importantes que contribuyen a esta diferencia son:

- o Los **cromosomas sexuales**: el cromosoma X contiene alrededor de 50 genes clave para varios procesos de la inmunidad, incluidos algunos importantes para la identidad de las células inmunitarias (FOXP3), la activación celular y la señalización intracelular (CD40LG, TLR7, IRAK1, IL13RA1/2, NEMO, TASL, IL-9R), el tráfico de leucocitos (CD99, CXCR3), la diferenciación y proliferación de las células inmunitarias (IL-2RG, BTK) y el metabolismo celular (OGT, CYBB). Como se ha mencionado más arriba, en las mujeres se deben dar mecanismos de inactivación de una de las copias génicas en el cromosoma X. Alteraciones en estos mecanismos pueden llevar a la desregulación de la dosis expresada de proteínas codificadas por estos genes, afectando al control de la respuesta inmunitaria (ver [Tabla 1](#)). Se ha observado que un mayor número de cromosomas X en mujeres sanas o en personas con síndrome de Klinefelter (XXY) o síndrome de polisomía X (XXX), se asocia con un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes con predilección por las mujeres: lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerosis sistémica (esclerodermia, SSc), polimiositis y dermatomiositis (19). Por otro lado, en mujeres con algunas de estas patologías se ha encontrado un alto nivel de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que forman parte del complejo de inactivación del cromosoma X.



**Tabla 1. Genes de la respuesta inmunitaria en el cromosoma X asociados con autoinmunidad.**  
Adaptada de <sup>19</sup>.

Gen en el cromosoma X	Función inmunológica	Alteración en pacientes
<b>Inmunidad innata</b>		
<b>TASL</b> (Adaptador de TLR que interactúa con SLC15A4 endolisosomal)	Regulación del reclutamiento y la activación de IRF5 mediada por TLR7, TLR8 y TLR9	TASL es una variante de riesgo para el LES. Correlación positiva entre la abundancia de proteína TASL y la puntuación SLEDAI en pacientes con LES mayores de 35 años
<b>TLR7</b> (Receptor tipo Toll-7)	Receptor endosómico de reconocimiento ARN monocatenario rico en guanosina y uridina, que induce la activación de IFN tipo I dependiente de MyD88	Aumentada de la expresión de TLR7 en pacientes con LES. Pacientes con LES con una mutación de ganancia de función en TLR7, presentan niveles elevados de ANA y características de enfermedad autoinmune (trombocitopenia autoinmune refractaria, neuromielitis óptica y artralgias inflamatorias).
<b>Inmunidad adaptativa</b>		
<b>CD40LG</b> (ligando de CD40)	Unión al receptor CD40 en las células B, que induce la activación, diferenciación y producción de anticuerpos.	Sobreexpresado en linfocitos T y B de pacientes con LES activo, en comparación a pacientes en remisión y a controles sanos.
<b>BTK</b> (tirosina cinasa de Bruton)	Componente de la señalización del receptor de antígeno de las células B, para promover la proliferación, activación y supervivencia celular	Sobreexpresado en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con nefritis lúpica activa
<b>FOXP3</b> (Forkhead P3, factor de transcripción Caja P3 de cabeza en horquilla)	Programa génico para la generación y la función de las células Treg	Pacientes con LES más grave presentan un mayor número de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>+</sup> , posiblemente debido a una mayor activación de los linfocitos T. Los linfocitos Treg de pacientes con LES o ESC expresan niveles más bajos de ARNm y proteína FOXP3, lo que puede comprometer su función supresora. Los pacientes con esclerodermia presentan un número reducido de linfocitos Treg
<b>CXCR3</b> (Receptor de quimiocina 3 con motivo C-X-C)	Receptor de quimiocinas expresado en las células T efectoras para dirigirse a los focos de infección.	Sobreexpresado en linfocitos T-CD4 en orina y riñones de pacientes con nefritis lúpica activa. Aumento en los linfocitos T-CD4 de mujeres con LES. Mayor infiltración de linfocitos T CXCR3 <sup>+</sup> en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren
<b>OGT</b> (N-acetilglucosaminil-transferasa ligada a oxígeno)	Glucosilación de proteínas necesaria para la activación de los linfocitos T y B	Mayor expresión en células T-CD4 de mujeres con LES comparado con pacientes masculinos.

o Las **hormonas sexuales**: como se describió en el capítulo 1, ejercen gran influencia en la diferenciación y función de las células inmunitarias. Así, los estrógenos promueven la activación de las células B y la producción de anticuerpos, aumentando el riesgo de enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos.

En cambio, la testosterona, con su efecto modulador del sistema inmunitario, ayuda a reducir la activación excesiva, disminuyendo la probabilidad de desarrollar estas enfermedades.

En cuanto a las diferencias en la manifestación clínica de las enfermedades autoinmunes, los estudios muestran que (21):

- Los hombres con lupus tienden a tener una mayor afectación renal y cutánea, mientras que en las mujeres predominan más los autoanticuerpos, contribuyendo a manifestaciones como artralgias, fatiga y afectación hematológica.
- En las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), los hombres tienen una mayor tasa de mortalidad al año del diagnóstico, en comparación con las mujeres.
- En el Síndrome de Sjögren, los hombres tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que las mujeres tienen mayor incidencia de fibromialgia y otras enfermedades autoinmunes asociadas.

### 2.3.2 Enfermedades infecciosas

En lo relativo a enfermedades infecciosas como la COVID-19 y el VIH, las mujeres suelen presentar una respuesta antiviral más eficiente en fases tempranas, aunque también un mayor riesgo de inflamación crónica. Los hombres, suelen tener una mayor carga viral y respuestas inflamatorias más descontroladas (22,23).

#### ▪ VIH:

A nivel mundial, más de la mitad de personas que viven con VIH son mujeres (53%), aunque este dato aumenta considerablemente en zonas como el África subsahariana.

Las diferencias entre hombres y mujeres en la infección por VIH incluyen el riesgo de contraer el VIH, la carga viral alcanzada pocas semanas o meses tras la infección, la activación inmunitaria en respuesta a la viremia, así como el mantenimiento del reservorio del VIH. Estas diferencias exigen estudios adecuados tanto en hombres como en mujeres para optimizar los tratamientos. Sin embargo, los cambios en la exposición a las hormonas sexuales esteroideas a lo largo de la vida introducen una complejidad adicional.

Las mujeres tienen mayor riesgo de adquirir esta infección por transmisión heterosexual, debido a la estructura de la mucosa vaginal y la mayor susceptibilidad a la inflamación, que atrae a células como los linfocitos T-CD4 que son el principal objetivo del VIH. Los hombres tienen menos probabilidades de adquirir VIH por vía heterosexual, por una menor superficie de exposición y la presencia de menos células diana del VIH.

En cuanto a las diferencias en la progresión de la enfermedad, las mujeres pueden tener una carga viral más baja en las primeras fases sin tratamiento, pero tienen una activación inmune más alta, lo que contribuye a una mayor inflamación y pudiendo generar complicaciones a largo plazo. Los hombres tienden a una progresión más rápida al SIDA, debido a una respuesta inmune inicial menos activa y una educación más rápida de los linfocitos T-CD4.

#### ▪ COVID-19

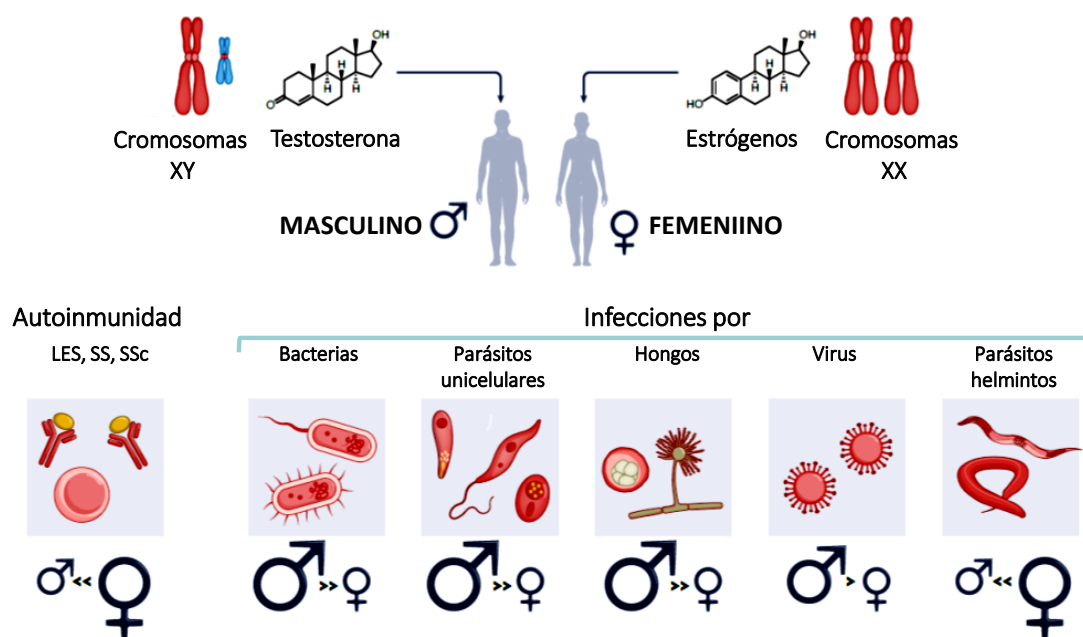
Aunque la tasa de infección es similar en ambos sexos, los hombres presentan una mayor gravedad y mortalidad ante un contagio.

Las mujeres generan una respuesta inmune más rápida y efectiva en fases tempranas, con mayor producción de interferón tipo I (IFN- $\alpha$ ), lo que ayuda a controlar la infección. Los

hombres, suelen tener una mayor inflamación tardía, pudiendo llevar a complicaciones como la tormenta de citoquinas, y aumentando así el riesgo de fallo orgánico.

