



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Revisión

Síndrome metabólico como determinante en la complicación de pacientes COVID-19

Metabolic syndrome as a determinant of the complication of COVID-19 patients

Renzzo Mozo^{1, a*}, Kevin Minchola^{1, a}, José Moncada^{1, a}, Angie Montalvo^{1, a}, Fátima Morales^{1, a}, Astrid Olivares^{1, a}, Luis Parimango^{1, a}, Jorge Plascencia^{1, b, c}

1 Universidad Nacional Trujillo, Facultad de Medicina. Perú a Estudiante de Medicina b Magister en Biofísica y Fisiología c Médico cirujano

Correspondencia.

Renzzo Mozo

ramozo@unitru.edu.pe

Teléf.: 988500673

Recibido: 16/03/21

Aceptado: 05/07/21

RESUMEN

La obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemia han sido asociados con mayor severidad y mortalidad de COVID-19; esto establece una posible relación entre el síndrome metabólico y la severidad de COVID-19. Los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales estas comorbilidades contribuyen con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19 aún no están completamente dilucidados. La inflamación crónica contribuye con la disfunción del sistema inmunológico y un estado protrombótico; además, los niveles elevados de ECA2, punto de entrada de SARS-CoV-2, en el síndrome metabólico estarían implicados. Esta revisión describe las teorías que explicarían la relación entre el síndrome metabólico y COVID-19.

PALABRAS CLAVES: Síndrome metabólico, COVID-19, SARS-Cov-2, hipertensión, obesidad, dislipidemia, diabetes.

SUMMARY

Obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia have been associated with greater severity and mortality in COVID-19; this establishes a possible relationship between metabolic syndrome and severity of COVID-19. The pathophysiological mechanisms by which these comorbidities contribute with a worse prognosis in patients with COVID-19 are not yet completely elucidated. Chronic inflammation contributes to immune system dysfunction and a prothrombotic state; furthermore, elevated levels of ECA2, the entry point for SARS-CoV-2, in the metabolic syndrome would be implicated. This review describes the theories that would explain the relationship between metabolic syndrome and COVID-19.

KEY WORDS: Metabolic syndrome, COVID-19, SARS-Cov-2, hypertension, obesity, dyslipidemia, diabetes.

INTRODUCCIÓN

A finales del 2019, en la provincia china de Wuhan, se hallaron los primeros casos de una nueva cepa de coronavirus ⁽¹⁾. Esta nueva enfermedad designada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) es causada por el virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). La potencial transferencia de persona a persona ha diseminado rápidamente al SARS-CoV-2 alrededor del mundo y el 11 de marzo del 2020 la COVID-19 fue declarada como pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud). ⁽¹⁾ Hasta la fecha de redacción de este artículo, existen cerca de 30 millones de personas infectadas por esta enfermedad alrededor del mundo y más de 917 000 decesos; en Perú, ya son cerca de 700 000 infectados y más de 30 000 fallecidos, siendo la Libertad una de las regiones más afectadas por COVID-19 en el territorio nacional ⁽²⁾. El incremento de la morbilidad y la mortalidad se asocia con la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el tabaquismo ⁽³⁾. En particular, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, las enfermedades respiratorias crónicas, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus parecen cumplir un rol en el desarrollo de una forma más grave con varias complicaciones ⁽⁴⁾.

El SM (Síndrome Metabólico) es un grupo de diversos factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, ateroscleróticas y diabetes. La obesidad abdominal, la hipertensión, la hiperglicemia y la dislipidemia aterogénica son algunos de los factores de riesgo ⁽⁵⁾.

Las personas que sufren SM tienen una mayor probabilidad de padecer formas graves de COVID-19. Los índices de mortalidad de esta clase de pacientes son muy elevados ⁽⁶⁾. La ECA2 se expresa en diversos tejidos del organismo, y la unión SARS-CoV-2-ECA2 en estos tejidos, junto con complicaciones previas, agravan el estado de los pacientes diagnosticados con COVID-19 y SM previo ⁽⁷⁾.

