

México con alta prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas y factores de riesgo que favorecen desarrollar COVID-19

Mexico with high prevalence of chronic-degenerative diseases and risk factors that favor the development of COVID-19

José Luis VIQUE-SÁNCHEZ, Octavio GALINDO-HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, BC, México.

Recibido: 17/diciembre/2020. Aceptado: 16/enero/2021.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 ha infectado a casi 75 millones de personas en todo el mundo y causando más de 1 millón 680 mil muertes en 191 países (Diciembre 2020). En México con más de 1,300,000 casos y 115,000 muertes por COVID-19, se tienen que tomar medidas adecuadas para prevenir contagios y complicaciones mayores, son indispensables para el sistema de salud en México.

Objetivo: Identificar factores de riesgo que puedan ser característicos de México y contribuyen a un mayor riesgo ante el COVID-19. Generar conciencia y comprensión de estos factores de riesgo como problema de la Salud Pública.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión de artículos indexados en PubMed y Redalyc entre los meses (diciembre 2019 - julio 2020), utilizando las palabras claves "COVID-19, ACE2, Risk factor, Chronic-degenerative diseases, Mexico, Obesity, Overweight", en el que se revisaron 39 artículos con dos o más palabras claves como criterio de inclusión, así como se utilizaron 4 reportes específicos de prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas y factores de riesgo de México (ENSANUT 2012, 2016, 2018 y OCDE-Health at a Glance 2019).

Resultados: Las enfermedades crónico-degenerativas podrían favorecer la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), por lo tanto, el aumento de la expresión de la ECA2 aumenta el riesgo de COVID-19 en este tipo de pacientes en México.

Conclusiones: El incremento de la ECA2 en la membrana celular está favorecido por el desarrollo de enfermedades como diabetes, hipertensión, factores de riesgo (sobrepeso, obesidad, tabaquismo), así como el uso de medicamentos anti-hipertensivos. Es necesario que el sistema de salud en México desarrolle medidas preventivas en diversos ámbitos, con el objetivo de disminuir este tipo de enfermedades y factores de riesgo para prevenir el desarrollo del COVID-19.

PALABRAS CLAVE

COVID-19, ECA2, Factor de riesgo, Prevención, Enfermedades crónico-degenerativas.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus has infected almost 75 million people worldwide and causing more than 1,680,000 deaths in 191 countries (December 2020). In Mexico with more than 1,300,000 cases and 115,000 deaths from COVID-19, adequate measures must be taken to prevent contagions and major complications, they are essential for the health system in Mexico.

Objective: Identify risk factors that may be characteristic of Mexico and contribute to a higher risk before COVID-19. Generate awareness and understanding of these risk factors as a Public Health problem.

Correspondencia:
Jose Luis Vique-Sánchez
jvique@uabc.edu.mx

Materials and methods: A review of articles indexed in PubMed and Redalyc was carried out between the months (December 2019 - July 2020), using the keywords "COVID-19, ACE2, Risk factor, Chronic-degenerative diseases, Mexico, Obesity, Overweight", in the 39 articles were reviewed with two or more keywords as inclusion criteria, as well as 4 specific reports of the prevalence of chronic degenerative diseases and risk factors from Mexico (ENSANUT 2012, 2016, 2018 and OECD-Health at a Glance 2019).

Results: Chronic-degenerative diseases could favor the expression of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), therefore, increased ACE2 expression increases the risk of COVID-19 in this type of patient in Mexico.

Conclusions: The increase in ACE2 in the cell membrane is favored by the development of diseases such as diabetes, hypertension, risk factors (overweight, obesity, smoking), as well as the use of anti-hypertensive drugs. It is necessary for the health system in Mexico to develop preventive measures in various areas, with the aim of reducing this type of diseases and risk factors to prevent the development of COVID-19.

KEY WORDS

COVID-19, ACE2, Risk factor, Prevention, Chronic-degenerative diseases.