Esto se podría explicar por factores hormonales. Los estrógenos protegen contra infecciones virales ya que aumentan la actividad de células inmunes como los macrófagos y células T; por el contrario, los andrógenos pueden ser inmunosupresores, reduciendo la capacidad de respuesta frente a las infecciones.

Además, existen diferencias en la expresión de ACE2, el receptor del SARS-CoV-2, ya que se encuentra más expresado en hombres, generalmente en pulmón y corazón.



**Figura 3. Diferencias sexuales en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes sistémicas e infecciones por diversos patógenos.** Se indica el sexo en términos biológicos. LES (Lupus Eritematoso Sistémico), SS (Síndrome de Sjögren), SSc (Esclerosis Sistémica). Adaptada de <sup>19</sup>.

### 2.3.3 Enfermedades inflamatorias y metabólicas

Las diferencias entre hombres y mujeres en las enfermedades inflamatorias y metabólicas como, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, están influenciadas por las hormonas sexuales, entre otros aspectos.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, los hombres presentan un mayor riesgo de padecerlas a una edad más temprana en comparación con las mujeres. No obstante, esta disparidad disminuye con la menopausia debido a la disminución de estrógenos (24). El efecto protector de la hormona sexual se debe a efectos sobre los vasos sanguíneos, generando una vasodilatación y menor rigidez arterial, también por su regulación del colesterol y del metabolismo, por su acción antiinflamatoria y antioxidante, junto con la prevención de la agregación plaquetaria y formación de trombos.

En lo que respecta a la diabetes, los hombres suelen presentar diabetes tipo 2 a una edad más temprana y con un índice de masa corporal inferior, en comparación con las mujeres. Estas, por otro lado, muestran un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares tras desarrollar diabetes, lo que puede indicar que esta enfermedad sea un atenuante del efecto protector de los estrógenos. Además, las mujeres con diabetes tienen una mayor prevalencia de obesidad, lo que contribuye a un perfil de riesgo cardio metabólico desfavorable (25).

Las hormonas sexuales también presentan un papel importante en la regulación de la inflamación y el metabolismo. Los estrógenos tienden a reducir la inflamación y mejorar la sensibilidad a la insulina, mientras que los andrógenos pueden tener efectos proinflamatorios y contribuir a la resistencia a la insulina.

## **2.4 Diferencias sexuales en la respuesta a la vacunación**

Diversos estudios han demostrado que la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas varía entre sexos debido a las diferencias biológicas, los factores hormonales y genéticos y la composición del microbioma intestinal.

Como se ha mencionado en apartados anteriores, las mujeres generan una respuesta inmunitaria más elevada, con una mayor cantidad de anticuerpos, una activación más rápida de las células presentadoras de antígenos y una mayor capacidad de memoria inmunológica. Estos efectos están atribuidos principalmente a la acción de los estrógenos, que potencian la maduración de las células dendríticas, estimulan la activación de linfocitos T y favorecen la diferenciación de linfocitos B productores de los anticuerpos.

Por otro lado, las mujeres, también presentan una asociación con una mayor incidencia de reacciones locales o sistémicas leves a la vacunación, como la fiebre, el dolor y las reacciones inflamatorias locales (26).

En concreto, en el caso de la vacuna contra la gripe, las mujeres no solo generan mayor respuesta de anticuerpos a igualdad de dosis, sino que, al recibir la mitad de la dosis vacunal, igualan o superan a la de los hombres con una dosis completa (27).

En los hombres, la testosterona y los andrógenos presentan un efecto regulador negativo sobre la inmunidad adquirida, ya que reducen la expresión de moléculas coestimuladoras en células dendríticas y limitan la producción de citoquinas proinflamatorias. Todo esto se traduce en una menor eficacia vacunal en hombres, especialmente en vacunas que requieren una fuerte respuesta humoral como la de la gripe o la del virus del papiloma humano (VPH) (28).

En lo relativo a la influencia de la microbiota intestinal, los estudios han encontrado que su composición difiere entre hombres y mujeres, además de estar modulada por las hormonas sexuales, tal como se describe en el capítulo 3. Estas diferencias pueden influir en la eficacia vacunal por la activación de células dendríticas, la producción de metabolitos inmunomoduladores y la inducción de interferones tipo I. Así, por ejemplo, estudios en ratones demuestran que las hembras tienen más producción de interferón tipo I en el intestino, lo que podría favorecer la respuesta inmunitaria ante vacunas orales (28).

## **Capítulo 3. MODULACIÓN HORMONAL DE LA INMUNIDAD A LO LARGO DE LA VIDA**

El sistema inmunológico es un sistema plástico, no estático que, a lo largo de la vida, es modulado por múltiples factores genéticos, ambientales y hormonales. Así, los cambios hormonales que se van sucediendo a lo largo de las diferentes etapas de la vida, desde el desarrollo prenatal hasta la senescencia, y que incluyen la pubertad, la menopausia, la gestación o la andropausia, tienen una influencia decisiva en la función inmune, bien potenciando o limitando ciertas actividades, estableciendo así diferencias significativas en la respuesta inmunitaria entre sexos y edades (figura 4).

En cada una de estas etapas, las variaciones en los niveles de hormonas sexuales, como los estrógenos, la progesterona y los andrógenos, influyen directamente en la activación y regulación de los mecanismos inmunitarios, resultando en diferencias en la susceptibilidad a enfermedades (infección, autoinmunidad, cáncer, ...), en la efectividad de respuestas

inmunológicas (eficacia de la vacunación) y en la reacción a tratamientos (p.ej. eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico o *Immune-Related Adverse Events*, IrAEs, respuesta a inmunoterapias con Inhibidores de puntos de control inmunológico, Immune Checkpoints Inhibitors o ICIs).

### 3.1 Primeras etapas del desarrollo e infancia

En el desarrollo fetal y la infancia temprana, el sistema inmune aún está inmaduro. Durante el desarrollo en el vientre materno, las hormonas maternas atraviesan la placenta e influyen en la inmunomodulación fetal, predominando la respuesta Th2 y la tolerancia inmunológica, a fin de proteger al feto de una posible respuesta autoinmune contra antígenos maternos que aparecen en el embarazo, y a la vez evitar el rechazo fetal por parte del sistema inmunitario la madre contra aloantígenos fetales.

En el neonato la elevación de la melatonina aporta efectos antioxidantes e inmunorreguladores. Además, la leche materna aporta factores inmunológicos y hormonas que estimulan el desarrollo inmunológico neonatal.

Durante la Infancia se da el desarrollo del sistema inmunitario, aproximadamente en los dos primeros años de vida. Las hormonas maternas suministradas en la lactancia y el entorno microbiológico, junto con la polución ambiental o doméstica, influyen en la maduración del sistema inmune.

### 3.2 La inmunidad en la pubertad y la adolescencia

#### 3.2.1 Cambios hormonales y su impacto en la inmunidad

La pubertad representa una etapa de transición y un punto de inflexión, no solo a nivel reproductivo con la maduración sexual, sino también a nivel inmunológico. Aumenta la actividad hormonal, gracias a una activación del eje hipotálamo- hipófisis- gonadal, lo cual provoca un aumento sostenido en la producción de hormonas esteroideas, principalmente estrógenos y progesterona en las mujeres, y testosterona en hombres. Estos cambios influyen directamente en el sistema inmunológico, pues muchas de las células inmunitarias expresan receptores para esteroides sexuales (ver Capítulo 1) (11,29). Además, debido a que los niveles de hormonas se mantienen, muchos de estos cambios perduran durante la adultez en individuos sanos, salvo en la mujer gestante como se comenta más abajo. Estas hormonas influyen en diversos aspectos como:

- o La maduración del sistema inmunológico y el fortalecimiento de la inmunidad, ya que las hormonas actúan en receptores específicos de las células inmunitarias.
- o La diferenciación funcional de las células inmunitarias.
- o La aparición de un dimorfismo inmunológico sexual, las adolescentes comienzan a presentar una respuesta innata y adaptativa más intensa que los varones (los estrógenos aumentan la actividad de los linfocitos y de los macrófagos); en los adolescentes varones la testosterona tiene un efecto más inmunosupresor.
- o La menstruación en las mujeres adolescentes implica fluctuaciones en los niveles de hormonas a lo largo del ciclo menstrual y ello implica cambios en el estado inmunológico, para permitir los procesos fisiológicos de la ovulación y la preparación para un posible embarazo. Esto se describe más abajo.

#### 3.2.2 Consecuencias en la susceptibilidad a enfermedades

Como ya ha sido mencionado en capítulos anteriores, en las mujeres adolescentes habrá un aumento de riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes secundario a la subida de estrógeno, mientras que, en los adolescentes varones, con el aumento de la testosterona, serán más susceptibles a infecciones.

### 3.3 Edad adulta

Durante la adultez, los niveles hormonales se estabilizan y las diferencias inmunológicas entre sexos se hacen más evidentes:

- o Las mujeres mantienen respuestas inmunológicas más eficaces, pero más propensas a la inflamación crónica o a la autoinmunidad.
- o Los hombres suelen tener respuestas más moderadas, pero mayor susceptibilidad a ciertos patógenos.
- o El ciclo menstrual, el embarazo y la anticoncepción hormonal también modifican la función inmunológica en mujeres.
- o El cortisol, hormona del estrés, regula la inflamación y puede suprimir el sistema inmune cuando sus niveles están elevados crónicamente.

Durante el ciclo menstrual, las fluctuaciones hormonales (principalmente de estrógenos y progesterona) afectan al sistema inmunológico de forma dinámica. Los principales cambios inmunológicos asociados a cada fase del ciclo se pueden resumir en los siguientes (30):

- Fase folicular: aumentan los estrógenos, que promueven una respuesta inmune más activa y eficiente al estimular la respuesta inmune innata y adaptativa (mayor actividad de linfocitos T y B y mayor producción de anticuerpos), a la vez que se reduce levemente la inflamación sistémica.
- Ovulación: se alcanza un pico de estrógenos y aumenta la hormona luteinizante (LH), provocando un incremento transitorio de citoquinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF- $\alpha$ ), con un breve aumento de la inflamación local en el ovario (necesaria para la liberación del óvulo).
- Fase lútea (post-ovulación hasta la menstruación): predomina la progesterona, lo que favorece cierta inmunosupresión (inhibe la actividad de linfocitos T, disminuye la presentación de antígenos y promueve una respuesta tipo Th2), con una reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias. Este ambiente inmunológico favorece un posible embarazo, al evitar el rechazo inmunológico del embrión.
- Menstruación (si no hay embarazo): hay una caída drástica de estrógenos y progesterona, lo que conduce a activar una respuesta inflamatoria para la descamación del endometrio (aumenta la infiltración de macrófagos y neutrófilos) y se elevan los niveles de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ ). Esto puede causar síntomas como dolor o inflamación.

### 3.4 La inmunidad durante el embarazo

#### 3.4.1 Cambios hormonales y regulación de la respuesta inmunitaria en la gestación

Durante el embarazo, el sistema inmunológico materno sufre una completa transformación debido a los cambios hormonales presentes en esta etapa, lo que permite la implantación del embrión en el útero y la tolerancia a un ser en desarrollo que representa un injerto semialojénico (la mitad de su genética es de origen paterno).

Entre las hormonas principales se encuentran la progesterona, el estradiol y la gonadotropina coriónica humana (hCG), que promueven un ambiente antiinflamatorio que favorece la tolerancia inmunológica hacia el feto. Sin embargo, esto también puede aumentar la susceptibilidad a ciertas infecciones en la madre (30,31).

La **progesterona**, actúa principalmente a través del Factor Bloqueante Inducido por Progesterona o PIBF (del inglés, *Progesterone-Induced Blocking Factor*), que se produce en respuesta a niveles elevados de esta hormona. Entre sus funciones se encuentran:

- Diferenciación de las células T hacia el perfil funcional Th2, asociado con respuestas antiinflamatorias, al contrario que el Th1.
- Suspensión de la producción del interferón gamma (IFN-γ), una citoquina proinflamatoria.
- Participación en el reclutamiento de células T reguladoras (Treg) al entorno uterino, con actividad supresora de la activación linfocitaria, esenciales para evitar el rechazo inmunológico del embrión.
- Inhibe la actividad de las células dendríticas.

El **estradiol**, uno de los principales estrógenos durante el embarazo, también presenta funciones inmunomoduladores tales como

- Favorecimiento del fenotipo Th2 y supresión de la actividad de los linfocitos Th1.
- Estimulación de las células Treg reguladoras (Treg).
- Modulación de la secreción de citoquinas.

La **hCG** empieza a producirse desde los primeros días tras la implantación del embrión en el útero. Entre las sus principales funciones se encuentran:

- Estimulación del desarrollo de la placenta y el útero.
- Mantenimiento de la producción de progesterona en el cuerpo lúteo del ovario.
- Participación en la regulación inmunológica, al favorecer el reclutamiento de las células Treg y contribuir a la tolerancia inmunológica.
- Estimulación de la formación de vasos sanguíneos en el endometrio y placenta.

### 3.4.2 Impacto en la susceptibilidad a la infección y a la autoinmunidad

La promoción de un entorno antiinflamatorio durante el embarazo, como adaptación para favorecer la tolerancia inmunológica hacia el feto, puede tener efectos secundarios sobre la salud de la madre. Uno de los más destacados es el aumento de la susceptibilidad a ciertas infecciones, especialmente de tipo respiratorio, debido a la disminución de mecanismos defensivos proinflamatorios.

Por otro lado, este mismo entorno inmunológico regulado puede tener un efecto positivo, ya que favorece la remisión temporal de enfermedades autoinmunes preexistentes.

No obstante, cuando este equilibrio inmunológico se ve alterado o descompensado, puede contribuir al desarrollo de complicaciones propias del embarazo, como la diabetes gestacional o la preeclampsia.

### 3.4.3 La respuesta inmunitaria y el postparto

Tras el parto, el sistema inmunológico materno sufre otra reorganización asociada a un descenso brusco de las hormonas. Esta disminución provoca una reversión progresiva del estado de anti-inflamación, aumentando la actividad inmunitaria celular e inflamatoria.

Como consecuencia, pueden reaparecer o empeorar las enfermedades autoinmunes preexistentes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide.

Sin embargo, algunos estudios sugieren que los cambios inmunológicos producidos en la gestación podrían tener efectos persistentes a largo plazo, modulando infecciones o enfermedades.



### 3.5 La inmunidad en la menopausia

Uno de los momentos claves en la vida de la mujer, generalmente a partir de los 45 años de edad es la menopausia, definida como el cese permanente de las menstruaciones, durante un periodo de al menos 6 a 12 meses.

#### 3.5.1 Cambios hormonales asociados a la menopausia

La menopausia conlleva importantes cambios hormonales que afectan al sistema inmunológico. Así, se da una reducción en el nivel de estrógenos y de progesterona, influyendo no solo en la función reproductiva sino también en la función de defensa del organismo.

Tras esta bajada hormonal, se observa una pérdida de protección inmunitaria, concretamente en las mucosas del aparato reproductor, facilitando el establecimiento de infecciones. Ello se debe a:

- o Pérdida de función inmune en el epitelio vaginal y uterino.
- o Disminución de factores antimicrobianos naturales.
- o Cambios en células inmunes como linfocito B, T y células NK.
- o Aumento de citoquinas proinflamatorias.

#### 3.5.2 Efectos de la menopausia en la salud inmunológica

La menopausia induce un estado inflamatorio crónico conocido como “inflammaging” caracterizado por una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, mayor susceptibilidad a infecciones y peor respuesta a las vacunas.

También, está relacionada con el envejecimiento, pudiendo contribuir al desarrollo de las enfermedades como la diabetes, la osteoporosis o los problemas cardiovasculares.

Algunos estudios han sugerido que la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia (en inglés, *Menopausal Hormone Therapy* o MHT) podría ayudar a equilibrar parte de esta respuesta inflamatoria, lo que refuerza la idea de que las hormonas sexuales juegan un papel clave en el mantenimiento del equilibrio inmunológico (32).

### 3.6 La inmunidad en la andropausia

La andropausia se caracteriza por una disminución gradual y progresiva de los niveles de testosterona en hombres a partir de la mediana edad, teniendo como resultado efectos relevantes sobre el sistema inmunológico.

En condiciones normales, esta hormona ayuda a mantener el equilibrio inmunológico al disminuir la producción de anticuerpos, moderar la proliferación de linfocitos T, reducir la actividad de las células NK y favorecer la secreción de citoquinas antiinflamatorias. Sin embargo, con esta disminución con la edad, los efectos reguladores se ven atenuados, lo que puede facilitar una mayor activación del sistema inmunitario.

Los principales efectos inmunológicos de la andropausia se pueden resumir en (33):

- o Aumento de linfocitos T naïve y disminución de Treg y de memoria.
- o Mayor propensión a respuestas tipo Th1.
- o Reducción de la vigilancia inmunológica antitumoral.
- o Mayor producción de citoquinas proinflamatorias.
- o Contribución al estado inflamatorio crónico leve relacionado con el envejecimiento.



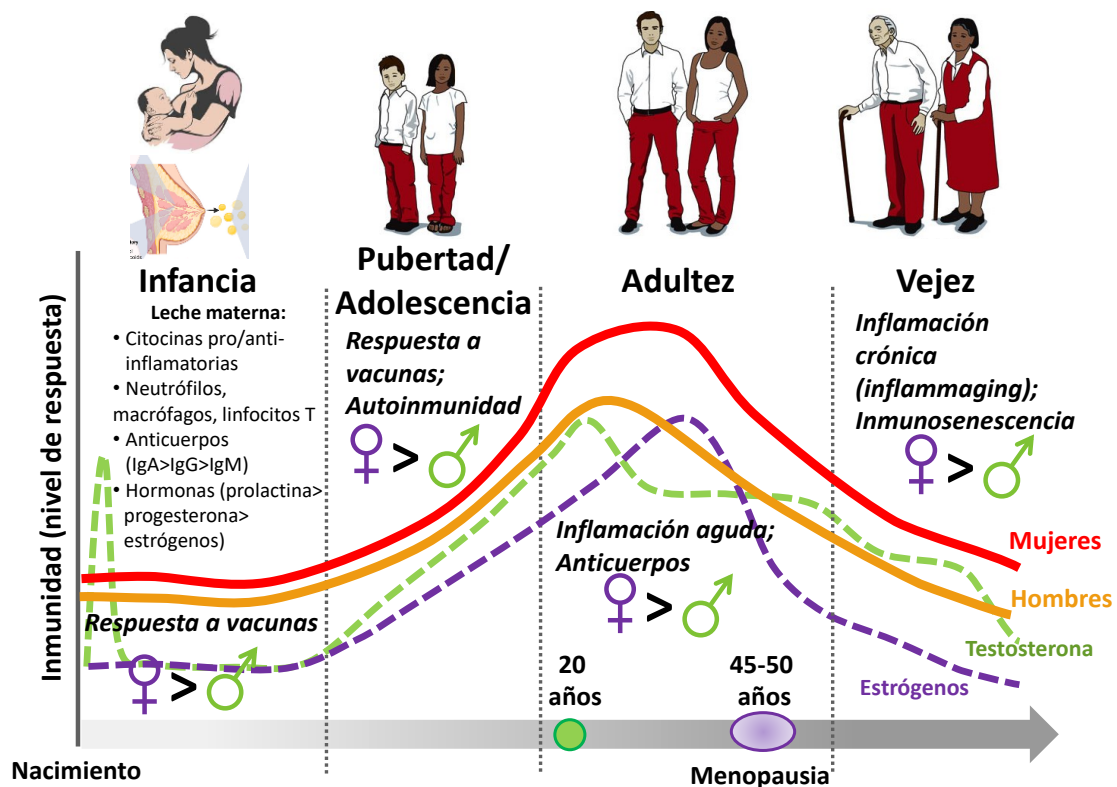


Figura 4. Dimorfismo sexual en la respuesta inmunitaria entre mujeres y hombres, en relación con los cambios en el nivel de hormonas sexuales a lo largo de la vida. Basada en <sup>14,33</sup>