PATOGÉNESIS DEL SÍNDROME METABÓLICO

El SM es un conjunto de alteraciones originadas por una combinación de factores genéticos, ambientales y conductas asociadas al exceso de grasa corporal abdominal ⁽⁸⁾.

El diagnóstico de SM se establece con ⁽⁹⁾:

- Aumento del perímetro abdominal; 94 cm en hombres y 88 cm en mujeres.
- Aumento de triglicéridos: igual o mayor de 150 mg/dL,
- Disminución del colesterol HDL: < 40 mg en hombres y < 50 mg en mujeres.
- Presión arterial sistólica: ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento antihipertensivo.
- Aumento de la de glucosa en ayuno: ≥ 100 mg/dL.

La patogénesis del SM es compleja, inicialmente se consideraba a la resistencia a la insulina (RI) como el eje de la teoría metabólica, sin embargo, ahora se le asocia como una consecuencia de la obesidad ⁽¹⁰⁾.

La obesidad cumple un papel de suma importancia debido al tejido adiposo, sobre todo el abdominal, es muy funcional en la liberación de: ácidos grasos, leptina, resistina, factor de necrosis tumoral α (FNT α), factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI1), interleucina 6 (IL-6), etc. Los mencionados factores favorecen el surgimiento de un estado proinflamatorio, RI y/o daño endotelial. La RI consiste en una deficiente captación de glucosa dependiente de insulina en los tejidos, especialmente en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. A largo plazo, se produce hiperglicemia que el páncreas intenta compensar con sobreproducción de insulina, y predispone al desarrollo de DM2 ^(11,12).

La hiperglicemia e hiperinsulinemia activan el sistema renina angiotensina-aldosterona, lo

que incrementa la presión arterial. Además, la hiperinsulinemia aumenta la reabsorción de

sodio a nivel renal y la actividad simpática, esto favorece la aparición de la hipertensión.

Por otro lado, los niveles elevados de angiotensina II pueden disminuir el uso de glucosa y la sensibilidad a la insulina contribuyendo al desarrollo del SM ⁽¹³⁾.

RELACIÓN DEL SM Y COVID-19

OBESIDAD

La correlación entre la obesidad y el COVID-19 no estaba clara al comienzo de esta pandemia. Los primeros estudios de COVID-19 no proporcionaron suficientes datos de pacientes como el peso corporal y estatura para calcular el IMC de los pacientes. Los

pacientes COVID-19 con obesidad grado II tienen un riesgo 7,36 veces mayor de recibir ventilación mecánica invasiva durante la atención hospitalaria, en comparación de los pacientes COVID-19 con un peso normal ^(14, 15). La tasa de hospitalización aumenta 2,0 y 2,2 veces en pacientes menores de 60 años con obesidad grado I y II, respectivamente. Además, tienen una mayor probabilidad de recibir cuidados intensivos en comparación de pacientes con peso normal y con sobrepeso ⁽¹⁶⁾. Un IMC superior a 25 kg/m² aumenta el riesgo de empeorar la COVID-19 y necesitar soporte respiratorio avanzado ⁽¹⁷⁾. La obesidad actúa como un factor de riesgo significativo de progresar a un estado crítico durante COVID-19 ⁽¹⁸⁾.

La expresión de ECA2 es mayor en el tejido adiposo visceral respecto al subcutáneo. Los individuos obesos con COVID-19 muestran niveles altos de ECA2 en el suero sanguíneo ⁽¹⁹⁾. No existe diferencia en la expresión de ECA2 por los adipocitos y las células progenitoras adiposas entre individuos obesos y no obesos; sin embargo, los individuos con obesidad tienen más tejido adiposo, una mayor cantidad de células que expresan ECA2 y, por tanto, una mayor cantidad de ECA2. Esto sugiere que el tejido adiposo en pacientes obesos podría servir como un reservorio viral y un órgano diana del SARS-CoV-2. De esta manera se podría relacionar las complicaciones graves de COVID-19 en pacientes con obesidad ⁽²⁰⁾.

