

# Implicaciones de la obesidad en el curso de la COVID-19

Implications of obesity in the course of COVID-19

Alex Patricio Morales Carrasco, MD<sup>1,2,3\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Eliana Robles Granda, MD<sup>2,4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2972-2106>, Lizeth Mosquera Meza, MD<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8005-3425>, Heidi Marín Molina, MD<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5750-538X>, Christian Ledesma Veloz, MD<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4327-6747>, Julia Cedeño Zambrano, MD<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9337-3735>, Luis Mejía Culcay, MD<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4255-3864>, Marlon Cárdenas Ruano, MD<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2473-555X>, Belina Riera Riera MD.<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6452-0601>

<sup>1</sup>Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina

<sup>2</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid -19.

<sup>3</sup>Master en Dirección y Gestión Sanitaria. Universidad internacional de la Rioja. España.

<sup>4</sup>Especialista en ginecología y obstetricia. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Alex Patricio Morales Carrasco. Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid -19. República del Ecuador. Teléfono: +593 984172302 correo electrónico: [tony2803@hotmail.es](mailto:tony2803@hotmail.es)

Recibido: 09/10/2020 Aceptado: 10/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4531333

## RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad han sido componentes dominantes en el panorama epidemiológico internacional en décadas recientes. La obesidad es un factor de riesgo ampliamente reconocido para el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y el cáncer, entre varias otras. Tanto de manera individual como en sinergia, estos factores elevan el riesgo de infecciones. Además, en el contexto de la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la obesidad se vinculó con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. Los mecanismos que intentan explicar la asociación entre la COVID-19 y la obesidad no se encuentran aclarados en su totalidad; sin embargo, se ha identificado a la inflamación crónica como un elemento central en este escenario. Los pacientes con obesidad suelen mostrar patrones nutricionales y polifarmacia que pueden condicionar de manera significativa el curso y abordaje clínico de la COVID-19, especialmente si coexiste con otras comorbilidades. Varios fármacos hipolipemiantes, antihiperlipemiantes y antihiperlipemiantes han despertado abundante controversia en este escenario en relación al empeoramiento o mejoramiento del curso clínico de la COVID-19. En este artículo se explora la relación entre la obesidad y la COVID-19 y sus repercusiones en el manejo clínico.

Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, tratamiento, coronavirus, COVID-19.

## ABSTRACT

Overweight and obesity have been dominant components in the international epidemiological outlook in recent decades. Obesity is a widely recognized risk factor for the development of various chronic non-communicable diseases such as diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, and cancer, among several others. Both individually and in synergy, these factors increase infection risk. In the context of the pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), obesity has been linked with higher risk for complications and mortality. The mechanisms underlying the association between COVID-19 and obesity have not been fully elucidated; however, chronic inflammation has been identified as a central element in this scenario. Patients with obesity tend to show nutritional patterns and polypharmacy, which may significantly modify the clinical course and management of COVID-19, especially in coexistence with other comorbidities. Various hypolipemic, antihyperglycemic, and antihypertensive drugs have awakened great controversy in this context, concerning the worsening or improvement of the clinical course of COVID-19. This article explores the relationship between obesity and COVID-19 and the repercussions in its clinical management.

Keywords: Obesity, overweight, management, coronavirus, COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad han sido componentes dominantes en el panorama epidemiológico internacional en décadas recientes. Según la Organización Mundial de la Salud, existen más de 650 millones de casos de obesidad a nivel mundial, lo que corresponde a cerca del 13% de la población adulta global<sup>1</sup>. De hecho, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades incluyen a los pacientes con obesidad entre aquellos con mayor riesgo para contraer infecciones, particularmente respiratorias, así como aumento en el riesgo de mortalidad. Asimismo, estos individuos suelen mostrar estadías intrahospitalarias más prolongadas<sup>2</sup>.

La obesidad es un factor de riesgo ampliamente reconocido para el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus (DM), las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer, entre varias otras<sup>3</sup>. No obstante, en el seno de la pandemia por enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19), se ha subrayado el vínculo entre la obesidad y un riesgo incrementado de complicaciones en estos casos, en particular en personas de edad avanzada y con comorbilidades preexistentes, como las promovidas por la misma obesidad<sup>4</sup>. En este artículo se explora la relación entre la obesidad y la COVID-19 y sus repercusiones en el manejo clínico.

