



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera**

**IMPACTO EN LA MORTALIDAD Y
AGRAVAMIENTO DE CASOS DE
COVID-19 EN PACIENTES EN
TRATAMIENTO CON METFORMINA.**

**IMPACT ON MORTALITY AND
AGGRAVATION OF COVID-19 CASES IN
PATIENTS UNDER TRATMENT WHITH
METFORMIN.**

Alumno:

Júlio César Meleta

juliocesar.meleta@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Dr. Gerardo Laube

gerardo.laube@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

Agradezco a la Dra. Raíssa Passaroto, al Dr. Ayslan Alves Leifeld, al Dr. Luiz Renato Olchanheski Junior y al Dr. Gerardo Laube.

IMPACTO EN LA MORTALIDAD Y AGRAVAMIENTO DE CASOS DE COVID-19

EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METFORMINA.

IMPACT ON MORTALITY AND AGGRAVATION OF COVID-19 CASES IN PATIENTS UNDER TREATMENT WITH METFORMIN.

Autores: Meleta, Júlío César, Laube, Gerardo.

Resumen

Antecedentes: La metformina es la medicación de elección en pacientes que sufren de Diabetes Mellitus tipo 2, una de las enfermedades principales y más comunes en la población, y actúa de forma significativa como factor de riesgo para la mala evolución y muerte en pacientes Covid-19. La metformina ejerce efectos antiinflamatorios e inmunosupresores como reducir la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral- α . El aumento del nivel de dichos componentes incrementa la morbilidad en pacientes con Covid-19. La metformina también presenta resultados favorables en pacientes con gripe, hepatitis C y Zika.

Material y métodos: Teniendo en cuenta esas informaciones, se realiza, a través de publicaciones en Pubmed y TripDatabase, una revisión sistemática. **Resultados:** De acuerdo con los análisis realizados se observó que pacientes que utilizaban dicha medicación, anterior a la exposición por Covid-19, tuvieron una baja significativa en la mortalidad.

Conclusión: La metformina parece ejercer una función en la disminución de la mortalidad en casos de Covid-19.

Palabras Clave: Metformina; Covid-19; Mortalidad; Tratamiento; Gestión de riesgo.

Abstract

Background: Metformin is the medication of choice in patients with type 2 diabetes mellitus, one of the most common illnesses in the population, and acts significantly as a risk factor for the bad evolution and death in Covid-19 patients. Metformin exerts anti-inflammatory and immunosuppressive effects reducing interleukin 6 and tumor necrosis factor- α . The increase of these components increases the morbidity in patients with Covid-19. Metformin also presents favorable results in patients with influenza, hepatitis C and Zika. **Material and methods:** A systematic review is carried out through publications in Pubmed and TripDatabase. **Results:** Based on the analysis carried out, it was concluded that the patients who used metformin, before exposure to Covid-19, had a significant low in mortality. **Conclusion:** Metformin seems to play a role in decreasing mortality in cases of Covid-19.

Keywords: Metformin; COVID-19; Mortality; Therapeutics; Risk Management

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se caracteriza por hiperglucemia crónica y alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas causado por una insuficiencia total o parcial de la secreción y/o acción de la insulina. Existen dos principales formas de diabetes: la

diabetes mellitus insulino dependiente (DM1) y la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DM2). (1)

La DM2 es la forma más común de DM, representada por 90 a 95% de los pacientes que padecen esa enfermedad. La expectativa es que el número de pacientes con diabetes mellitus aumente a 439 millones hasta el año 2030. (1)

Las biguanidas son una de las principales clases de medicamentos antidiabéticos, entre los cuales la metformina es el fármaco más común utilizado en la terapia de primera línea para la diabetes mellitus. Se ha demostrado que la metformina es eficaz para reducir la glucemia, aumentar la sensibilidad a la insulina, reducir la enfermedad cardiovascular y el riesgo de hipoglucemia, y es el único agente hipoglucemiante que mejora los resultados vasculares y reduce las tasas de mortalidad en pacientes con DM2. (1)