Por otra parte, la inflamación crónica sistémica en la obesidad contribuye a la disfunción inmunológica, lo que desencadenaría COVID-19 muy severo. Los pacientes con obesidad muestran una reducción significativa de la actividad citotóxica de las células NK, que se asocia con una mayor susceptibilidad a infecciones virales. También presentan ganglios linfáticos reducidos y con menor número de células T, y capacidad reducida del sistema inmunológico para reconocer y lidiar eficazmente con los antígenos. Los adipocitos hipertróficos en la obesidad tienen predisposición a la apoptosis, esto lleva a la entrada de leucocitos y el incremento en la liberación de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo. La inflamación crónica sistémica de bajo grado inhibe la activación y migración de macrófagos, y perjudica la generación de anticuerpos neutralizantes y células T de memoria; esto estaría relacionado con una disminución en la activación de células efectoras del sistema

inmunológico y respuesta limitada y menor controlada de las defensas del paciente obeso ^(21, 22).

En la obesidad, la inflamación crónica conduce a un aumento de factores procoagulantes, moléculas de adhesión, trombina; disminución de factores anticoagulantes; y mayor activación plaquetaria, lo que aumenta el riesgo de trombosis. Los episodios tromboticos son una causa de defunción en enfermos con COVID-19, esto sugiere que la obesidad puede ser un factor de riesgo agravante de muerte por infección por COVID-19. Además, un gran porcentaje de pacientes con infección grave presentó niveles elevados de dímeros D ⁽²³⁾. También se ha asociado a la obesidad de manera fuerte e independiente con una mayor prevalencia de embolia pulmonar ⁽²²⁾.

Por otro lado, la obesidad se relaciona con una alteración de la fisiología y la mecánica pulmonar. Los individuos obesos asignan un porcentaje desproporcionadamente alto del consumo total de oxígeno corporal al trabajo respiratorio, lo que resulta en una reducción de los volúmenes respiratorios, disminución de la distensibilidad pulmonar, distribución anormal de la ventilación y la perfusión, e ineficiencia de los músculos respiratorios ⁽¹⁹⁾. Estos cambios podrían inducir o agravar síntomas como la disnea y sibilancias; la alteración de la ventilación-perfusión disminuye aún más la reserva ventilatoria, lo que hace que los obesos sean más propensos a la insuficiencia respiratoria ⁽²²⁾.

DISLIPIDEMIA

Durante el proceso infeccioso por COVID-19 los pacientes disminuyen sus niveles de colesterol HDL ⁽²⁴⁾. Este tipo de colesterol además de tener función antiaterogénica, es antiinfeccioso, antiinflamatorio, antiapoptótico y antioxidante ⁽²⁵⁾.

En el proceso de transición entre pacientes con síntomas leves a graves, se encontró: una desregulación del metabolismo de lípidos y disminución de múltiples apolipoproteínas, entre ellas las APOA1 y APOM, menor síntesis de hormonas esteroideas, niveles inferiores de: esfingolípidos y glicerofosfolípidos, así como de fosfatidilcolina ^(25,26).

Tanto la disminución de APOA1 Y APOM y de hormonas esteroideas (progesterona, andrógenos y los estrógenos) disminuyen la actividad fagocítica de

los macrófagos y la activación de otras células inmunes, dejando predispuesto al paciente con COVID-19 a la diseminación del virus; por otro lado, los esfingolípidos, glicerofosfolípidos y la fosdatidilcolina están involucrados en la transducción de señales y promueven la migración celular a zonas afectadas por inflamación ^(26,27).

En conclusión, los pacientes con niveles bajos de HDL muestran un mayor riesgo de infección. Por lo tanto, los niveles de HDL pueden estar asociados con el pronóstico de los pacientes con COVID-19. La desregulación negativa del metabolismo lipídico incluye a glicerofosfolípidos, esfingolípidos y ácidos grasos, en el suero de pacientes con COVID-19, probablemente debido al daño hepático ⁽²⁶⁾.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión forma parte de los componentes del SM que podrían aumentar significativamente el riesgo de una evolución severa de la COVID-19 y mortalidad en el paciente; siendo así un factor de riesgo predominante ^(1,28). Existe una gran prevalencia de hipertensión arterial asociada al sobrepeso y la obesidad ⁽²⁹⁾.