INTRODUCCIÓN

Al momento de escribir este artículo, la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 ha afectado a más de 75 millones de personas en todo el mundo, causando más de 1,680,000 muertes en 191 países¹ (al 16 de diciembre del 2020). En México en la fase 3 de la pandemia, con más de 1,300,000 casos y 115,000 muertes por COVID-19², no se tiene la capacidad para abordar de manera adecuada a esta enfermedad y sus complicaciones, por lo que, tomar medidas adecuadas para prevenir contagios y complicaciones mayores, son indispensables para el sistema de salud en México. Al no existir tratamientos efectivos, es urgente proponer nuevas medidas que contribuyan a disminuir los factores de riesgo, que son característicos a las condiciones de salud de la población mexicana, así como el desarrollo de nuevos tratamientos. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 genera una amplia gama de signos y síntomas, causando enfermedades respiratorias principalmente^{3,4}. Hay trabajos donde se describe el desarrollo de medicamentos específicos contra el SARS-CoV (2002), identificando a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como la proteína que facilita la entrada en la célula⁵, además de otro trabajo el cual dio a conocer los aminoácidos presentes en la interacción entre la región del dominio de interacción de la proteína espiga (Proteína-S) del SARS-CoV y los aminoácidos en ECA2^{6,7}, así como compuestos dirigidos a proteínas importantes en el SARS-CoV, por ejemplo, la proteasa principal (Mpro)⁸⁻¹⁰.

Aunque existe una gran similitud entre el SARS-CoV y SARS-CoV-2, no se presentan los mismos resultados de compuestos o anticuerpos que se han probado en el SARS-CoV, claramente, el efecto es menor cuando se aplica en el SARS-CoV-2^{11,12}.

Se determinó que en el SARS-CoV, la ECA2 tiene una función muy importante para que pueda insertarse, atravesar la membrana celular y poder replicar el SARS-CoV; tomando en cuenta que el SARS-CoV-2 también interactúa con la ECA2^{13,14}, la estructura de la ECA2 en interacción con la Proteína-S del SARS-CoV-2 ya ha sido documentada, en la cual reportan los aminoácidos importantes en la ECA2 (Gln24, Asp30, His34, Tyr41, Gln42, Met82, Lys353 y Arg357) para interactuar en la región de dominio de interacción (RBD) de la proteína espiga (Proteína-S) del SARS-CoV-2 (Figura 1)^{12,14-16}.

Como se ha mencionado brevemente, hay varios trabajos enfocados al desarrollo de fármacos contra el SARS-CoV-2, pero hay muy pocos trabajos, que se enfoquen a desarrollar un fármaco que este dirigido hacia la ECA2¹⁷, y que éstos, puedan impedir o dificultar la interacción con el virus. Esto podría deberse, a las funciones que desarrolla la ECA2 en los diferentes órganos y sistemas¹⁸, además está demostrado que las personas con enfermedades crónico-degenerativas, como diabetes e hipertensión, expresan en mayor proporción la ECA2 en la membrana celular^{19,20}, así como se ha identificado una relación al aumento de la ECA2 con la ingesta de algunos fármacos que se utilizan contra la hipertensión y que no afectan el proceso de infección del SARS-CoV-2 (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina)²⁰⁻²⁴, por lo tanto, factores de riesgo y enfermedades crónico-degenerativas aumentan el riesgo para que el virus pueda infectar a las células.