### COVID-19 en la obesidad: biología y correlaciones clínicas

Los mecanismos que intentan explicar la asociación entre la COVID-19 y la obesidad no se encuentran aclarados en su totalidad; sin embargo, se ha identificado a la inflamación crónica como un elemento central en este escenario<sup>5</sup>. Ciertamente, la obesidad representa un estado inflamatorio de bajo grado, con secreción continua de numerosas moléculas señalizadoras provenientes del tejido adiposo hipertrófico o hiperplásico, incluyendo citocinas inflamatorias, adipocinas, TGF- $\beta$ , MCP-1, CXCL5, PAI-1, angiotensinógeno y múltiples moléculas angiogénicas<sup>6</sup>. La continuación de este proceso promueve la aparición de condiciones relacionadas, como la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), ECV y dislipidemias. A la vez, todas estas se han identificado como indicadores de riesgo en los pacientes con COVID-19<sup>7</sup>.

En un estudio por Zhu y cols. que involucró 127 pacientes con COVID-19, se hallaron elevaciones en los niveles de IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , PCR, fibrinógeno y porcentaje de neutrófilos en los pacientes obesos, junto con menor conteo de linfocitos y plaquetas ( $P < 0.05$ ). En efecto, se ha sugerido que los pacientes con síntomas severos por la COVID-19 a menudo presentan una exacerbación del ambiente inflamatorio preexistente. Se ha sugerido que el agente agresor exógeno induce un cambio brusco en la respuesta inmunológica, en un fenómeno denominado "tormenta de citocinas"<sup>8</sup>. Entre todas las citocinas, las IL-6 parecen vincularse con la mayor patogenicidad por SARS-CoV-2; y valores aumentados de esta molécula se han correlacionado con estadías hospitalarias más prolongadas para los pacientes con COVID-19<sup>9</sup>.

De igual forma, las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad como la DM2, HTA y otras ECV están en-

lazadas con mayor riesgo de mortalidad o presentaciones más graves de COVID-19<sup>10</sup>. En este sentido, Wang y cols. evaluaron 107 pacientes con diagnóstico de COVID-19, donde 38,3 % presentaba alguna afección médica coexistente. Entre estos, se encontró mayor riesgo de mortalidad en los individuos con HTA (OR: 5; IC95%: 1,748-14,301;  $p < 0,05$ ); ECV (OR: 7.972; IC95%: 2,290-27,753;  $p < 0,05$ ) y DM (OR: 4,8; IC95%: 1,310-18,184;  $p < 0,05$ ) (11). Esto se ha atribuido al incremento de la demanda metabólica y la reducción de la reserva cardiaca inducidas por la respuesta inflamatoria sistémica durante la infección, favoreciendo la descompensación de los pacientes con enfermedades crónicas<sup>12</sup>. La DM2 dibuja un escenario similar con inflamación crónica, al cual se añade un componente de inmunosupresión. Se ha reportado que los pacientes diabéticos también desarrollan cuadros de respuesta inflamatoria sistémica más graves, con mayor riesgo de complicaciones como el síndrome de distrés respiratorio agudo y shock, entre otras<sup>13</sup>.

Se ha especulado que la deficiencia de vitamina D también participe en el vínculo entre la obesidad y la COVID-19. La 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol se ha implicado en diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y pulmonares, con importantes efectos inmunomoduladores. Específicamente en el tracto respiratorio parece modular la expresión de varias isoformas de la enzima convertidora de angiotensina. Esto es clave, en tanto se ha determinado que la isoforma 2 (ACE2) puede actuar como puerta de entrada para el SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar<sup>14</sup>. Datos emergentes sugieren que la vitamina D podría ser un complemento para el control del entorno proinflamatorio en pacientes con COVID-19. Esto podría representar una opción valiosa en el contexto del paciente gravemente enfermo, especialmente aquellos con obesidad y DM2<sup>15</sup>.

### Impacto de la obesidad en el manejo de la COVID-19

Los pacientes con obesidad suelen mostrar patrones nutricionales y polifarmacia que pueden condicionar de manera significativa el curso y abordaje clínico de la COVID-19, especialmente si coexiste con otras comorbilidades. En relación a la dieta, es indispensable el cálculo de las necesidades energéticas, así como las proteínas, los micronutrientes y los fitonutrientes en consideración de la presencia y gravedad de la enfermedad, y las comorbilidades<sup>16</sup>. Para la mayoría de los pacientes, las necesidades energéticas se ubican entre 25-35 kilocalorías (kcal) por kilogramo (kg) de peso corporal (PC) por día; además, se debe garantizar al menos 1 g de proteína/kg de PC por día. No obstante, si el individuo presenta enfermedad renal con una tasa de filtrado glomerular  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el aporte de proteínas no debe ser superior a 0,6 g/kg de PC por día<sup>17</sup>.