La hipertensión arterial tiene como características por una elevación persistente de la presión dentro de las arterias (presión arterial sistólica y diastólica), es así como guarda relación con la disfunción endotelial, y la ruptura del equilibrio entre los factores vasoconstrictores como las endotelinas y los factores relajantes como el óxido nítrico y factor hiperpolarizante del endotelio. Se destaca así una disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina I₂ (PGI₂), vasodpresora, y el aumento relativo intracelular del tromboxano A₂ (TXA₂), vasoconstrictor ⁽³⁰⁾.

Con el aumento del tejido adiposo se produce una mayor secreción de modificadores de la resistencia periférica y gasto cardíaco; como la leptina, hormona que actúa a nivel hipotalámico activando el sistema nervioso simpático y aumentando la frecuencia cardíaca; angiotensinógeno, precursor de la Ang II y activador del tono muscular; y el receptor de depuración de péptidos natriuréticos, que disminuye la concentración de estos péptidos con un efecto vasodilatador al también disminuir el volumen plasmático. También prevalece una disminución de los niveles de adiponectina con lo cual el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos se ven implicados ⁽³¹⁾.

En la hipertensión arterial existe una elevación persistente de la presión dentro de las arterias (presión arterial sistólica y diastólica), esto guarda relación con la disfunción endotelial, y el desequilibrio entre agentes vasoconstrictores como las endotelinas y agentes vasodilatadores como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y el óxido nítrico. Se destaca una reducción a nivel del endotelio de la prostaciclina I₂ (PGI₂), vasodpresora, y el aumento intracelular del vasoconstrictor tromboxano A₂ (TXA₂), vasoconstrictor ⁽³⁰⁾.

Con el aumento del tejido adiposo se produce una mayor secreción de modificadores de la resistencia periférica y gasto cardíaco; como la leptina, hormona que actúa a nivel hipotalámico activando el sistema nervioso simpático y aumentando la frecuencia cardíaca; angiotensinógeno, precursor de la Ang II y activador del tono muscular; y el receptor de depuración de péptidos natriuréticos, que disminuye la concentración de estos péptidos con un efecto vasodilatador al también disminuir el volumen plasmático. También prevalece un descenso en los niveles de adiponectina, con lo cual el metabolismo de ácidos grasos y glucosa se ven implicados. ⁽³¹⁾

En la hipertensión arterial asociada al síndrome metabólico se recomienda la utilización de los antagonistas del receptor de angiotensina II y los inhibidores de la ECA, que han sido demostrado sus beneficios en ensayos clínicos de control; sin embargo, estudios recientes en China destacan que pueden aumentar los niveles de ECA₂ y, en consecuencia, podrían tanto favorecer la infección como proteger del desarrollo de formas severas ^(29,32). Una hipótesis es que la excesiva activación del sistema renina-angiotensina (RAS) contribuiría al progreso de la lesión pulmonar relacionada con la COVID-19 con el fin de esclarecer la patogénesis que vincula la gravedad de la infección por la COVID-19 y la hipertensión ⁽³³⁾.

DIABETES E HIPERGLICEMIA

Investigaciones señalan a la DM como una de las comorbilidades más asiduas en pacientes que presentaron neumonía grave o fallecieron por la COVID-19, por ello, la DM se considera un factor de riesgo ⁽³⁴⁾. También, se ha reportado DM "de nueva aparición" y complicaciones metabólicas graves de DM preexistente en pacientes con Covid-19, como la cetoacidosis diabética y la hiperosmolaridad requiriendo altas dosis de insulina. Por ello, se ha

establecido el proyecto *CoviDIAB* con el objetivo de registrar pacientes con diabetes relacionada con COVID-19, estatuir el fenotipo y la extensión de la DM “de nueva aparición” definida por hiperglicemia, COVID-19 confirmado, antecedentes negativos de diabetes y de niveles normales de hemoglobina glucosilada⁽³⁵⁾.