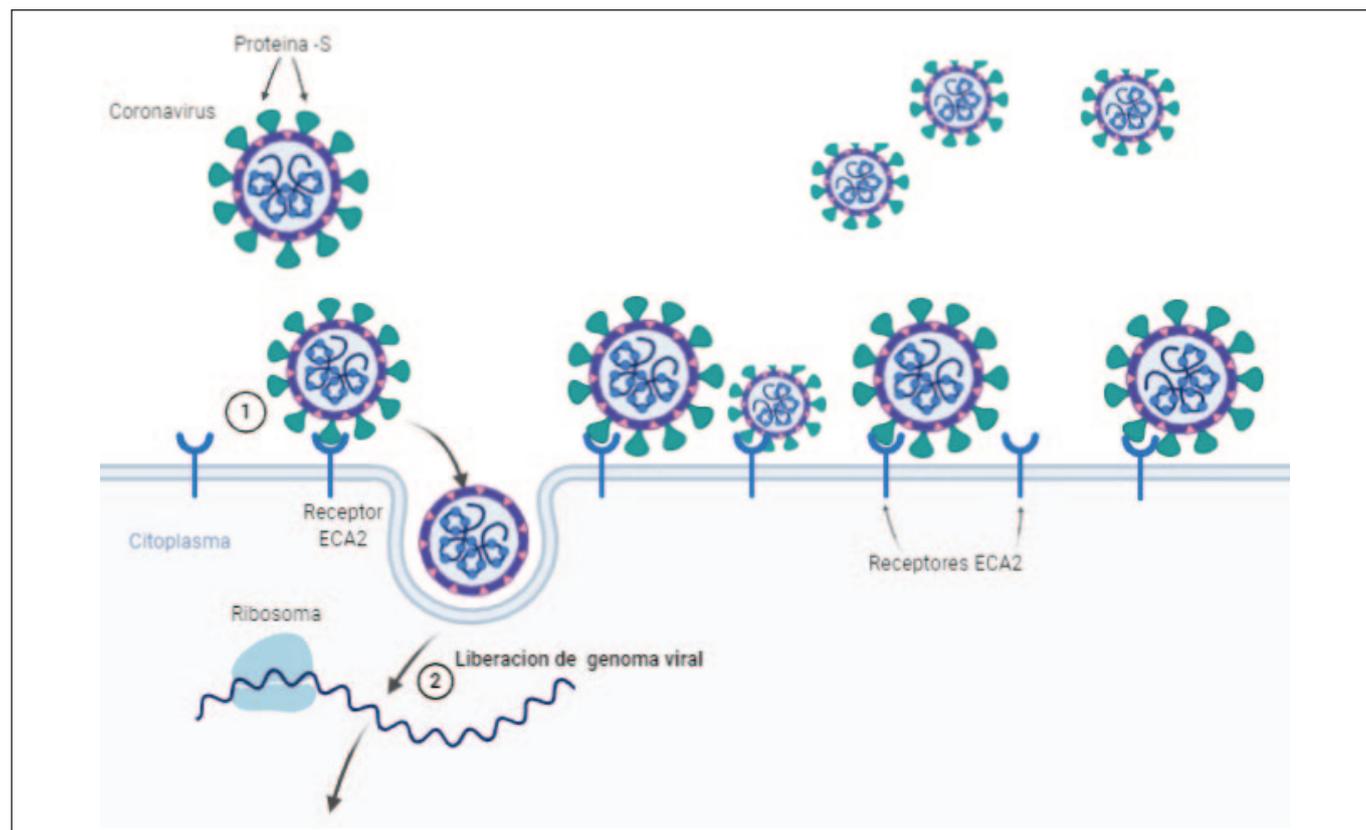
MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos indexados en PubMed y Redalyc entre los meses (diciembre 2019 - julio 2020), utilizando las palabras claves "COVID-19, ACE2, Risk factor, Chronic-degenerative diseases, Mexico, Obesity, Overweight" relacionados a COVID-19, SARS-CoV y SARS-CoV-2; en el que se revisaron 39 artículos con dos o más palabras claves como criterio de inclusión, así como se utilizaron 4 reportes específicos de prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas y factores de riesgo de México; reportes completos de la encuesta nacional de salud y nutrición del 2012, 2016 y 2018 (ENSANUT2012, 2016 y 2018) y el reporte de la OCDE-Health at a Glance 2019.

RESULTADOS

Se identificaron factores de riesgo que podrían aumentar la expresión de la ECA2 en la población mexicana (en zonas urbanas y rurales), utilizando evaluaciones de condiciones económicas, alimentación, culturales, programas sociales y enfer-

Figura 1. Se muestra la interacción entre la proteína-S del SARS-CoV-2 y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), para que el coronavirus pueda atravesar la membrana celular y libere su genoma viral en el citoplasma.



Hecha en BioRender.

medades crónico-degenerativas como la diabetes y adultos con hipertensión²⁶⁻³¹.

La prevalencia de la diabetes, de acuerdo con los resultados mostrados entre los años 2012 (6.4 %) a 2018 (10.4 %) ^{26,30}, muestra un aumento del 4 % en la prevalencia, por lo tanto es un incremento de esta enfermedad y este tipo de población tiene un aumento ya reportado en la expresión de la ECA2 en la membrana celular^{19,20,32,33}, incrementando el riesgo de esta población para desarrollar la infección por COVID-19^{20,32}, identificando a los estados con más prevalencia en Campeche, Tamaulipas, Hidalgo, CDMX y Nuevo León, por lo que se puede proponer que estos estados tienen factores de riesgo para desarrollar COVID-19.

Otra enfermedad que se relaciona con el aumento de la ECA2 es la hipertensión arterial, de acuerdo a la ENSANUT 2018^{26,28}, en la población de 20 años y más, hay un aumento en el porcentaje con respecto a los datos del 2012, ya que pasa en el año 2012 del 16.6% al 18.4% en el año 2018, y esta enfermedad aumenta su porcentaje a 26.7% en el grupo de personas de 70 a 79 años; los estados con más enfermos de hipertensión son Campeche, Sonora, Veracruz, Chihuahua y Coahuila, por lo que, esta enfermedad resulta un factor de riesgo determinante desarrollar COVID-19 en esta población.