Como principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2 están el sobrepeso y obesidad. El aumento del peso corporal, juntamente con el porcentaje de grasa corporal están directamente relacionados a un estado de pro-inflamación. Dicho estado metabólico pro-inflamatorio influye directamente en el aumento de la gravedad de las enfermedades sufridas por estos pacientes, tal como la mortalidad. (2)

En la década de 1990 la obesidad fue reconocida como una enfermedad inflamatoria, demostrando mayor expresión de genes codificadores de adipocina pro-inflamatoria, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el tejido adiposo, además de la reducción de la sensibilidad a la insulina. Se ha encontrado una estrecha relación entre la obesidad, DM2 y las alteraciones metabólicas y endocrinas del tejido adiposo, demostrando que en pacientes obesos, el tejido adiposo aumenta la síntesis de adipocinas (citocinas), que poseen efecto pro-inflamatorio, como el angiotensinógeno, TNF- α , interleucina 6 (IL-6), leptina y otros. (2)

El COVID-19 es una infección causada por el virus SARS-CoV-19, cuya la tasa de letalidad es de 1%-3%, afectando principalmente adultos mayores y personas con comorbilidades como cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad. (3) La transmisión interhumana del SARS-CoV-2 ocurre principalmente en presencia de la proximidad de una persona infectada debido a la exposición a la tos, el estornudo, las gotitas respiratorias o los aerosoles. Estos aerosoles pueden llegar a los pulmones por inhalación a través de las vías oral o nasal. Al igual que otras infecciones respiratorias como el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 se transmite a través de gotitas de varios tamaños. (4) Esta enfermedad tiene un período de incubación que varía de 5-14 días. El curso de la enfermedad es variable desde pacientes asintomáticos a pacientes que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los principales síntomas son tos, fiebre, disnea, anosmia, ageusia, fatiga, mialgias y cefalea, los síntomas gastrointestinales pueden estar presentes. El diagnóstico se puede hacer por diferentes métodos, como búsqueda de antígenos, anticuerpos IgM y IgG por ELISA, carga viral por rT-PCR.

Hasta la actualidad, no hay tratamientos antivirales aprobados por la FDA, los pacientes con sintomatología leve deben ser tratados con sintomáticos y aislamiento domiciliario, los casos moderados a severos deben ser internados para tratamiento con corticoterapia,

oxigenoterapia, anticoagulación y control de infecciones bacterianas sobreagregadas. (5)

La diabetes mellitus tipo 2 y la hiperglucemia se encuentran entre las principales comorbilidades en pacientes con COVID-19 que evolucionan con malos resultados. Los informes muestran que los pacientes con diabetes y COVID-19 tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia multiorgánica y muerte. Como ya mencionado, los pacientes con DM2 tienen un aumento subyacente del nivel de inflamación asociado con la obesidad y la resistencia a la insulina, además de otras comorbilidades que incluyen HTA, obesidad, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia y edad avanzada. La inflamación crónica preexistente con una respuesta inflamatoria aumentada a la infección y el aumento de la carga viral conducen a una respuesta inmunitaria sistémica extrema (tormenta de citoquina) que está fuertemente asociada con una mayor gravedad de la COVID-19. Con base en la evidencia disponible, expertos recomiendan que se lleve a cabo un control seguro pero estricto de la glucosa en sangre, la presión arterial y los lípidos en pacientes con DM2, medidas que podrían servir potencialmente para disminuir la gravedad de la COVID-19. (6)

El brote de COVID-19 tuvo comienzo en diciembre de 2019 en Wuhan, China, desde ese momento la infección se ha propagado rápidamente a otras partes del mundo, provocando una pandemia, que cambió la historia de la Medicina. (4)

Por esas informaciones presentadas, se desarrollará sobre la asociación entre metformina, Covid-19 y mortalidad. La disponibilidad bibliográfica sobre la asociación de esos asuntos es limitada, porque el Covid-19 todavía es una enfermedad relativamente nueva, que se presta a muchos temas de investigación, entretanto se tratara de hacer una revisión sistemática de los mayores artículos publicados sobre el tema. [¿La utilización de Metformina pre exposición al COVID 19, puede bajar el índice de mortalidad o de agravamiento de casos, comparado a los pacientes que no la utilizaban anterior a la exposición?](#)