### 3.7 Interacciones hormonales y la inmunidad en el envejecimiento

A medida que vamos envejeciendo, los cambios fisiológicos que experimentamos afectan a nuestro sistema inmunitario, dando lugar a la inmunosenescencia, un deterioro progresivo de las funciones inmunitarias asociado al envejecimiento, caracterizado por:

- ❖ Menor capacidad de afrontamiento ante infecciones (reducida actividad y migración de las células NK, los neutrófilos y los macrófagos en la inmunidad innata, mientras que en la inmunidad adaptativa disminuye la producción de linfocitos T y B vírgenes y la activación de los linfocitos memoria).
- ❖ Respuesta menos eficaz a las vacunas (se reduce la producción de anticuerpos).
- ❖ Menor capacidad de control de la respuesta inmunitaria y acumulación de estímulos para el sistema inmunitario (células muertas, órganos y tejidos deteriorados), que conducen a una estimulación permanente contribuyendo a un estado crónico de inflamación de bajo grado (*inflammaging*).
- ❖ Aumento en la incidencia de enfermedades crónicas (osteoporosis, osteoartritis, diabetes, ...), autoinmunes y cáncer.

El factor determinante, ya mencionado antes, es la disminución de las hormonas sexuales, como los estrógenos en las mujeres y los andrógenos en los hombres. En las mujeres, la menopausia supone una caída brusca en los niveles de estrógenos, lo que puede alterar significativamente la respuesta inmunitaria, ya que estas hormonas están asociadas a una inmunidad más activa y robusta. En los hombres, la reducción de la testosterona ocurre de forma más gradual, pero también contribuye al debilitamiento del sistema inmune. Esta pérdida hormonal puede afectar la producción y función de células inmunitarias, alterar la actividad de los linfocitos T y favorecer un estado de inflamación crónica sistémica. Además, el eje hormonas tiroideas – sistema inmune también se ve afectado, lo cual puede contribuir a disfunciones metabólicas e inflamatorias (34).

### 3.8 Influencia de las hormonas en la microbiota a lo largo de la vida y su impacto en la salud

Como se ha comentado desde el inicio, las hormonas desempeñan un papel fundamental en la regulación de numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la modulación de la microbiota (conjunto de microorganismos que habitan en nuestro organismo, principalmente en las cavidades mucosas y de forma más abundante, en el tracto digestivo). A su vez, algunos microorganismos de la microbiota intestinal son capaces de metabolizar hormonas, por ejemplo, deconjugando estrógenos mediante el enzima  $\beta$ -glucuronidasa o degradando testosterona empleando la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (figura 5).

La interacción entre las hormonas y los microorganismos no solo modula la respuesta inmunitaria, sino que también impacta en procesos metabólicos, neuroendocrinos y en la predisposición a diversas patologías a lo largo de las diferentes etapas de la vida (35,36). De hecho, algunos estudios ya emplean el nuevo término procedente del inglés “microgenderoma”, para referirse al microbioma particular asociado a un género concreto.

#### 3.8.1 Hormonas y microbiota en la infancia y adolescencia

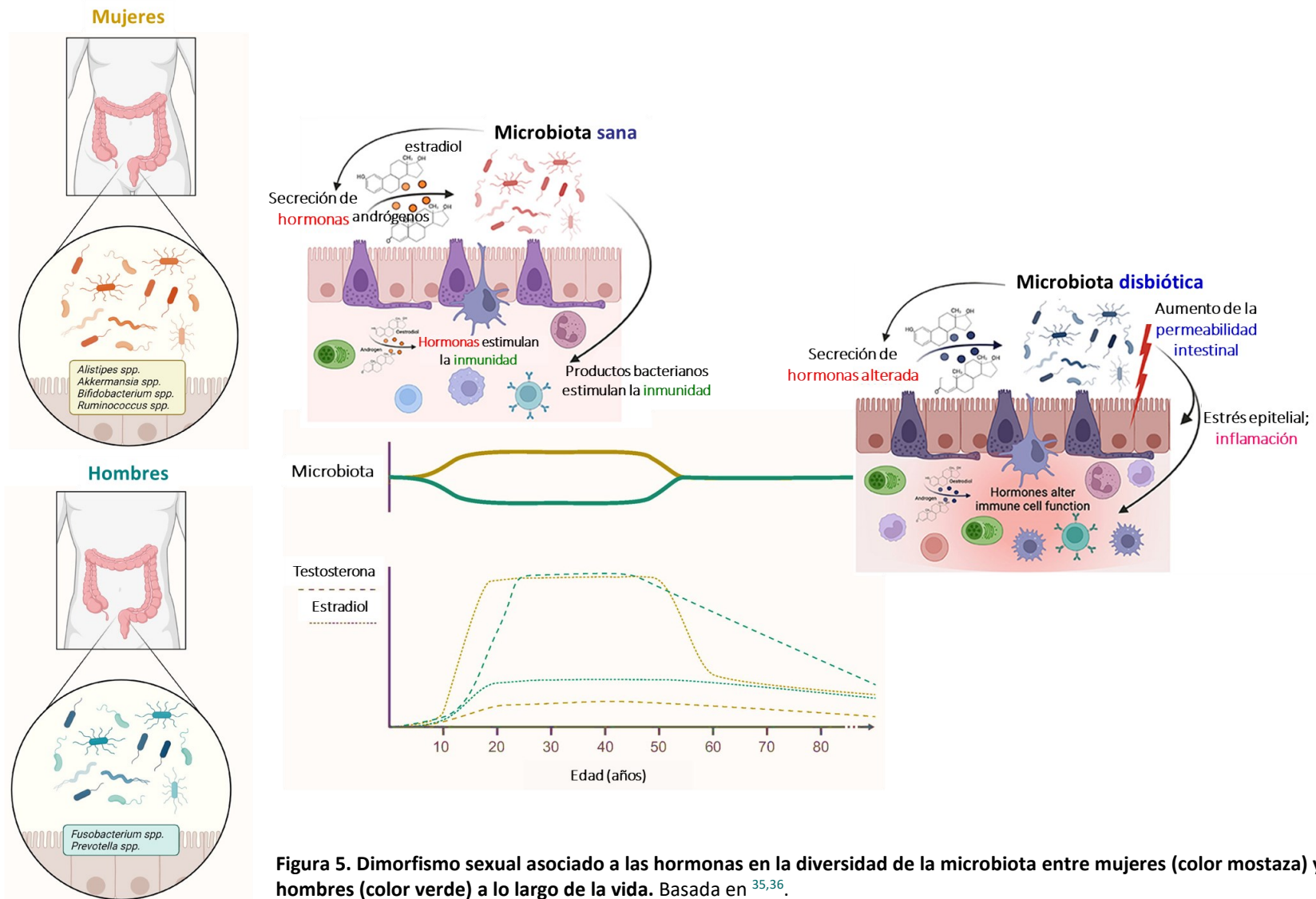
Durante los primeros años, la microbiota se desarrolla rápidamente, influenciada por factores hormonales y ambientales. La exposición a hormonas maternas a través de la lactancia y el parto influye en la colonización microbiana inicial. Desde el primer día de vida, la microbiota intestinal comienza a configurarse en relación con el sexo, mostrando diferencias en la composición y la diversidad. Se ha mostrado que los niños y las niñas tienen diferencias significativas en la cantidad de los filos Actinobacteria, Firmicutes y Bacteroidetes, con una mayor proporción Bacteroidetes/Firmicutes en los niños con respecto a las niñas.

La pubertad marca un cambio importante, pues como se mencionó más arriba, hay un aumento notable en los niveles de estrógenos y testosterona, que modulan la diversidad microbiana. Por ejemplo, estudios muestran que, en adolescentes, los niveles de estrógenos están asociados con una mayor abundancia de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, que tienen efectos antiinflamatorios (37).

#### 3.8.2 Hormonas y microbiota en la edad adulta

Además de los picos en estas dos hormonas, otros factores (genes de resistencia a antibióticos, la dieta, el sueño, el estrés, ...) parecen contribuir a moldear la microbiota a partir de ese momento vital temprano, pues estudios realizados en la población adulta encontraron que hombres y mujeres siguen manteniendo diferente cantidad de filos de microbiota intestinal (Firmicutes, Verrucomicrobia, Bacteroidetes, *Prevotella*, Fusobacteria y Actinobacteria). Así, en mujeres adultas hay mayor abundancia relativa de bacterias de los géneros *Akkermansia* y *Ruminococcus*, mientras que la mayoría de los estudios han detectado mayores abundancias relativas de *Prevotella* y *Fusobacterium* en varones adultos (ligadas a una dieta rica en proteínas animales).

En las mujeres adultas, los niveles fluctuantes de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual también afectan la microbiota intestinal. Así, se ha encontrado que mayor abundancia de bacterias beneficiosas durante la fase folicular, justo cuando los niveles de estrógenos son más altos. A su vez, la microbiota también influye en la producción de metabolitos hormonales, creando un ciclo de retroalimentación que afecta a la salud reproductiva, metabólica y al estado inflamatorio, como se describió más arriba (37).



### 3.8.3 Efectos del embarazo y la menopausia en la microbiota

Durante el embarazo, los niveles elevados de estrógenos y progesterona inducen cambios en la microbiota, favoreciendo bacterias que pueden proteger contra infecciones y apoyar el desarrollo fetal.

Sin embargo, en la menopausia, la caída de estrógenos se asocia con una disminución en la diversidad microbiana y un aumento en bacterias proinflamatorias, lo que puede contribuir a patologías como osteoporosis, obesidad y enfermedades autoinmunes. Es interesante el hallazgo en algunos estudios de que la terapia hormonal sustitutiva (THS) es capaz de revertir estos cambios microbianos (p.ej. aumentando la presencia de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus*), mejorando la salud metabólica y ósea (38).

### 3.8.4 Vejez y disbiosis

En la vejez, la disminución general de hormonas sexuales y la inmunosenescencia conducen a una microbiota menos diversa y más disbiótica, relacionada con enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, el Alzheimer y las enfermedades cardiovasculares (39). La modulación hormonal y la intervención en la microbiota, mediante probióticos o cambios en la dieta, emergen como estrategias prometedoras para mejorar la calidad de vida en esta etapa.

## Capítulo 4. IMPACTO INMUNOLÓGICO DE LOS TRATAMIENTOS CON HORMONAS SEXUALES

Además de las fluctuaciones naturales en las hormonas endógenas descritas, las personas también pueden experimentar cambios debido a la recepción de hormonas exógenas, como los anticonceptivos hormonales, la terapia de reemplazo hormonal y los tratamientos de hormonales para la afirmación de género (TAG, en inglés Gender Affirming Hormone Therapy o GAHT). Estos tratamientos afectan la homeostasis de varias vías hormonales y metabólicas, incluido el eje hipófisis-suprarrenal, cuya alteración podría ser responsable principal de los cambios en la regulación inmunitaria, más que las alteraciones de las hormonas sexuales por sí solas (40).

Una vez descrita la variedad de efectos que tienen las hormonas sexuales fisiológicas sobre la respuesta inmunitaria a lo largo de la vida, en esta sección se reflexiona sobre el potencial impacto que podría tener en la salud inmunológica un tratamiento hormonal en diferentes contextos clínicos como la afirmación de género, el tratamiento anticonceptivo y la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que aún son pocos los estudios científicos al respecto y, en ocasiones se han hallado resultados contradictorios. Estos conflictos pueden deberse a numerosos factores relacionados con el tratamiento y el paciente, aunque la alteración de la norma fisiológica subyacente sí podría ser una explicación fiable. Por ejemplo, en un metaanálisis que incluyó múltiples especies, se encontró asociación entre la superación de los niveles fisiológicos de estrógeno con un efecto dosis-dependiente sobre la respuesta inmunitaria. Así, los niveles suprafisiológicos de estrógeno tuvieron un efecto moderado de mejora sobre la respuesta inmunitaria, mientras que los niveles fisiológicos no (40).

Hace tan solo unos meses se ha publicado uno de los estudios más extensos hasta la fecha sobre cómo la terapia hormonal de afirmación de género (TAGA) afecta al sistema inmunitario con el tiempo. Ha desvelado que la terapia de afirmación de género con testosterona va moldeando el sistema inmunológico de los hombres trans, asemejándolo al de hombres cis. Se estudiaron los cambios inmunológicos en 23 hombres trans, tratados con terapia de reemplazo hormonal anabólico masculinizante, en tres momentos: antes de comenzar la TAGA, a los tres meses de tratamiento y al año de inicio. Con el tiempo, se apreció un cambio en la respuesta

inmunitaria desde uno caracterizado por altos niveles de interferones de tipo I, especializados en combatir infecciones virales, hacia uno caracterizado por una abundancia de una proteína inflamatoria, el factor de necrosis tumoral (TNF), asociado con el crecimiento muscular (41).

Estos resultados podrían ayudar a explicar por qué los hombres tienden a ser más susceptibles a las infecciones virales que las mujeres, mientras que las mujeres a menudo son más susceptibles a las enfermedades autoinmunes.

#### 4.1 Terapia hormonal en la transición de género

Se denomina “**personas cisgénero**” a aquellas en las su expresión de género sentido se alinea con el sexo asignado al nacer. En consecuencia, existen mujeres y hombres cis (Identificador de DeCS: 57435).

Se denomina “**personas transgénero**” (término preferido) o “**transexuales**” a aquellos individuos que tienen un sentido de identificación y expresión persistente, con comportamientos de género codificado no en el género típicamente asociados con el propio sexo anatómico en el nacimiento, con o sin el deseo de someterse a “procedimientos de afirmación de género” (Identificador de DeCS: 55143). Incluye a “hombres transexuales” o “personas transmasculinas” (se les asignó el género femenino al nacer, pero se identifican y viven como hombres) y a “mujeres transexuales” o “personas transfemeninas” (se les asignó el género masculino al nacer, pero se identifican y viven como mujeres)

Se consideran “**tratamientos para la transición, reasignación o afirmación de género**” a aquellas intervenciones clínicas dirigidas a cambiar las características fisiológicas sexuales de un individuo para que coincidan con su identidad de género (DeCS: “Procedimientos de Afirmación de Género”, Identificador de DeCS: 54230). El término incluye intervenciones médicas como terapia hormonal, cirugías de afirmación de género y otros procedimientos que ayudan a la persona a vivir de acuerdo con su género sentido. La transición puede ser completa o parcial, dependiendo de las preferencias y necesidades de cada individuo. Se denomina “**mujer transgénero o mujer trans**” a (42).

Aunque en los últimos años se ha incrementado la visibilidad y el reconocimiento social de la población transgénero, su representación en la literatura científica, y especialmente en los estudios inmunológicos a largo plazo continúa siendo escasa. Por lo que es importante señalar, que parte de lo expuesto en este capítulo carece todavía de una base científica sólida.

En las mujeres transgénero que lo desean, , se administra un tratamiento a base de estrógeno para realizar la transición de hombre a mujer, combinado mayormente con antiandrógenos. Estas hormonas, han demostrado potenciar la actividad inmunitaria, por lo que se cree que este grupo podría presentar un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes.

En cuanto a los hombres transgénero, quienes lo desean son sometidos a un tratamiento con testosterona para lograr una transición de mujer a hombre, lo que podría tener un efecto contrario, reduciendo la reactividad inmunitaria y con ello aumentando la susceptibilidad a padecer enfermedades autoinmunitarias e influir en la evolución de aquellas ya diagnosticadas (41).

Debido a las fluctuaciones hormonales experimentadas en la adolescencia, la Asociación Mundial de Profesionales para la Salud Transgénero (World Professional Association for Transgender Health, WPATH) recomienda iniciar el tratamiento de supresión hormonal puberal en adolescentes transgénero y de género diverso elegibles, después de que presenten los primeros cambios físicos de la pubertad (estadio 2 de Tanner).

#### 4.1.1 Consideraciones en adolescentes transgénero

En los últimos años, se ha observado un aumento en el número de adolescentes que comienzan a recibir terapias hormonales a edades cada vez más tempranas.

En muchos casos, este proceso se inicia con la administración de bloqueadores de la pubertad, como la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), que detiene el desarrollo de los caracteres secundarios.

Desde un punto de vista psicosocial, el uso de estos bloqueadores ha demostrado beneficios significativos, como la reducción del malestar asociado a la disforia de género, una mayor integración social y una mejoría de la salud mental. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el sistema inmunitario no han sido estudiados en profundidad y no se tienen conocimientos en si al intervenir en esta etapa del desarrollo se podría interferir en la maduración inmunitaria (43).

#### 4.2 Impacto de las terapias hormonales en el desarrollo o el curso de las enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes como ya ha sido explicado en capítulos anteriores, son multifactoriales, influyendo el ambiente, la genética, las hormonas y las características propias del sistema inmunitario de cada individuo.

Los linfocitos T y B son células clave en el desarrollo de autoinmunidad y es sabido que expresan receptores para hormonas sexuales y que estas, además, influyen la expresión de genes relacionados con la tolerancia inmunológica (como AIRE y FoxP3) (44).

Diversos estudios han observado un aumento en la incidencia de autoinmunidad a partir de la pubertad, lo que sugiere un papel clave de las hormonas sexuales. Aunque son limitados los estudios sobre el efecto a largo plazo de los tratamientos hormonales en la incidencia de autoinmunidad, se recogen aquí los principales hallazgos hasta la fecha.

##### 4.2.1 Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES es la enfermedad autoinmune que parece mostrar la desviación sexual más notable, siendo las mujeres afectadas de 7 a 10 veces más que los hombres. Diversos estudios han sugerido que el riesgo de desarrollar LES parece verse afectado en mujeres con tratamiento de anticoncepción oral a base de estrógenos y en aquellas sometidas a terapia de remplazo hormonal. Y en sentido inverso, existen estudios de privación de esta hormona con resultados de una disminución en la severidad del LES.

Esta influencia también se observa en las etapas vitales con niveles bajos de estrógenos, como son la pubertad, ya que es poco frecuente su aparición antes de la misma, y la menopausia, donde tiende a disminuir la incidencia de autoinmunidad.

En el contexto de la afirmación de género, existen numerosos casos documentados de LES con aparición espontánea en mujeres transgénero que recibían terapia hormonal con estrógenos a largo plazo, lo que sugiere que esta puede contribuir al desarrollo de LES en individuos genéticamente susceptibles, aunque actualmente no pueda establecerse una relación causal sólida (43).

##### 4.2.2 Esclerosis sistémica (ES)

La ES es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente al tejido conectivo causando rigidez en piel y otros órganos, presentando una incidencia mayor en mujeres, aunque los hombres experimentan una forma más severa.