Otros factores de riesgo en la población son el colesterol, triglicéridos, tabaquismo, sobrepeso y obesidad^{26,29,31}, los cuales serán importantes en los próximos 5 o 10 años, generando mayor predisposición en la población para presentar diabetes e hipertensión arterial. Con respecto al colesterol y triglicéridos en la población de 20 años y más, con valores por arriba de los límites normales, se muestra un aumento de la prevalencia entre los años 2012 a 2018 con 13 % y 19.5 % respectivamente. El sobrepeso y la obesidad han aumentado sus cifras de una manera alarmante en los últimos 30 años, tomando como base los datos presentados en el año 2012 y el año 2018, se encontró un aumento en la prevalencia de 71.3% a 75.2% respectivamente, reportando los estados con una mayor población en esta condición en Veracruz, Quintana Roo, Colima, Sonora y Tabasco. Al ser estos factores de riesgo de gran importancia para la predisposición a presentar enfermedades crónico-degenerativas, es importante destacar que dentro de los elementos que hacen más vulnerable a la población para presentar obesidad y sobrepeso, encontramos la coexistencia de desempleo, realización de actividades sedentarias, menor acceso a servicios de salud y un bajo nivel de seguridad alimentaria^{28,31}. Un dato que debe ser considerado es que la OCDE, reportó que México ha sido de los países más afectados en el mundo por la obesidad ocupando el segundo lugar con un 72.5% de los adultos²⁷.

Otro factor de riesgo que se asocia a las complicaciones de la ECA2 y las funciones respiratorias, es el tabaquismo; en la ENSANUT 2018 se muestra que la población de 19 años ya se empieza a desarrollar este factor de riesgo, presente hasta en el 11 % en la población de 15 a 19 años, predominando en los hombres, y que va aumentando hasta el 31 % en las personas que tienen una actividad laboral remunerada³⁴.

Comparando los datos que reporta México con datos de la OCDE (Tabla 1), es posible identificar que México está por arriba en varios factores de riesgo (indicadores) que se han mencionado^{25,35,36}. Al analizar los datos de las enfermedades ya mencionadas, como la diabetes, que en México está presente en el 13.1 % de la población y en los países de la OCDE tienen un promedio de 6.4 %; en el caso de la obesidad en mayores de 15 años, se encuentra a México con 72.5% y el promedio de la OCDE con 55.6%.

Tabla 1. Indicadores de salud y factores de riesgo, datos del Health at a Glance 2019²⁵.

Indicadores de salud, enfermedades y factores de riesgo	México	Promedio en OCDE
Diabetes	13.1 %	6.4 %
Obesidad 15 años y mas	72.5 %	55.6 %
Obesidad entre nidos de 5 a 9 años	37.7 %	31.4 %
Gasto per cápita y % PIB en sistema de salud	5.5 %	8.8 %

DISCUSIÓN

De acuerdo a la ENSANUT 2018²⁶ y a la Health at a Glance 2019 de la OCDE²⁵, se muestran datos que indican que la población mexicana puede presentar, aun mas factores de riesgo para desarrollar el COVID-19, facilitando la entrada del virus SARS-CoV-2 a la célula por la interacción de la Proteína-S con la ECA2^{19,20,32}. Las enfermedades y los factores de riesgo mencionados por diferentes organismos, muestran que hay condiciones en México que hacen que aumenten cada año; entre los años 2012 a 2018 en la ENSANUT, todos los indicadores aumentaron su porcentaje en la población mexicana, a pesar de los programas sociales y las medidas preventivas aplicados para disminuir estos indicadores, no se ha podido lograr una disminución en estos datos; pero como ya está reportado, todos estos indicadores, están relacionados con el aumento en la sobreexpresión de la ECA2 en la membrana celular de diferentes tejidos que se relacionan con el proceso infeccioso del COVID-19.^{32,33,37}

En México se han identificado desigualdades en el acceso a los servicios de salud, tomando en cuenta que la condición de aseguramiento no garantiza el acceso a dichos servicios, re-

lacionándose a su vez con el nivel socioeconómico de la población³⁸. Este dato tiene mayor importancia, porque en la población mexicana en ocasiones se presenta un inadecuado control de las enfermedades crónico-degenerativas, así como el no recibir una atención oportuna que permita tomar medidas preventivas y brindar educación sanitaria para mejorar las cifras de estas enfermedades. Por lo tanto, la falta de accesibilidad a los servicios médicos favorece el aumento de la prevalencia e incidencia de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, la baja detección de la diabetes y el acceso a los servicios de salud, se asocian a un nivel socioeconómico bajo y a un nivel escolar bajo; siendo esta una enfermedad que repercute de manera importante en la salud de esta población, pues se estima que para el año 2030 su prevalencia llegará a estar entre el 12% y 18%, y para el 2050 estará entre el 14% y 22%³⁰. Además, se reportan Ingresos hospitalarios elevados por diabetes (México 249 y OCDE 129 por cada 100,000 habitantes)³⁵. Para tratar de explicar los datos anteriores, esta reportado que la población mexicana tiene dietas mal equilibradas y estilos de vida sedentarios, los cuales favorecen al desarrollo de sobrepeso u obesidad²⁵.

Actualmente no hay un tratamiento eficaz contra el COVID-19, hay trabajos de desarrollo de fármacos contra el SARS-CoV-2^{7-10,39}, contra la ECA2¹⁶, así como el estudio del efecto de compuestos o fármacos en las funciones de la ECA2^{32,37,40,41}.

Por lo que la ECA2 en la población mexicana podría tener más importancia para ser considerada como un factor de riesgo y que se pueda controlar de mejor manera en un futuro, además de prevenir, la infección por otro posible virus del tipo de coronavirus que tenga interacción con la ECA2 para poder atravesar la membrana y realizar su proceso patológico^{6,15,42}.

Por lo que el identificar factores de riesgo que se presentan en la población mexicana, y que favorecen a este tipo de virus, nos ayudará a establecer medidas que contribuyan a la disminución de la expresión de la ECA2, ayudando a la prevención del COVID-19 y de otra posible epidemia en México, tomando en cuenta que en México, las enfermedades y factores de riesgo que se relacionan con la ECA2 están aumentados en diferentes estados como: CDMX, Campeche, Tamaulipas, Hidalgo, Nuevo León, Sonora, Veracruz, Chihuahua, Coahuila, Quintana Roo, Colima y Tabasco; donde sería necesario reforzar dichas medidas preventivas.

México enfrenta importantes desafíos en salud, como el incremento en las tasas de obesidad y diabetes, la calidad de la atención primaria y de los hospitales no es suficiente para abordar esos problemas, además de dificultades para el acceso a servicios de salud y salarios bajos en más del 70 % de la población en México, lo que condiciona a un nivel socioeconómico bajo y una restricción en el acceso a los servicios de salud, dando como consecuencia una escasa detección

oportuna de enfermedades crónico-degenerativas, un mal manejo y control de las mismas, y de igual manera una escasa prevención de factores de riesgo condicionantes para presentar estas enfermedades, lo que convierte a México en un país con una alta predisposición a desarrollar la infección por COVID-19, así como sus complicaciones.

CONCLUSIONES

Esta revisión, propone dar mayor importancia a enfermedades (diabetes, hipertensión) y factores de riesgo (sobrepeso, obesidad, tabaquismo, mala alimentación) que podrían aumentar la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y favorecer el desarrollo del COVID-19 en la población mexicana. Estas enfermedades y factores de riesgo son problemas de la Salud Pública en México, por lo tanto, se tienen que replantear medidas para abordarlos para que en los nuevos programas sociales y campañas de prevención sea posible ir disminuyendo estos indicadores, que se relacionan con el proceso infeccioso del COVID-19.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de FMM-UABC, PRODEP y SNI-CONACYT.