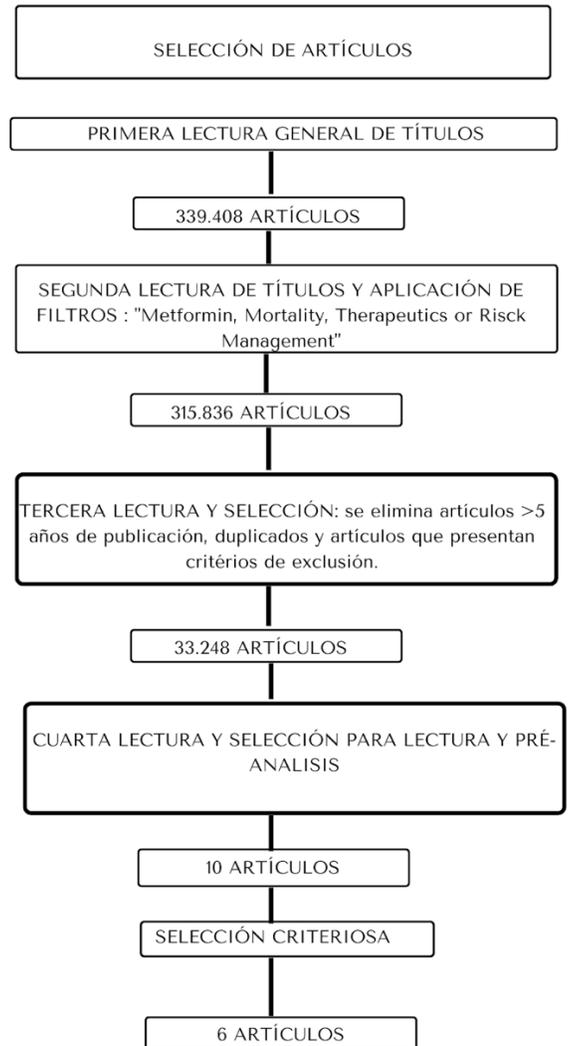
MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de las bibliografías disponibles en la plataforma de investigación Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) y TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com/Home>) donde se encontró, por medio de una primera selección, un total de 339,408 artículos científicos generales con la búsqueda. Se buscaron con las siguientes palabras claves en español, portugués y su traducción literal en inglés

Metformin; COVID-19; Mortality; Therapeutics; Risk Management.

Sistema Mesh de búsqueda: (((("Metformin"[Mesh]) and "COVID-19"[Mesh]) and "Mortality"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh])) or "Risk Management"[Mesh]

La población estudiada son pacientes, de ámbito hospitalario, hogares de ancianos y población general, que presentaron la infección por el virus del Covid-19 durante el uso de la medicación metformina como tratamiento hipoglucemiante. De un total de 315.836 artículos, fueron seleccionados por filtros aplicados en la búsqueda como Free full text, Humans, y estudios de hasta 5 años desde su publicación, quedando un total de 33.248 artículos de interés, eliminando los trabajos duplicados y siguiendo los criterios de exclusión, quedaron para un análisis criteriosa el total de 6 artículos.



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Fueron excluidos artículos científicos que no citan la metformina de forma exclusiva.
- Que no incluyeron la relación entre metformina, COVID y mortalidad.
- Estudios que engloban únicamente la insulina como hipoglucemiante como forma de tratamiento.
- Estudios que incluyen otras medicaciones hipoglucemiantes, que no sean la insulina.
- Estudios que relacionan metformina, covid-19 y esteatosis hepática no alcohólica.
- Estudios que sugieren metformina como factor de riesgo para aneurisma abdominal.
- Estudios que presentan población específica como sobrepeso.

- Artículos científicos pagos, sin accesibilidad al público.
- Artículos que fueron estudiados otras especies que no a la humana.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos que sugieren cambios en las tasas de mortalidad en relación a pacientes que utilizaban metformina y tuvieron contacto y resultados positivos a COVID 19.
- Pacientes con Covid-19.
- Pacientes diabéticos tipo 2, ancianos o público general en uso de metformina.
- Pacientes internados con covid19 y diabetes tipo 2.
- Estudios que relacionan metformina, mortalidad y COVID 19 y hospitalización en casos graves.

- Pacientes con riesgo de muerte por Covid-19 en uso de metformina.
- Metformina y reducción de la mortalidad e internación en Covid-19.

OBJETIVOS

El presente trabajo analizará artículos que desarrollan sobre pacientes que utilizaban metformina, como tratamiento hipoglucemiante, anterior a la exposición e infección por el virus Covid-19. El objetivo es establecer una relación entre el uso de la metformina y su efecto de protección, disminución de la mortalidad y agravamiento de los síntomas de Covid-19 en relación a la población que no lo utilizaba.

RESULTADOS

Analizando los trabajos seleccionados, se pudo constatar una animadora respuesta de la metformina como factor de mejor pronóstico en pacientes diabéticos infectados por Covid-19.

En un gran estudio realizado en 8 provincias de los EUA, se constató una menor hospitalización, mortalidad e infección grave por Covid-19 en ancianos que utilizaban la metformina.

Fueron analizados 1.139 pacientes positivos para SARS-CoV-2, de esos pacientes, 392 utilizaban de forma regular la metformina. Del total de pacientes en el estudio, 632 pacientes fueron hospitalizados. Se hizo un análisis, donde se observó que 43% de los usuarios de metformina fueron hospitalizados, en comparación con 62% de pacientes internados que no utilizaban metformina. Demostrando que la población que recibe metformina presenta menores tasas de hospitalización.

En ese estudio 91 pacientes fallecieron por Covid-19. Cuatro por ciento de los usuarios de metformina murieron en comparación con 10% de los no usuarios de metformina. (13) Ciento ochenta y cinco pacientes con Covid-19 desarrollaron SDRA. Trece por ciento de usuarios de metformina desarrollaron SDRA en comparación con 18% de los no usuarios de metformina. (13) Observando una población específica de residentes de hogares de ancianos, se tomó como muestra 775 ancianos infectados con Covid-19, con una media de edad de 75,5 años, con predominio del sexo masculino. De los 775 ancianos, solamente 299 utilizaban la metformina para tratamiento de la diabetes. Se pudo constatar en esa muestra que los residentes que tomaron metformina presentaron riesgo de muerte significativamente más bajo en relación a los que no utilizaban dicha medicación. (8)

La mortalidad a treinta días fue más baja en los residentes ancianos con SARS-CoV-2 que tomaron metformina (12,6%, n=12) en comparación con los que utilizaban otros medicamentos para la diabetes (17,4%, n=12), insulina (23,3%, n=24) y sin medicamentos para la diabetes (22,7%, n=108;). En relación con aquellos que no recibieron medicamentos para la diabetes, los residentes que tomaron metformina tuvieron un riesgo significativamente reducido de muerte durante los 30 días posteriores desde el diagnóstico de COVID-19. (8)

COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES Y MORTALIDAD POR COVID-19

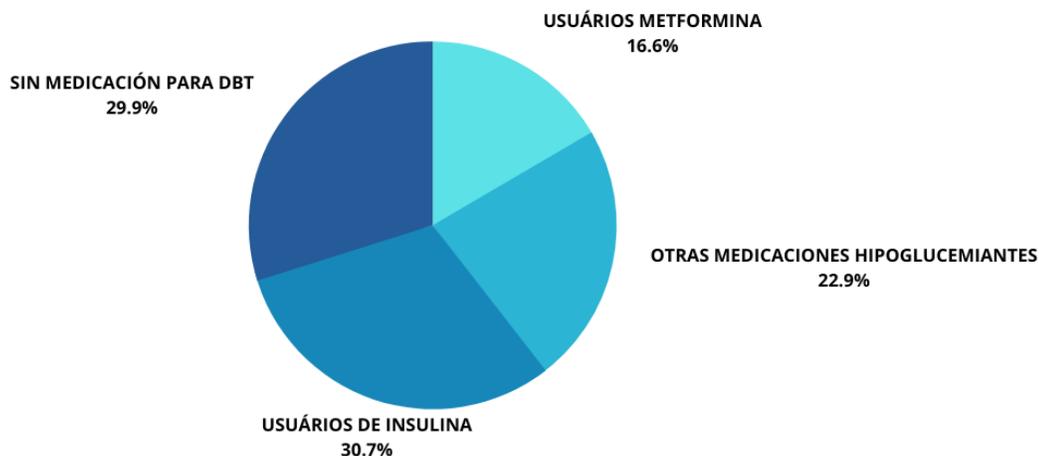


GRÁFICO 01 - (8)