Existen múltiples mecanismos que pueden explicar el aumento de la susceptibilidad a las complicaciones en pacientes diabéticos con COVID-19. Se sabe que los diabéticos poseen alteraciones en la quimiotaxis de neutrófilos, la liberación de citocinas pro inflamatorias, activación de células T y la fagocitosis, lo cual disminuye la respuesta contra algún agente infectante, así como el SARS-CoV-2. Además, se evidencia la disminución del factor C4 del complemento y una liberación alterada de IL-1 e IL-6 de las células mononucleares; también, los productos de glicosilación avanzados alteran la afinidad y la capacidad de opsonización de las inmunoglobulinas, además de inhibir la producción de IL-10, interferón gamma (IFN- γ) y FNT- α de las células T⁽³⁶⁾. Otro mecanismo, sería el aumento de la unión celular e infección del SARS-CoV-2, debido a la mayor expresión de ECA 2 en el pulmón, riñón, corazón y páncreas, como se ha reportado en modelos de diabetes mellitus en roedores. La excesiva expresión de la ECA 2 en pacientes con DM, supone una respuesta compensatoria para detener el daño de la microvasculatura renal en la nefropatía diabética y a largo plazo limitar el daño cardiovascular. Por otra parte, los antidiabéticos orales como tiazolidinedionas se han relacionan con una sobreexpresión de ECA 2^(34,37).

La obesidad asociada a la diabetes tipo 2, provoca un estado de inflamación secundario por la secreción crónica de adipocitocinas, especialmente de leptina. Esto genera estimulación de los receptores de leptina, que conlleva a la respuesta compensatoria de la proteína SOCS-3 (supresor of cytokine signaling-3) en diferentes tipos celulares. La proteína SOCS-3 no solo impide la señalización intracelular de leptina, sino también termina por reprimir la expresión de los genes de los interferones (IFN), que son una importante línea de defensa contra los patógenos intracelulares. Esta deficiencia de IFN se asocia con desenlaces más graves y con mayor duración de los síntomas⁽³⁶⁾.

Además, se reportó una injuria directa al páncreas posiblemente por SARS-CoV-2, que podría agravar

la hiperglicemia, o provocar diabetes transitoria. Los diferentes estudios, concluyen que la hiperglicemia está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad en personas con síndrome respiratorio agudo grave (SRAS), por ello, un mejor control glicémico disminuye las complicaciones⁽³⁸⁾.

Finalmente, un control óptimo de la glicemia ayuda a tener una mejor evolución frente a la infección del SARS-CoV-2, así también, la glicemia puede elevarse en los pacientes graves como efecto de los corticoesteroides o como respuesta al estrés. Por ello, en un paciente diagnosticado o con sospecha de COVID-19, la glicemia debe ser vigilada rigurosamente⁽³⁹⁾.