REFERENCIAS

- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. 10 mayo 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 10 mayo 2020.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016;14(8):523–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27344959>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 28;NEJMoa2002032. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
- Han DP, Penn-Nicholson A, Cho MW. Identification of critical determinants on ACE2 for SARS-CoV entry and development of a potent entry inhibitor. *Virology* [Internet]. 2006 Jun;350(1):15–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004268220600033X>
- Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* [Internet]. 2005 Sep 16;309(5742):1864–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16166518>
- Wu Y-S, Lin W-H, Hsu JT-A, Hsieh H-P. Antiviral drug discovery against SARS-CoV. *Curr Med Chem*. 2006;13(17):2003–20.
- Wang L, Bao B-B, Song G-Q, Chen C, Zhang X-M, Lu W, et al. Discovery of unsymmetrical aromatic disulfides as novel inhibitors of SARS-CoV main protease: Chemical synthesis, biological evaluation, molecular docking and 3D-QSAR study. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2017 Sep;137:450–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523417304063>
- Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A Sequence Homology and Bioinformatic Approach Can Predict Candidate Targets for Immune Responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931312820301669>
- Ton A-T, Gentile F, Hsing M, Ban F, Cherkasov A. Rapid Identification of Potential Inhibitors of SARS CoV 2 Main Protease by Deep Docking of 1.3 Billion Compounds. *Mol Inform* [Internet]. 2020 Mar 11;minf.202000028. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/minf.202000028>
- Walls AC, Xiong X, Park Y-J, Tortorici MA, Snijder J, Quispe J, et al. Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion. *Cell*. 2019 Feb;176(5):1026–1039.e15.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020 Mar;367(6483):1260–3.
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Mar.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Mar 4;eabb2762. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abb2762>
- Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Apr;105998. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920301564>
- Benítez-Cardoza CG, Vique-Sánchez JL. Potential inhibitors of the interaction between ACE2 and SARS-CoV-2 (RBD), to develop a drug. *Life Sci* [Internet]. 2020 Jun;117970. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520307207>
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2020 May 1;318(5):H1084–90. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00217.2020>
- McLachlan CS. The angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor in the prevention and treatment of COVID-19 are distinctly different paradigms. *Clin Hypertens* [Internet]. 2020 Dec 15;26(1):14. Available from: <https://clinicalhypertension.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40885-020-00147-x>
- Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?

- Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Apr;8(4):e21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020301168>
21. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med* [Internet]. 2020 Mar 23; Available from: <https://academic.oup.com/jtm/advance-article/doi/10.1093/jtm/taaa041/5809509>
 22. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 1;NEJMe2012924. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2012924>
 23. Soria Arcos F, Romero-Puche A, Vicente Vera T. [Controversy regarding ACE inhibitors / ARBs in Covid-19]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020 Apr 10; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292227>
 24. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 1;NEJMoa2006923. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2006923>
 25. Health at a Glance 2019 (Summary in English). 2019;
 26. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. 2018.
 27. Shamah-Levy T, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Resultados en localidades con menos de 100 000 habitantes. *Salud Publica Mex*. 2019;61(6):707–8.
 28. Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Barrientos-Gutiérrez T, Bautista-Arredondo S, Romero-Martínez M, Pelcastre-Villafuerte B, et al. La salud de los mexicanos que habitan en localidades de menos de 100 000 habitantes. *Salud Publica Mex*. 2019;61(6, nov-dic):709.
 29. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J, et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex*. 2019;61(6, nov-dic):852.
 30. Villalobos A, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, Mendoza-Alvarado LR, Flores-Luna M de L, et al. Atención médica y acciones de autocuidado en personas que viven con diabetes, según nivel socioeconómico. *Salud Publica Mex*. 2019;61(6, nov-dic):876.
 31. Medina-Zacarias MC, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gómez-Humarán IM, Hernández-Cordero SL. Factores de riesgo asociados con sobrepeso y obesidad en adolescentes mexicanas. *Salud Publica Mex*. 2020;62(2):125–36.
 32. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2020 May;318(5):H1084–90.
 33. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.
 34. González-Bautista E, Zavala-Arciniega L, Rivera-Rivera L, Leyva-López A, Natera-Rey G, Reynales-Shigematsu LM. Factores sociales asociados con el consumo de tabaco y alcohol en adolescentes mexicanos de poblaciones menores a 100 000 habitantes. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019 Dec 5;61(6, nov-dic):764. Available from: <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10563>
 35. Guanais F. ¿Cómo se compara el sistema de salud de México con otros miembros de la OCDE? Descripción general basada en indicadores de Health at a Glance 2019 Principales temas. 2019;
 36. Colombo Francesca; James Chris. El gasto en salud superará el crecimiento del PIB en 2030. 2019;1–2.
 37. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020 Mar;
 38. Gutiérrez JP, Heredia-Pi I, Hernández-Serrato MI, Pelcastre-Villafuerte BE, Torres-Pereda P, Reyes-Morales H. Desigualdades en el acceso a servicios, base de las políticas para la reducción de la brecha en salud. *Salud Publica Mex*. 2019;61(6, nov-dic):726.
 39. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Mar 20;eabb3405. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abb3405>
 40. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000 Sep;87(5).
 41. Dales NA, Gould AE, Brown JA, Calderwood EF, Guan B, Minor CA, et al. Substrate-Based Design of the First Class of Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Inhibitors. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2002 Oct;124(40):11852–3. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja0277226>
 42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420302294>