En uno de los principales estudios a respecto de la Metformina y el Covid-19, el estudio CORONADO, un estudio con 2951 pacientes con diabetes internados, resultó que, se evidenció una menor tasa de mortalidad en los consumidores de Metformina, también una menor tasa de hospitalización y mayor rapidez de altas médicas en casos resueltos. (14)

En ese mismo estudio se evidenció que al analizar un gran banco de datos, no se pudo concluir que la metformina tiene acción profiláctica sobre el Covid-19. Después de nuevas investigaciones, se descartó a 97 pacientes (3,3%) por no cumplir con los criterios de inclusión, mientras que 34 pacientes (1,2%) fueron excluidos debido a al menos un resultado clínico clave no disponible. Por último, se identificaron 2449 pacientes con T2D y que estaban tomando al menos un medicamento antidiabético de rutina y se incluyeron en el presente análisis. (14) Muchos estudios en poblaciones ambulatorias demostraron riesgo reducido de hospitalizaciones o muertes por Covid-19 en cortes recibiendo versus no recibiendo metformina. (14)

Un hallazgo interesante que se debe señalar es que de acuerdo con los presentes resultados, también se ha demostrado que el uso de metformina está asociado con una reducción de la mortalidad por sepsis en pacientes diabéticos. (11)

El trial TOGETHER es un ensayo clínico controlado por placebo, randomizado, realizado en Brasil. Los participantes fueron adultos sintomáticos y positivos para SARS-CoV-2. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir placebo o metformina (750 mg dos veces al día por 10 días o placebo dos veces por día). Este ensayo tiene como objetivo principal observar la hospitalización de casos de Covid-19 por más de 6 horas hasta 28 días tras la inclusión al estudio y los objetivos secundarios incluyen eliminación viral en el 7 día, tiempo de hospitalización, mortalidad y reacciones adversas a medicaciones. (16)

En el total, fueron incluidos 418 participantes, 215 randomizados para el brazo de metformina y 203 para el brazo de placebo. Más de la mitad de los pacientes, 56%, tenían más de 50 años y 57,2% eran del sexo femenino. En el grupo metformina, 34 (13%) participantes fueron hospitalizados o se quedaron en un ambiente de emergencia Covid-19 por más de seis horas en comparación con 28 (15,1%) en el grupo placebo. A los 28 días de seguimiento de los pacientes, hubo 16 (3,8%) óbitos en el total. De esas muertes, nueve fueron del brazo placebo (4,4%), mientras 7 (3,3%) fueron en el brazo de metformina. (16) En ese estudio no se pudo observar una relación significativa de metformina versus placebo como tratamiento precoz en un ambiente comunitario para Covid-19 en la reducción de hospitalización, pero se pudo observar un número menor de muertes en pacientes que consumían metformina.

individuos que consumen metformina antes del diagnóstico de Covid-19, llegando a ser aproximadamente 3 veces menor, aumentando la posibilidad de que la metformina realmente tenga una acción protectora en esa población de alto riesgo. (9)

En un estudio realizado con datos de registros electrónicos de salud de 25.326 individuos testados para Covid-19, en el año de 2020, en la Universidad de Alabama, en el Hospital de Birmingham, los resultados sugieren que, a pesar de la diabetes ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad relacionada al Covid-19, ese riesgo es drásticamente reducido en

En ese estudio la mortalidad de los usuarios de metformina fue comparable a la mortalidad de la población general, cerca de 11%, mientras los pacientes diabéticos que no usaban metformina tuvieron una mortalidad de 24%.