Por otra parte, en pacientes con obesidad sarcopénica se recomienda utilizar las mismas estipulaciones, pero empleando el PC ideal para calcular los requisitos<sup>18</sup>. La pérdida de masa magra y función muscular es un problema común en las personas mayores y pacientes de todas las edades con enfermedades agudas y crónicas. En estas circunstancias, las medidas conservadoras incluyen fisioterapia junto al soporte nutricional con un aporte proteico de 1-1,5 g/kg de PC

por día, con suplementación de aminoácidos anabólicos específicos o sus metabolitos, y vitamina D, aproximadamente 800-1000 UI/día<sup>19</sup>. Ante la gran variabilidad de presentaciones clínicas de la obesidad, sus condiciones relacionadas y la COVID-19, el abordaje nutricional debe ser individualizado a las necesidades específicas de cada paciente, y es un aspecto que no debe ser soslayado en la práctica<sup>20</sup>.

Debido a la relación entre la obesidad y la hipercolesterolemia, las estatinas juegan un papel importante en el tratamiento de las personas obesas y en la prevención de las secuelas relacionadas a la enfermedad, siendo uno de los grupos de fármacos más prescritos en esta población<sup>21</sup>. Las estatinas se han relacionado con mejoría de la respuesta inmune y supresión de la inflamación provocada por virus, hongos, protozoos y bacterias<sup>22</sup>. En un modelo experimental in silicio, Reiner y cols. observaron la interacción del sitio de acoplamiento 6LU7 en el SARS-CoV-2 con el ligando 5GWZ, varias estatinas y varios antivirales, encontrando que la pivatatina, rosuvastatina, lovastatina y fluvastatina podrían ser posibles inhibidores de esta proteína. De este modo, se insinúa un papel potencial para estos fármacos en el bloqueo de la replicación viral y reducción de la respuesta inflamatoria en el huésped. Esto podría traducirse en menor riesgo de lesión pulmonar aguda y complicaciones cardiovasculares en la COVID-19<sup>23</sup>. Sin embargo, ante el uso eventual de antivirales en el tratamiento de la COVID-19, es necesario destacar las interacciones farmacológicas de algunas estatinas como la simvastatina o lovastatina, con los inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir, cuya administración simultánea con las anteriores acarrea mayor riesgo de rabdomiólisis<sup>24</sup>. Por ende, se exhorta la monitorización cuidadosa de los efectos adversos en estos casos, a la vez que se optimiza la terapia hipolipemiente<sup>25</sup>.

Otro grupo de fármacos hipolipemiantes con efectos prometedores en este escenario son los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). La PCSK9 es una enzima que interviene en la degradación de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) en el hepatocito, de tal manera que su inhibición aumenta la captación y retirada de las partículas de LDL del plasma<sup>26</sup>. La PCSK9 no sólo tiene un papel en el metabolismo de los lípidos sino también en las infecciones virales, especialmente el virus de la hepatitis C (VHC), así como también infecciones bacterianas y la patogenia de la sepsis y el shock séptico<sup>27</sup>. A nivel preclínico, Labonté y cols. han reportado un efecto antiviral producto de la regulación negativa del LDLR y CD81 en las células hepáticas y una asociación positiva con el aumento de la respuesta inflamatoria<sup>28</sup>. Aunque no se ha estudiado esta relación específicamente en lo concerniente a la COVID-19, su potencial para la mejoría del pronóstico de infecciones virales en pacientes con ECV preestablecida resulta especialmente llamativo<sup>29</sup>.

Por otro lado, entre los fármacos antihiperlipemiantes, la metformina es prometedora en el contexto de la COVID-19. Este es un fármaco antidiabético por excelencia, cuyos efectos incluyen la inhibición de la gluconeogénesis hepática, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la activación

de la señalización por AMPK, en asociación con mejorías en los niveles de insulina, leptina e incretinas<sup>30</sup>. Se le han atribuido acciones beneficiosas frente a infecciones virales como el virus de la hepatitis C (VHC), reduciendo la fibrosis hepática mediante la activación de la AMPK<sup>31</sup>. Tanto el SARS-CoV-2 como el VHC pueden conducir a disfunción hepática, lo cual ha dado pie a especulación sobre su utilidad en pacientes con DM y COVID-19. No obstante, no existe evidencia concluyente en este sentido hasta la fecha<sup>32</sup>.

También se han identificado controversias importantes circundando el tratamiento antihipertensivo —también frecuentemente usado en los pacientes con obesidad—, especialmente moléculas como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), en virtud de sus interacciones con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la expresión y función de la ACE2<sup>33</sup>. A nivel preclínico, se ha descrito un aumento en los niveles de ACE2 en los ventrículos izquierdos de ratas Lewis 4,7 veces mayor con el tratamiento con lisinopril, y 2,8 veces mayor con losartán<sup>34</sup>. Por otro lado, Soro-Paavonen y cols. observaron un aumento de 10-20% en la concentración sérica de ACE2 en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 tratadas con IECA (35). No obstante, esto podría no ser un efecto universal para todos los IECA y ARAII. Burchill y cols. evaluaron el efecto del ramipril y valsartán en ratas, sin identificar un aumento de la expresión de ACE2 en tejido cardíaco<sup>34</sup>. Por lo tanto, existe controversia notable alrededor de la continuación del tratamiento con IECA y ARAII en los casos de COVID-19, debido a la evidencia contradictoria en este escenario. Las recomendaciones formales indican mantener el uso de los IECA y ARAII aún durante el desarrollo de la COVID-19, a la luz del alto riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con su discontinuación<sup>36</sup>. De igual forma, los efectos potenciales de la terapia antihipertensiva y su manejo clínico en los pacientes con COVID-19 representan objetivos de investigación prioritarios<sup>37</sup>.