Existen estudios que relatan la influencia de las hormonas sexuales en la ES, aunque existe cierta controversia. Por un lado, existen estudios donde se observa tanto en mujeres como en



hombres cisgénero una cantidad de andrógenos disminuida, en comparación con individuos cisgénero sanos. Por otro lado, en relación con la terapia hormonal en mujeres transgénero, se han descrito casos de EA tras la administración prolongada de estrógenos (43).

#### 4.2.3 Esclerosis múltiple (EM)

La EM es una afección neurológica de origen autoinmune, en la que el sistema inmunitario destruye la mielina que recubre el axón de las neuronas a nivel del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal).

Hay cierta evidencia del potencial beneficio del tratamiento con hormonas en la EM. Algunos estudios han observado que el 40% de hombres cisgénero con EM presentan bajos niveles de testosterona comparados con hombres cisgénero sanos.

Existen estudios recientes que plantean el uso de esta hormona de forma terapéutica, ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica y podría actuar directamente en el SNC, sobre las neuronas con acciones neuroprotectoras y con acción anti-inflamatoria sobre las células inmunitarias allí infiltradas (45).

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, se ha observado que los estrógenos podrían tener un efecto beneficioso en la EM. En personas embarazadas con este diagnóstico, se ha detectado una disminución del riesgo de recaídas en el tercer trimestre, donde la concentración de estrógeno se encuentra más elevada. Y tras el parto, con la disminución de su nivel, son más comunes las recaídas (46).

En un estudio longitudinal durante los años 1999-2011 se estudió la incidencia de la EM en mujeres y hombres transgénero en comparación con los cisgéneros, dando como resultado un riesgo 6,63 veces mayor de padecer la enfermedad a las mujeres trans en tratamiento hormonal con estrógenos, en comparación con las mujeres cisgénero. También se observó un aumento del riesgo en hombres transgénero, aunque este era más leve. Esto indicaría que la alteración en los niveles tanto de estrógenos como de progesterona pueden influir en el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (47).

### 4.3 Impacto de las terapias hormonales en las alergias

La alergia es una reacción inmunitaria exagerada a sustancias ambientales inofensivas (alérgenos) para la mayoría de las personas. Los alérgenos pueden encontrarse en ácaros del polvo, mascotas, polen, insectos, garrapatas, moho, alimentos o medicamentos. La atopía es la tendencia genética a desarrollar enfermedades alérgicas. La mayoría de las respuestas alérgicas suele implicar activación de eosinófilos y mastocitos, producción de citocinas como IL-4, diferenciación de linfocitos T-CD4 hacia el perfil Th2 y producción de anticuerpos IgE.

Hay una representación desproporcionada de atopía y enfermedad alérgica en varones cis antes de la pubertad, mientras que, después de la pubertad, la prevalencia y gravedad del asma aumenta en las mujeres cis pero disminuye en los varones cis. Esto sugiere que la testosterona puede ser protectora en la enfermedad alérgica, mientras que el estrógeno puede agravar las enfermedades alérgicas, como el asma.

Algunos estudios han planteado que los estrógenos pueden favorecer un perfil inmunológico tipo Th2, implicado en la producción de citoquinas, asociadas a la respuesta alérgica. También están asociados a la producción de inmunoglobulina E (IgE), la activación de eosinófilos y la inflamación en patologías como el asma, la rinitis alérgica o la dermatitis atópica. En este contexto, las mujeres transgénero podrían presentar un mayor riesgo de desarrollar este tipo de enfermedades debido al tratamiento con esta hormona (43).

En consecuencia, el posible impacto de las terapias hormonales en las enfermedades alérgicas es un aspecto importante a considerar, especialmente para las personas atópicas que inician la

terapia hormonal de reafirmación de género. El tratamiento médico para la enfermedad atópica podría requerir ajustes a medida que cambian los niveles hormonales, para un mejor manejo de las exacerbaciones atópicas en personas trans.

#### **4.4 Relación entre terapia hormonal y cáncer**

Dado que los estrógenos y los andrógenos influyen tanto en la proliferación celular como en la actividad inmunitaria antitumoral (inmunovigilancia del cáncer), procesos clave en la aparición y progresión del cáncer, las terapias hormonales podrían modificar el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. En casos como el cáncer de mama o el de próstata, las hormonas sexuales están implicadas en la patogénesis, por lo que el tratamiento antitumoral suele consistir en fármacos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para suprimir la producción de hormonas sexuales (43).

Por otro lado, es conocido que existe dimorfismo sexual en el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer y de morir a causa de ello. En general, los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer y neoplasias hematológicas; el riesgo promedio de morir de cáncer durante la vida es de uno de cada tres hombres cis y una de cada seis mujeres cis, y la tasa de mortalidad también es desproporcionadamente alta en los hombres. Sin embargo, también existen importantes diferencias basadas en el sexo en términos de invasión tumoral local y propagación metastásica que justifican una mayor investigación al respecto. Investigar más a fondo el papel de las hormonas sexuales en los cánceres no reproductivos es crucial para maximizar la efectividad del tratamiento (48).

Además de los fármacos que actúan directamente impidiendo la proliferación o la supervivencia de las células tumorales, en las últimas décadas se han desarrollado fármacos para potenciar la respuesta antitumoral; forman parte de las denominadas inmunoterapias. Las hormonas sexuales, en particular los estrógenos, también parecen influenciar su eficacia. Aunque aún hay pocos estudios al respecto, algunos de ellos sugieren que las pacientes cis con cáncer experimentan tasas más bajas de éxito que los hombres cis tras tratamiento con inhibidores de los puntos de control de respuesta inmunitaria (como los inhibidores de la vía de la proteína/ligando de muerte programada, PD-1/PD-L1) (49).

En cuanto al efecto de las terapias hormonales de afirmación de género en el desarrollo de cáncer o en la respuesta al tratamiento de este, hay que señalar que el cáncer es el aspecto menos investigado de la carga global de enfermedad en las personas trans. Un estudio reciente en Países Bajos encontró que el riesgo absoluto de cáncer de mama en personas trans es bajo, y que la incidencia de cáncer de mama en hombres y mujeres trans fue menor que la incidencia en mujeres cis (50).

Además, se ha demostrado que la terapia hormonal de afirmación de género es segura y efectiva. Sin embargo, como se ha establecido que el estrógeno y la testosterona contribuyen al desarrollo de cánceres del aparato reproductor sensibles a las hormonas, incluido el cáncer de mama y de próstata en personas cis, podría ser beneficioso para las personas trans que toman estrógeno o testosterona hacerse pruebas de detección proactivas de cáncer de mama y de próstata, especialmente para aquellos con antecedentes familiares o susceptibilidad genética.

#### **4.5 Efectos de la terapia hormonal en la respuesta a la infección y a la vacunación**

Como se describió en el capítulo 2 el género influye en la respuesta defensiva a varios niveles; por un lado, hay receptores implicados en el reconocimiento de agentes infecciosos que están codificados en el cromosoma X (como TLR7 y TLR8) y por otro lado, las hormonas sexuales afectan a la actividad de las células inmunitarias. Esto hace que las mujeres cis tiendan a tener



mayor capacidad de defensa frente a infecciones virales (los estrógenos potencian la producción de IFN-I mediada por estimulación a través de TLR7 y TLR8), algo que ha quedado evidenciado por la mayor tasa de supervivencia frente a los hombres en la pandemia por COVID-19. Además, las mujeres cis con VIH tienen un mejor pronóstico que los hombres cis. Se teoriza que las hormonas sexuales impactan la carga viral de la infección temprana, y los estrógenos podrían limitar la producción del reservorio de VIH-1.

Aunque los hombres cis también parecen mostrar mayor susceptibilidad a la infección bacteriana, sin embargo, aún no hay datos consistentes que asocien claramente susceptibilidad a determinadas infecciones y el género.

Actualmente, hay pocos datos sobre la amplia incidencia de enfermedades infecciosas en personas trans (salvo para el VIH que está aumentando de forma alarmante, especialmente entre las mujeres trans) y no hay datos sobre el impacto de la terapia hormonal de afirmación de género en la susceptibilidad a la infección. Ello probablemente se debe a que las personas trans a menudo han experimentado discriminación, estigma e ignorancia de los proveedores de atención médica en intentos anteriores de acceder a atención médica. Además, ello a menudo resulta en vacilación para buscar atención médica, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento, especialmente en las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) (51).

Hipotéticamente, la administración de estrógenos en las mujeres transgénero podría provocar una mayor capacidad de respuesta inmune frente a infecciones, mientras que, por el otro lado, esto podría acompañarse también de un mayor riesgo a estados inflamatorios exacerbados (43).

En cuanto a los hombres transgénero, el uso de testosterona podría tener un efecto inmunosupresor, lo que modificaría la susceptibilidad a infecciones o la respuesta a vacunas.

En relación con la eficacia de la vacunación, como se mencionó en el capítulo 2.4, la mayoría de estudios realizados muestra que el sexo biológico es un predictor importante de la eficacia de la inmunización: las mujeres cis, en general, muestran niveles más altos de anticuerpos y mayor activación de linfocitos T después de la vacunación. Sin embargo, también experimentan reacciones adversas más frecuentes y graves (26,27). Es difícil establecer la relación directa entre el factor sexo y la eficacia de la vacunación, pues intervienen múltiples aspectos como las diferencias cromosómicas genéticas, los niveles hormonales (cambiantes a lo largo de la vida), la expresión de miRNA, las hormonas sexuales y las diferencias específicas de género en el microbioma.

#### **4.6 Tratamiento hormonal y microbiota**

Los tratamientos hormonales, como los utilizados en terapia de reemplazo o en tratamientos de afirmación de género, pueden influir en la composición y diversidad de la microbiota, especialmente en áreas como el tracto gastrointestinal, vaginal y urinario. Por ejemplo, las hormonas como el estrógeno y la progesterona pueden modificar el pH, la producción de moco y otros factores que afectan a las bacterias presentes en estas zonas. Esto puede tener efectos tanto positivos como negativos, dependiendo del contexto y del tipo de tratamiento. Algunos estudios sugieren que los tratamientos hormonales pueden ayudar a restaurar o mantener una microbiota saludable en ciertos casos, mientras que en otros pueden causar desequilibrios o cambios que podrían influir en la salud general, incluyendo la inmunidad, las enfermedades metabólicas y la predisposición a infecciones.

En cuanto a los tratamientos hormonales en mujeres postmenopáusicas, se ha evidenciado que la terapia hormonal sustitutiva (THS) en mujeres menopáusicas puede modificar la composición de la microbiota intestinal; especialmente los estrógenos aumentan la abundancia de *Lactobacillus* y otras bacterias beneficiosas. En el tejido vaginal, el estrógeno

actúa indirectamente sobre el microbioma al restaurar el entorno local, promoviendo la homeostasis microbiana.

Por otra parte, hay datos limitados sobre las alteraciones microbianas específicas de género durante la terapia TAGA en personas transgénero. Parece que la TAGA induce una transición en el microbioma fecal concordante con el género, incluyendo alteraciones en la abundancia de *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Bacteroides*. Además, la duración y la dosis del tratamiento hormonal parecen ser factores clave en la modulación microbiana (52).

Así pues, es importante tener en cuenta el potencial efecto de los tratamientos hormonales en la microbiota, pues pueden afectar a la salud metabólica, inmunitaria e influir en la predisposición a ciertas patologías.

Por ejemplo, la disbiosis, junto con una alteración de la respuesta inmunitaria, podrían causar periodontitis. Se trata de una enfermedad crónica inflamatoria del periodonto, el conjunto de tejidos que rodean y sostienen los dientes.

Las hormonas sexuales como los estrógenos, progesterona y andrógenos, modulan la respuesta inmune en estos tejidos, donde las células del SI presentan receptores hormonales específicos.

En cuanto a la terapia hormonal, los datos son limitados, aunque se sugiere que podría alterar la susceptibilidad y progresión de estas enfermedades. Las mujeres trans, podrían presentar una mayor respuesta inflamatoria periodontal (53).

#### **4.7 Riesgo metabólico y vascular asociado a la terapia hormonal**

Además de los efectos inmunitarios de la terapia hormonal sustitutiva (TSH) descritos en los apartados anteriores, esta también puede conllevar efectos sistémicos con implicaciones clínicas importantes, relacionadas principalmente con la regulación del metabolismo y con el sistema cardiovascular.

Es conocido que la menopausia afecta significativamente la salud metabólica de las mujeres cis, aumentando el riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (ECV). Se ha evidenciado mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia después de la menopausia, incluso sin un aumento en la obesidad abdominal o la hipertensión. La TSH podría mejorar estos riesgos, modulando la composición corporal, la resistencia a la insulina y el perfil lipídico. Además, parece ejercer efectos arteriales directos, y puede reducir el riesgo de ECV si se inicia con prontitud (antes de los 60 años o dentro de los diez años posteriores a la última menstruación). El estradiol transdérmico y la progesterona micronizada o didrogestrona son los regímenes más seguros en cuanto a eventos tromboembólicos venosos (TEV) y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la variabilidad en los resultados de los estudios y las diferencias en las respuestas entre la menopausia natural y la quirúrgica resaltan la importancia de los planes de tratamiento individualizados y la necesidad de investigación continua para optimizar el uso de la TSH (54,55).

En cuanto a las terapias hormonales de afirmación de género, en los hombres transgénero se ha observado una tendencia a la reducción de algunos marcadores inflamatorios. Además, otros estudios lo han relacionado también con un aumento del riesgo de resistencia a la insulina y dislipemia (56).

En las mujeres transgénero, se ha observado un posible aumento del riesgo trombótico, como la trombosis venosa profunda o el embolismo pulmonar. Este riesgo parece estar asociado al uso del estrógeno oral, tanto por su efecto sobre los factores de la coagulación, como por la supresión de la testosterona endógena (57).

## CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES DESDE LA ENFERMERÍA

Tal como se ha desarrollado en los distintos capítulos del trabajo, basado en la evidencia científica actual, **las hormonas sexuales desempeñan un papel muy importante en la modulación de la respuesta inmunitaria**, lo que supone implicaciones significativas en la salud, la susceptibilidad a enfermedades y la eficacia a vacunas y tratamientos en función del género, la edad y los estados hormonales.

Sin embargo, más del 60% de los artículos de inmunología publicados omitieron el sexo de los sujetos. Igualmente, se desconocen datos epidemiológicos importantes sobre las personas trans, incluida la respuesta a la infección, la prevalencia de enfermedades no transmisibles y la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes; a pesar de que esto puede ser pertinente para conocer los resultados de salud a largo plazo y a la hora de prescribir hormonas de afirmación de género a las personas trans.

En los tiempos actuales nos dirigimos hacia una **medicina personalizada**, lo que requiere un cambio en la ciencia y la cultura clínica, que ponga mayor **énfasis en las fuentes de variación interindividual**. Además de los factores genéticos, ambientales y psicosociales, ejemplos importantes son las diferencias de género en la presentación y gravedad de las enfermedades, así como en la respuesta al tratamiento. Además, comprender los mecanismos que impulsan estas diferencias es importante en el contexto de la atención médica individualizada y también para comprender mejor el impacto en la inmunidad de la suplementación o inhibición de hormonas sexuales a largo plazo en personas transgénero, en tratamientos anticonceptivos, de reemplazo hormonal en la menopausia, etc.

Los **futuros profesionales de enfermería** deben **integrar estos conocimientos en la valoración clínica integral del paciente y las estrategias de educación sanitaria** que le proporcionan, para así poder establecer unos cuidados profesionales personalizados en cada individuo, especialmente en las distintas etapas de madurez sexual como la pubertad, la edad reproductiva y la menopausia o andropausia, así como en aquellas personas que realizan terapia hormonal de afirmación de género (tanto si desean hacer una transición completa o parcial de género).

**Desde la perspectiva de la enfermería**, los **aspectos clave a considerar** en la valoración y planificación de cuidados, serían:

**1) Las diferencias inmunológicas según sexo y edad** (capítulos 2 y 3): las mujeres suelen presentar respuestas inmunitarias más robustas debido a los efectos inmunoestimulantes de los estrógenos, aunque esto las haga ser más susceptibles a enfermedades autoinmunitarias. Los hombres, con mayor influencia de la testosterona presentan un mayor riesgo de infecciones bacterianas o virales graves, por su efecto inmunosupresor.

Con la edad también se dan cambios. En la menopausia la bajada de estrógenos se asocia a un aumento de la inflamación crónica y del riesgo cardiovascular, y en la andropausia la bajada de testosterona puede influir en la cicatrización de heridas y la respuesta a vacunas.

**2) Potenciales efectos de las terapia hormonales sustitutivas y/o bloqueantes** (capítulo 4): las mujeres trans en tratamiento con estrógenos podrían tener alteraciones en parámetros inflamatorios y aumento del riesgo trombótico; en los hombres transgénero, la testosterona podría causar disfunción metabólica como la resistencia a la insulina. En los pacientes trans podría haber, además, un aumento del riesgo de padecer enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, óseas u oncológicas.

La **práctica enfermera basada en una medicina personalizada**, requiere conocer factores individuales que afectan a la fisiología y que condicionan el estado de salud y la eficacia de los cuidados y tratamientos en cada paciente:

- ❖ **Estado hormonal y tratamientos actuales que sigue:** la terapia hormonal sustitutiva debe valorarse como un factor que influye tanto en la inmunidad como en la salud cardiovascular y metabólica, la vulnerabilidad a infecciones o enfermedades. Por ello, la enfermería debería estar capacitada para identificar efectos adversos del tratamiento, signos de posibles complicaciones y necesidades educativas.
- ❖ **Etapas vital en la que se encuentra:** la edad condiciona la función inmunitaria; así, por ejemplo, está limitada en la vejez (inmunosenescencia) o en los niños (inmadurez del SI). Ello implica realizar una adaptación en lo relativo a la prevención, el manejo de vacunas y la vigilancia y evaluación del riesgo.
- ❖ **Evaluación continuada:** se debe vigilar posibles manifestaciones clínicas que puedan indicar alteraciones inmunológicas como infecciones recurrentes, problemas de cicatrización o reacciones a vacunas, para poder así identificar precozmente disfunciones inmunitarias. También es importante conocer posibles antecedentes personales, comorbilidades y hábitos de vida de los pacientes.
- ❖ **Educación sanitaria individualizada:** la enfermería tiene un papel fundamental en la formación del paciente en la autovigilancia y autocuidado de su salud, esencial para reforzar adherencia a los tratamientos, tomar posibles medidas preventivas y promover estilos de vida saludables en el entorno específico de la persona. Además, en el caso de los pacientes trans género, puede ser más necesario el papel de información, desmitificación y acompañamiento para reducir la ansiedad y los miedos, que lastran su atención sanitaria.

Finalmente mencionar que, a pesar de los grandes avances actuales sobre la influencia de las hormonas sexuales en la respuesta inmunitaria, aún sigue siendo necesario una mayor investigación, además de la necesidad de elaborar más estudios longitudinales que incluyan poblaciones subrepresentadas como personas en transición de género, cuyo número está aumentando en los últimos años, para una mayor aplicabilidad clínica real. Así, por ejemplo, actualmente se desconoce el impacto de la supresión puberal para la reafirmación de género, el tratamiento antiandrógeno, la terapia con estrógenos y testosterona en la función inmunitaria de adolescentes trans. Comprender mejor los posibles efectos de estos tratamientos es crucial para que las personas jóvenes trans puedan tomar decisiones informadas sobre su propia atención médica y los profesionales de la salud puedan adaptar la atención para maximizar su bienestar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Putting gender on the agenda. *Nature*. 2010 ;465(7299):665. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/465665a>
2. Lippi D, Bianucci R, Donell S. Gender medicine: its historical roots. *Postgrad Med J*. 2020 ; 96(1138):480-486. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137452>
3. Wilkinson NM, Chen HC, Lechner MG, Su MA. Sex Differences in Immunity. *Annual Review of Immunology*. 2024; 40(1):75-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125133>
4. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones And Behavior*. 2016; 88:95-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.017>
5. DiMarco M, Zhao H, Boulicault M, Richardson SS. Why “sex as a biological variable” conflicts with precision medicine initiatives. *Cell Reports Medicine*. 2022; 3(4):100550. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100550>
6. Jenni Punt, Sharon A. Stranford, Patricia P. Jones, Judith A. Owen. KUBY. *Inmunología*, 8ª ed. (3ª ed. Traducida al español). Ciudad de México: MCGRAW HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2020.
7. Rankin LC, Artis D. Beyond Host Defense: Emerging Functions of the Immune System in Regulating Complex Tissue Physiology. *Cell*. 2018; 173(3):554-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.013>
8. Society E. Reproductive hormones [Internet]. Endocrine Society. 2022 [24 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/hormones-and-endocrine-function/reproductive-hormones>
9. Christensen A, Bentley G, Cabrera R, Ortega H, Perfito N, Wu T, et al. Hormonal Regulation of Female Reproduction. *Hormone And Metabolic Research*. 2012; 44(08):587-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306301>
10. Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation†. *Biology Of Reproduction*. 2018;99(1):101-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/biolre/iyoy059>
11. Kaprara A, Huhtaniemi IT. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. *Metabolism*. 2017;86:3-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.018>
12. Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, Lim F, Chang CY, McDonnell DP. Estrogen Receptor Signaling in the Immune System. *Endocrine Reviews* [Internet]. 16 de junio de 2022; 44(1):117-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac017>
13. Sciarra F, Campolo F, Franceschini E, Carlomagno F, Venneri M. Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2023; 24(7):6302. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24076302>
14. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16(10):626-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
15. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Frontiers In Immunology*. 2021; 11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604000>
16. Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Frontiers In Medicine* [Internet]. 11 de agosto de 2022; 9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.906475>
17. He S, Li H, Yu Z, Zhang F, Liang S, Liu H, et al. The Gut Microbiome and Sex Hormone-Related Diseases. *Frontiers In Microbiology* [Internet]. 2021; 12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.711137>
18. Santos-Marcos JA, Mora-Ortiz M, Tena-Sempere M, Lopez-Miranda J, Camargo A. Interaction between gut microbiota and sex hormones and their relation to sexual dimorphism in metabolic diseases. *Biology Of Sex Differences*. 2023; 14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00490-2>

19. Forsyth KS, Jiwrajka N, Lovell CD, Toothacre NE, Anguera MC. The conneXion between sex and immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2024; 24(7):487-502. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-024-00996-9>
20. Wenner Moyer M. ¿Por qué las mujeres padecen más enfermedades autoinmunes? - Un ensayo para mí - [Internet]. - [citado el 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.unensayoparami.org/es/noticias-medicas/articulo/por-que-las-mujeres-padecen-mas-enfermedades-autoinmunes>
21. Robinson GA., Peckham H, Jury EC, Taneja V, & Ciurtin C. Editorial: Sex bias in autoimmunity: From animal models to clinical research and applications. *Frontiers in medicine.* 2022; 9: 1112966. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1112966>
22. Mihealsick E, Word A, Scully EP. The impact of sex on HIV immunopathogenesis and therapeutic interventions. *Journal of Clinical Investigation.* 2024;134(18):e180075. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/180075>
23. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biology of Sex Differences.* 2020; 11(1):53. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>
24. Henstridge DC, Abildgaard J, Lindegaard B, Febbraio MA. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. Vol. 176, *British Journal of Pharmacology.* 2019; 176(21):4193–4207. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.14642> p. 4193-207
25. Kautzky-Willer A, Harreiter J, & Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews.* 2016; 37(3):278–316. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
26. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, et al. Diferencias de sexo y género en los resultados de la vacunación a lo largo de la vida. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017; 33:577–599. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>
27. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Seminars in Immunopathology.* Springer Verlag; 2019; 41(2):239–249. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0726-5>
28. Rio P, Caldarelli M, Chiantore M, Ocarino F, Candelli M, Gasbarrini A, et al. Immune Cells, Gut Microbiota, and Vaccines: A Gender Perspective. *Cells.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2024; 13(6): 526. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells13060526>
29. Hoffmann JP, Liu JA, Seddu K, Klein SL. Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity.* Cell Press. 2023; 56(11):2472-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.008>
30. Oertelt-Prigione S. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmunity reviews.* 2012; 11(6-7):A486–A492. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.023>
31. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones and Behavior.* 2012; 62(3):263-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.023>
32. Ghosh M, Rodriguez-Garcia M, Wira CR. The immune system in menopause: Pros and cons of hormone therapy. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2014; 142:171-175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.003>
33. Yalcinkaya A, Yalcinkaya R, Sardh F, Landegren N. Immune dynamics throughout life in relation to sex hormones and perspectives gained from gender-affirming hormone therapy. *Frontiers in Immunology.* 2025; 15: 1501364. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1501364>
34. Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL, Klein SL. The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9:1269. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01269>

35. Del Castillo-Izquierdo Á, Mayneris-Perxachs J, & Fernández-Real JM. Bidirectional relationships between the gut microbiome and sexual traits. *Am J Physiol- Cell Physiol*. 2022; 322(6):C1223–C1229. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00116.2022>
36. Rosser EC, de Gruijter NM and Matei DE. Mini-Review: Gut-Microbiota and the Sex-Bias in Autoimmunity – Lessons Learnt From Animal Models. *Front. Med*. 2022; 9:910561. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.910561/full>
37. Valeri F, Endres K. How biological sex of the host shapes its gut microbiota. *Front Neuroendocrinol*. 2021; 61:100912. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1016/j.yfrne.2021.100912>
38. García M, García A, & García M. Hormone replacement therapy and gut microbiota: implications for health. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018; 47(4): 747–762. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.05.002>
39. O'Toole PW, & Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015; 350(6265):1214–1215. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aad8464>
40. Foo YZ, Nakagawa S, Rhodes G, Simmons LW. The effects of sex hormones on immune function: a meta-analysis. *Biol Rev*. 2017; 92:551–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/brv.12243>
41. Lakshmikanth, T., Consiglio, C., Sardh, F. et al. Immune system adaptation during gender-affirming testosterone treatment. *Nature*. 2024; 633(8028):155-164. doi: 10.1038/s41586-024-07789-z. Erratum in: *Nature*. 2024 Oct;634(8033): E5. doi: 10.1038/s41586-024-08081-w. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07789-z>
42. World Professional Association for Transgender Health (WPATH). Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People. 8ª versión. 2022. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/26895269.2022.2100644>
43. White AA, Lin A, Bickendorf X, Cavve BS, Moore JK, Siafarikas A, et al. Potential immunological effects of gender-affirming hormone therapy in transgender people – an unexplored area of research. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022; 13:20420188221139612. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/20420188221139612>
44. Moulton VR. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2018; 9:2279. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>
45. Kurth F, Luders E, Sicotte NL, et al. Neuroprotective effects of testosterone treatment in men with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2014; 4:454–460. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.001>
46. Hellberg S, Raffetseder J, Rundquist O, Magnusson R, Papapavlou G, Jenmalm MC, Ernerudh J, Gustafsson M. Progesterone Dampens Immune Responses in In Vitro Activated CD4+ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy. *Front Immunol*. 2021; 12:672168. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672168>
47. Reske D, Haupt WF and Petereit HF. Gender change and its impact on the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5):347-349. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00577.x>
48. Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y, et al. Sexual dimorphism in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16(5):330-339. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.30>
49. Irelli A, Sirufo MM, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Sex and Gender Influences on Cancer Immunotherapy Response. *Biomedicines*. 2020; 8(7):232. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070232>
50. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, van Engelen K, Adank MA, Dreijerink KMA, Barbé E, Konings IRHM, den Heijer M. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019; 365:l1652. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.l1652>
51. Callander D, Cook T, Read P, et al. Sexually transmissible infections among transgender men and women attending Australian sexual health clinics. *Med J Aust*. 2019; 211(9):406-411. Disponible en: <https://doi.org/10.5694/mja2.50322>
52. Liwinski T, Auer MK, Schröder J, Pieknik I, Casar C, Schwinge D, et al. Gender-affirming hormonal therapy induces a gender-concordant fecal metagenome transition in transgender



- individuals. BMC Med. 2024; 22:346. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03548-z>
53. Villar CC, Sloniak MC, Assis JB de, Porto RC, Romito GA. Unveiling sex-disparities and the impact of gender-affirming hormone therapy on periodontal health. Front Dent Med. 2024; 5:1430193. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1430193>
54. Cho YH, Lee SY. Effect of Postmenopausal Hormone Therapy on Metabolic Syndrome and Its Components. J. Clin. Med. 2024; 13(14):4043. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm13144043>
55. Anagnostis P, Stevenson JC. Cardiovascular health and the menopause, metabolic health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2024; 38(1):101781. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101781>
56. Vloemans N, Al-Mrayat M. Metabolic consequences of gender-affirming hormone therapy in transgender adult persons. Practical Diabetes. 2023; 40(3):12-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pdi.2453>
57. Mullins TLK, Mullins ES. Thrombotic risk associated with gender-affirming hormone therapy. J Thromb Haemost. 2024; 22(8):2129-2139. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.015>