CARACTERÍSTICAS E MORTALIDAD DE INDIVIDUOS POSITIVOS PARA COVID-19 CON DIABETES (9)

	VIVO (N=194)	FALLECIDOS (N=45)
DIABETES		
TIPO 1 (T1D)	16 (8,2%)	3 (6,7%)
TIPO 2 (T2D)	178 (91,8%)	42 (93,3%)
INSULINA EN T2D		
SI	72 (40,5%)	15 (35,7%)
NO	178 (59,5)	27 (64,3%)
METFORMINA EN T2D		
SI	68 (38,2%)	8 (19,1%)
NO	110 (61,8%)	34 (81%)

DISCUSIÓN

Es de conocimiento que la hiperglucemia se considera un factor de riesgo independiente para la COVID-19 grave. Los altos niveles sostenidos de citocinas causan daño difuso a las células endoteliales capilares pulmonares y a las células epiteliales alveolares, lo que resulta en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los estudios observaron que existen tormentas de citocinas en pacientes con COVID-19 grave. En ese punto actúa la metformina, con sus acciones pleiotrópicas, puede mediar reducción de la resistencia a la insulina, inflamación sistémica e hipercoagulabilidad. De hecho, niveles circulantes más bajos de marcadores inflamatorios fueron observados en pacientes tratados con metformina con Covid-19, en comparación con grupos controles sin metformina. (14)

El potencial beneficio vascular de la metformina está estrechamente relacionado a los efectos tromboticos de la infección por Covid-19. Esa medicación es conocida por ejercer efectos trombolíticos, reduciendo así la agregación plaquetaria.

Se observó que una mayor hiperglucemia antes o durante la hospitalización está asociada a un aumento de la gravedad de la infección por Covid-19 en adultos de todas las edades con diabetes tipo 1 y 2. Ese aumento de la gravedad es independiente del sexo, etnia

o región geográfica. También se observó que el riesgo de mortalidad por Covid-19 en personas con diabetes 1 fue mayor que los pacientes que padecen diabetes 2.

Pacientes con diabetes tienen riesgo significativamente elevado de presentar resultados adversos relacionados a la infección por Covid-19. Los estudios demuestran que los pacientes con diabetes tipo 2 que hacen tratamiento con metformina en el momento de la hospitalización por Covid-19 presentan mejores resultados en relación a ingresos en terapia intensiva y mortalidad reducida en comparación a pacientes que no recibían metformina.

En algunas situaciones especiales se hace necesario la suspensión de la metformina, como por ejemplo casos de infección grave por Covid-19, intubación orotraqueal, hipoxemia, enfermedad renal aguda, complicaciones cardiovasculares, acidosis láctica.

La diabetes está asociada a factores de riesgo cardiovasculares, como sobrepeso, obesidad, inflamación sistémica, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, estado pro-coagulante, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral. Todas esas comorbilidades están asociadas al aumento del riesgo de resultados adversos graves del Covid-19.

El ambiente pro-inflamatorio de los pacientes obesos y diabéticos lleva a una respuesta exagerada de citocinas, lo que es llamado de tormenta de citocinas. Ese

aumento de citocinas, se observa, a nivel laboratorial en aumento de las concentraciones de proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma.(14)

CONCLUSIÓN

Los resultados de la revisión nos han permitido iniciar una investigación en relación a la asociación de medicaciones que pueden mejorar las tasas de morbimortalidad del Covid-19. Se pudo observar claramente beneficios a los pacientes en relación al cierre de la enfermedad cuando se utiliza la metformina.

De todos los artículos citados y analizados, de alguna forma, se demostró una fuerte asociación positiva entre el uso de la metformina y el descenso en el índice de mortalidad y síntomas graves relacionados a la infección por Covid-19, también hubo relación con descenso de internaciones por dicha infección.

Por considerar una enfermedad nueva, que se instala como una pandemia, en un escenario catastrófico, donde en todo el mundo se suman fuerzas para seguir con estudios importantes, muchos protocolos de prevención y tratamiento todavía son hechos de forma extraoficiales y están en constante mudanzas.

Por esos motivos, todas las informaciones deben ser utilizadas con precaución, aunque existen fuertes evidencias que nos animan a afirmar que la metformina puede interferir positivamente en la mortalidad de los pacientes con Covid-19, es necesario más estudios para afirmar que existen medicaciones que pueden modificar la mortalidad en estos pacientes.

El hecho de los resultados de diferentes artículos presentaren semejanzas, a pesar de tener poblaciones muy distintas y ubicadas en diferentes regiones geográficas, sugiere que la reducción observada en la mortalidad por Covid-19, asociada a la ingesta de metformina en individuos con diabetes tipo 2 puede ser generalizable.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. WU, Yanling; DING, Yanping; TANAKA, Yoshimasa; ZHANG, Wen. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166864/>. Acceso em: 20 abr. 2022.

2. INFLAMMATORY PROCESSES OF OBESITY. Universidade Municipal de São Caetano do Sul – Uscs: Revista de Atenção À Saúde, v. 12, n. 42, dez. 2014.

3. DÍAZ-CASTRILLÓN, Francisco Javier; TORO-MONTOYA, Ana Isabel. SARS- CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. 2020. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>. Acceso en: 15 abr. 2022.

4. KHAN, Mujeeb; ADIL, Syed F; ALKHATHLAN, Hamad Z; TAHIR, Muhammad N; SAIF, Sadia; KHAN, Merajuddin; KHAN, Shams T. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374759/>. Acceso em: 22 abr. 2022.

5. HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537588/>. Acceso em: 10 abr. 2022.

6. RAJPAL, Aman; RAHIMI, Leili; ISMAIL-BEIGI, Faramarz. Factors Leading to High

7. Morbidity and Mortality of COVID-19 in Patients with Type 2 Diabetes. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405270/>. Acceso en: 15 abr. 2022.

8. LALLY, Michelle A.; TSOUKAS, Philip; HALLADAY, Christopher W.; O'NEILL, Emily; GRAVENSTEIN, Stefan. Metformin is Associated with Decreased 30-Day Mortality Among Nursing Home Residents Infected with SARS-CoV2. 2020. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586924/>. Acceso em: 25 maio 2022.

9. Crouse A., Grimes T., Li P. El uso de metformina se asocia con una reducción de la mortalidad en una población diversa con COVID-19 y diabetes. *Preimpresión. medRxiv*. 2020

10. LALAU, Jean-Daniel; AL-SALAMEH, Abdallah; HADJADJ, Samy. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. 2020. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832745/>. Acceso em: 30 jun. 2022.

11. Liang H., Ding X., Li L., Wang T., Kan Q., Wang L. Asociación del uso y la mortalidad por metformina antes del ingreso en pacientes con sepsis y diabetes mellitus: una revisión sistemática y un metanálisis de estudios de cohortes. *Crit Care Lond Engl*. 2019;23:50. doi: 10.1186/s13054-019-2346-4. [Artículo gratuito de PMC]

[\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#) [\[Lista de referencia\]](#)

12. LUKITO, Antonia Anna; PRANATA, Raymond; HENRINA, Joshua. The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657016/>. Acesso em: 03 jul. 2022.

13. GHANY, Reyan; PALACIO, Ana; DAWKINS, Elissa. Metformin is associated with lower hospitalizations, mortality and severe coronavirus infection among elderly medicare minority patients in 8 states in USA. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7891082/>. Acesso em: 28 jun. 2022.

14. BAILEY, Clifford J.; GWILT, Mike. Diabetes, Metformin and the Clinical Course of Covid-19:

Outcomes, Mechanisms and Suggestions on the Therapeutic Use of Metformin. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8964397/>. Acesso em: 14 maio 2022.

15. Šestan M., Marinović S., Kavazović I. El interferón- γ inducido por el virus causa resistencia a la insulina en el músculo esquelético y descarrila el control glucémico en la obesidad. *Inmunidad*. 2018;49:164-177.e166. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

16. REIS, Gilmar; SILVA, Eduardo Augusto dos Santos Moreira; SILVA, Daniela Carla Medeiros; THABANE, Lehana. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8668402/>. Acesso em: 10 jun. 2022.