CONCLUSIÓN

Los factores de riesgo para el SM expuestos con anterioridad guardan relación con la gravedad de la COVID-19. El excesivo tejido adiposo que serviría como reservorio viral, y la disfunción inmunológica, causada por la diabetes e inflamación crónica sistémica presente en la obesidad, actuarían como determinantes en la complicación de pacientes COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Escobar G, Matta J, Taype-Huamani W, Ayala R, Amado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2020;20(2):180-185. DOI: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2940>.
2. RTVE.es. El mapa mundial del coronavirus: más de 28,5 millones de casos y más de 917.000 muertos en todo el mundo. RTVE.es. 2020 [acceso: 12/09/2020]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20200912/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
3. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res.* 2020 [acceso: 12/09/2020]; 48(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391440/>
4. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 [acceso 12/09/2020]; 14(4): 671–7. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205616/>
5. Grundy S.M. Metabolic Syndrome. In: Bonora E, DeFronzo R. (eds) Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders. Endocrinology. Springer, Cham; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-36694-0_3
 6. Montaña-Ramírez L, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. Rev Fac Med UNAM. 2020;63(4):30-34.
 7. Bansal R, Gubbi B, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. Endocrinology. 2020;161(10):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa112>
 8. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An Fac Med. 2013;74(4):315-20.
 9. Montero A, Segovia K, Vinelli I, Ulloa C, Montero D. Análisis descriptivo del síndrome metabólico en trabajadores de empresas en la costa ecuatoriana, 2017 y 2018. Revista San Gregorio. 2020 [acceso: 29/09/2020];1(39):162-76. Disponible en: <http://201.159.222.49/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/1368>
 10. Martínez R Gonzalo, Alonso K Rodrigo, Novik A Victoria. Síndrome metabólico: Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. Rev. méd.Chile. 2009;137(5):685-694. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000500014>
 11. Albornoz R, Pérez I. Nutrición y síndrome metabólico. Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria. 2012 [acceso: 30/09/2020];32(3):92-7. Disponible en: <https://medes.com/publication/79997>
 12. Villalobos Sánchez A, Millán García G, Narankievickz D. Síndrome metabólico. Medicine. 2017 [acceso: 30/09/2020];12(42):2485-93. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-sindrome-metabolico-articulo-S0304541217302482>
 13. Carvajal-Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. Med. leg. Costa Rica. 2017 [acceso: 30/09/2020]; 34(1):175-193. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en
 14. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. Diabetes Metab Syndr. 2020 [acceso: 30/09/2020];14(4):655-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217103/>
 15. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020 [acceso: 30/09/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262326/>
 16. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clin Infect Dis. 2020 [acceso: 30/09/2020];71(15):896-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/896/5818333>
 17. Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020;288(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
 18. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2020;14(4):295-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>
 19. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. Int J Mol Sci. 2020;21(16):1-28. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165793>
 20. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. Obes Rev. 2020;21(6):1-2. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13034>
 21. Caci G, Albini A, Malerba M, Noonan DM, Pochetti P, Polosa R. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. J Clin Med. 2020;9(8):1-12. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082511>
 22. Zhou Y, Chi J, Wenshan Lv, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). Diabetes Metab Res Rev. 2020:1-14. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>
 23. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020;319(1):105-109. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>
 24. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. Lipids Health Dis. 2020;19(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
 25. Ruiz M, Frej C, Holmér A, Guo LJ, Tran S, Dahlbäck B. High-Density Lipoprotein-Associated Apolipoprotein M Limits Endothelial Inflammation by Delivering Sphingosine-1-Phosphate to the Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(1):118-129. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308435>
 26. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. Cell. 2020;182(1):59-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>

27. Weigert A, Olesch C y Brüne B. Sphingosine-1-Phosphate and Macrophage Biology-How the Sphinx Tames the Big Eater. *Front Immunol.* 2019;10:1706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01706>
28. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford J, McGin T, Davidson K et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
29. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37(4):176-180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.06.003>
30. Wagner-Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial. *An. Fac. med.* 2010;71(4):225-229.
31. García A, Augusto M, Martínez M, Merchán C, Mayorga C y Barragán A. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. *Arch. Cardiol. Méx.* 2017;87(4):336-344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.02.001>.
32. Ferrario C, Jessup J, Chappell M, Averill D, Brosnihan K.B., Tallant E.A. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111:2605–2610. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
33. Molina DI, Muñoz TM, Guevara K. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II: ¿aumentan el riesgo de COVID-19? *Revista Colombiana De Cardiología.* 2020;27(3):132–136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.003>
34. Fang L, Karakoulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
35. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789-790. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
36. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology.* 2020 [acceso: 20/09/2020];161(10). Disponible en: <https://academic.oup.com/endo/article/161/10/bqaa112/5865309>
37. Luján D, Guatibonza-García V, Pérez-Londoño A, Mendivil CO. COVID-19 y fisiopatología de la diabetes. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes.* 2020;7(2):67-71.
38. Bellido V, Pérez A. Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(6):355-356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001>
39. Medina-Chávez JH, Colín-Luna JI, Mendoza-Martínez P, Santoyo-Gómez DL, Cruz-Aranda JE. Recomendaciones para el manejo del paciente con hiperglucemia o diabetes mellitus y COVID-19. *Med Interna México.* 2020;36(3):344-356.

Citar como: Mozo R, Minchola K, Moncada J, Montalvo A, Morales F, Olivares A, Parimango L, Plascencia J. Síndrome metabólico como determinante en la complicación de pacientes COVID-19. *Rev méd Trujillo* 2021;16(3):222-28