## CONCLUSIONES

Actualmente, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de numerosas enfermedades que involucran inflamación crónica. Ante el auge de la COVID-19 y el papel de la desregulación inmune e inflamatoria en su fisiopatología, la atención de la obesidad y sus entidades relacionadas se ha convertido en un punto focal de estudio. Es especialmente notorio el prospecto de la utilización de fármacos anti-inflamatorios e inmunomoduladores como algunos hipolipemiantes y antidiabéticos orales como la metformina en este escenario. Por otra parte, existen medicamentos controversiales como los IECA y ARAII, cuyo papel durante la infección sigue aún en discusión. Sin embargo, se necesita mayor investigación para concretar el manejo más apropiado de los pacientes con obesidad con el objetivo de reducir las complicaciones sistémicas y mejorar el pronóstico clínico.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. julio de 2020;108:154262.
3. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8.
4. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 5 de mayo de 2020;133(9):1025-31.
5. Buscemi S, Buscemi C, Batsis JA. There is a relationship between obesity and COVID-19 but more information is needed. *Obes Silver Spring Md*. 12 de mayo de 2020;10.1002/oby.22883.
6. Karczewski J, Iedzi ska E, Batur A, Jo czyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 1 de septiembre de 2018;29(3):83-94.
7. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obes Silver Spring Md*. 21 de abril de 2020;10.1002/oby.22843.
8. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. junio de 2020;95:332-9.
9. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mar [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.01.20029769>
10. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes*. 14 de mayo de 2020;1-3.
11. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. diciembre de 2020;24(1):188.
12. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-8.
13. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 7 de abril de 2020;e3319.
14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2 de abril de 2020;12(4):988.
15. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*. mayo de 2017;16(5):7432-8.
16. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-37.
17. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2020;74:110834.
18. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. junio de 2020;39(6):1631-8.
19. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*. junio de 2020;74:110835.
20. Ceravolo MG, De Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Negrini S. Systematic rapid «living» review on rehabilitation needs due to covid-19: update to march 31st 2020. *Eur J Phys Rehabil Med*. 22 de abril de 2020;10.23736/S1973-9087.20.06329-7.
21. Gaudette É, Goldman DP, Messali A, Sood N. Do Statins Reduce the Health and Health Care Costs of Obesity? *Pharmacoeconomics*. julio de 2015;33(7):723-34.
22. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. diciembre de 2020;7(1):11.
23. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):490-6.
24. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci AMS*. 16 de marzo de 2015;11(1):1-23.
25. Bifulco M, Gazzero P. Statins in coronavirus outbreak: It's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res*. junio de 2020;156:104803.
26. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76-91.
27. Khademi F, Momtazi-Borojeni AA, Reiner Ž, Banach M, Al-Rasadi KA, Sahebkar A. PCSK9 and infection: A potentially useful or dangerous association? *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2920-7.
28. Labonté P, Begley S, Guévin C, Asselin M-C, Nassoury N, Mayer G, et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology*. julio de 2009;50(1):17-24.
29. Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, Pirro M, Banach M, Awan Z, et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 01 de 2019;5(4):237-45.
30. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. junio de 2019;8(2):156-64.
31. Doyle M-A, Singer J, Lee T, Muir M, Cooper C. Improving treatment and liver fibrosis outcomes with metformin in HCV-HIV co-infected and HCV mono-infected patients with insulin resistance: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. diciembre de 2016;17(1):331.

32. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* mayo de 2020;163:108146.
33. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 17 de mayo de 2020;10.1002/path.5471.
34. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis.* 12 de marzo de 2020;43(3):219-22.
35. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens.* febrero de 2012;30(2):375-83.
36. Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, Ferri C, Minuz P, Muiesan ML, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens.* abril de 2020;27(2):105-8.
37. Talreja H, Tan J, Dawes M, Supershad S, Rabindranath K, Fisher J, et al. A consensus statement on the use of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in relation to COVID-19 (corona virus disease 2019). *N Z Med J.* 03 de 2020;133(1512):85-7.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

#### Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

**OPEN JOURNAL SYSTEMS**

**REDALYC** (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

**SCOPUS** de Excerpta Medica

**GOOGLE SCHOLAR**

**Scielo**

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST