



Artículo de revisión

Estatinas en COVID-19, rol y beneficios.

Statins in COVID-19, role and benefits

Yanela Y. Ortega Torres,¹ Alexander Valdés Martín,² Nurys B. Armas Rojas,¹ José Ramón Llanes Echevarría,¹ Yudit García García²

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía cardiovascular, La Habana, Cuba ² Instituto de Endocrinología, La Habana, Cuba

Resumen

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) producido por el coronavirus tipo 2, (SARS-CoV-2) responsable de la pandemia de COVID-19, ha originado una crisis sanitaria mundial. El COVID-19 se reconoce ahora como una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones más allá de la fase aguda de la infección. Ocurre por una respuesta inflamatoria exagerada que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las estatinas son fármacos hipolipemiantes con efectos pleiotrópicos que han demostrado beneficios en el manejo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Debido a sus propiedades inmunomoduladoras se han utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas como la neumonía adquirida en la comunidad y la influenza. En esta revisión analizamos los fundamentos científicos que apoyan el uso de estatinas como tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19.

Palabras Clave: Estatinas, COVID-19, inflamación, renina, angiotensina

Abstract

The severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) produced by the type 2 coronavirus (SARS-CoV-2) is responsible for the COVID-19 pandemic and it also has caused a global health crisis. COVID-19 is now recognized as a multiorgan disease with a wide spectrum of manifestations beyond the acute phase of infection. It occurs due to an exaggerated inflammatory response that causes the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukins and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Statins are lipid-lowering drugs with pleiotropic effects that have shown benefits in the management of inflammatory and autoimmune diseases. The immunomodulatory properties of statin have been used in the treatment of various infectious diseases such as community-acquired pneumonia and influenza. In this review we analyze the scientific rationale supporting the use of statins as adjunctive treatment in patients with COVID-19.

Key Words: Statins, COVID-19, inflammation, renin, angiotensin

Introducción

En diciembre de 2019 se presentó en China un brote de enfermedad respiratoria aguda caracterizada por fiebre, tos seca y dificultad para respirar. Posteriormente, se identificó un nuevo coronavirus al que se denominó coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) como una enfermedad pandémica. El 31 de diciembre de 2020, se estimó que el número total de muertes mundiales atribuibles a la pandemia de COVID-19 en el 2020 fue de al menos tres millones, lo que representa 1,2 millones de muertes más que los 1,8 millones notificados oficialmente. La OMS estima actualmente que el número real de muertes por coronavirus es 2 o 3 veces superior a los 3,4 millones de fallecimientos notificados, según explica el informe sobre las Estadísticas Sanitarias Mundiales 2021. Es decir, las cifras reales de fallecidos podrían estar entre los 6,8 y los 10 millones.²

Los informes iniciales insinuaban que la regulación incorrecta del sistema inmunitario podía desempeñar un papel clave en su letalidad. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) o factores de riesgo corren un riesgo especialmente mayor^{3,4}. El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2 (del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), es un virus responsable de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés): un nuevo virus con alta infectividad y mortalidad moderada. La principal manifestación clínica de la COVID-19 es la presencia de una neumonía intersticial, que puede progresar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Sin embargo, la enfermedad causa una potente respuesta hiperinflamatoria sistémica, es decir, una tormenta de citocinas o síndrome de activación de macrófagos, que se asocia con complicaciones trombóticas. La complejidad de la enfermedad requiere un tratamiento intensivo adecuado. Uno de los tratamientos prometedores es la administración de estatinas, que son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa que ejercen efectos antiinflamatorios pleiotrópicos. Estudios recientes indican que la terapia con estatinas se asocia con una disminución de la mortalidad por la COVID-19, que puede ser causada por mecanismos directos e indirectos. Según los datos de la literatura, las estatinas pueden limitar la entrada y la replicación de las células del SARS-CoV-2 al inhibir la proteasa principal (Mpro) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). La tormenta de citocinas se puede mejorar reduciendo los niveles séricos de interleuquina 6 (IL-6); esto se puede lograr inhibiendo el receptor 4 tipo Toll (TLR4) y

modulando la actividad de los macrófagos. Las estatinas también pueden reducir las complicaciones de la COVID-19, como la trombosis y la fibrosis pulmonar, al reducir los niveles séricos del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1), atenuar el factor de crecimiento transformante β (TGF- β , por sus siglas en inglés, Transforming Growth Factor beta) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés, Vascular Endothelial Growth Factor) en el tejido pulmonar y mejorar la función endotelial. A pesar de estos beneficios, la terapia con estatinas puede tener efectos secundarios que deben considerarse, como niveles elevados de creatinina quinasa, enzimas hepáticas y glucosa sérica, que ya están elevados en la infección grave por COVID-19. El presente estudio analiza los últimos hallazgos sobre los beneficios y limitaciones de la terapia con estatinas en pacientes con COVID-19, abordaremos los fundamentos que apoyan el uso racional de las mismas en pacientes con COVID-19⁵

Método

Para la presente investigación se usó PubMed Central, Scopus Medline, Medscape, como fuente de búsqueda teniendo en cuenta artículos publicados entre el año 2019 y 2021 en idioma inglés y español, fueron consultados aproximadamente 86 artículos originales y de revisión y fueron seleccionados 25. Se excluyeron los artículos escritos en idiomas diferentes a los mencionados anteriormente y se escogieron aquellos que exponían aspectos tales como la fisiopatología de la enfermedad, epidemiología y opciones terapéuticas. Se incluyeron en la búsqueda las revisiones sistemáticas, no sistemáticas y/o meta-análisis que reflejaran la evolución de los pacientes clínicamente graves con el diagnóstico de COVID-19. También, se realizaron búsquedas en revistas especializadas y organizaciones académicas y científicas.

Revisión del tema

El SDRA constituye la principal causa de muerte por COVID-19 y ocurre como consecuencia de una respuesta inflamatoria exagerada que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés Tumor Necrosis Factor alpha), por lo que se ha propuesto el uso de agentes antiinflamatorios en el tratamiento de estos pacientes³.

Las estatinas se utilizan para reducir el colesterol, pero además tienen efectos antiinflamatorios, antioxidantes y se ha sugerido que su utilización como terapia asociada para la infección por COVID-19 puede tener efectos beneficiosos. Las estatinas y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) interfieren con varias vías fisiopatológicas de la enfermedad por coronavirus 2019

(COVID-19). Las estatinas pueden tener un efecto antiviral directo sobre el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) al inhibir su proteasa principal. La regulación positiva de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) inducida por estatinas también puede ser beneficiosa, mientras que la reducción del colesterol podría suprimir significativamente el SARS-CoV-2 al bloquear su entrada a la célula huésped a través de la interrupción de las balsas de lípidos o al inhibir su replicación. Estos medicamentos pueden actuar como inmunomoduladores en COVID-19 y proteger contra complicaciones importantes, como el SDRA y el síndrome de liberación de citocinas. Teniendo en cuenta sus propiedades antioxidantes, antiarrítmicas, antitrombóticas y su efecto beneficioso sobre la disfunción endotelial, junto con el mayor riesgo de mortalidad de los pacientes con alto riesgo cardiovascular infectados por SARS-CoV-2, las estatinas y los inhibidores de PCSK9 podrían resultar eficaces contra las enfermedades cardiovasculares y Complicaciones tromboembólicas de COVID-19.6

Un estudio observacional, multinacional que incluyó más de 8.000 pacientes hospitalizados con COVID-19 mostró que el uso de estatinas se asoció con una mejor tasa de supervivencia en estos pacientes 7,8,9. Las estatinas, con sus propiedades pleotrópicas, pueden reducir la gravedad de la lesión pulmonar aguda y la mortalidad. Las observaciones realizadas coinciden con las de un estudio retrospectivo reciente que evaluó el impacto del tratamiento crónico con estatinas previo al ingreso por COVID-19, en el que la toma de estatinas previa a la hospitalización se relacionó con una reducción del 71% en la gravedad de la COVID-19. Asimismo, Zhang et al.6 observaron que el tratamiento hospitalario con estatinas también se relacionaba con mejores resultados en los pacientes con COVID-19.

La toma de estatinas es habitual entre los pacientes con alto riesgo y se ha demostrado que disminuyen la incidencia de morbimortalidad cardiovascular. Cabe indicar que previamente se había señalado que las estatinas pueden conferir una cualidad protectora en las infecciones víricas. En teoría, las estatinas disminuirían la incidencia de lesión grave en la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) por: a) la disminución de los mediadores posteriores del L-mevalonato; b) la inhibición de la prenilación proteínica, y c) el aumento de la concentración de la enzima de conversión de la angiotensina II4. No obstante, el mayor consumo de estatinas de los pacientes con mayor carga de ECV podría contrarrestar un posible efecto protector frente a quienes no toman estatinas.10

Un estudio retrospectivo sobre 13.981 pacientes con COVID-19 en la provincia de Hubei, China, analizó los resultados de 1.219 individuos que recibieron estatinas. Estos investigadores demostraron que el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días era del 5,2% y del 9,4% en los grupos de estatinas y no estatinas respectivamente, con una reducción del riesgo de más de un 50%. Estos resultados apoyan la realización de estudios prospectivos y ensayos clínicos controlados con estatinas para explorar su eficacia en la pandemia de COVID-19. Las estatinas se utilizan como terapias de primera línea en la reducción de lípidos con pocos efectos secundarios, tienen un coste bajo y están ampliamente disponibles en todo el mundo. Los potentes efectos antiinflamatorios y moduladores del sistema inmune de las estatinas sugieren que podrían ser beneficiosas para contrarrestar las infecciones por coronavirus, incluyendo el SARS-CoV-2. De hecho, los estudios observacionales y los ensayos controlados y aleatorizados han demostrado un efecto protector significativo de las estatinas en la liberación de citoquinas pro inflamatorias y en las funciones de las células inmunitarias entre individuos con neumonía viral y bacteriana. 11

Un informe más reciente basado en el análisis de acoplamiento molecular mostró que las estatinas podrían inhibir la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped mediante la unión directa de la proteasa principal del coronavirus. Estos datos sugieren que las estatinas podría tener beneficios terapéuticos en el tratamiento de la COVID-19. La pandemia de la enfermedad por COVID-19 ha afectado profundamente la salud y el sustento de millones de personas en todo el mundo a una escala y velocidad sin precedentes. Hasta la fecha, no existen tratamientos definitivos dirigidos específicamente a la infección por SARS-CoV-2 para la prevención del COVID-19. Además, el desarrollo de vacunas eficaces o nuevas terapias para curar la COVID-19 necesita de tiempo para su disponibilidad en el futuro. Por lo tanto, la nueva utilización de medicamentos como las estatinas, ya aprobadas para otros trastornos podría mitigar la gravedad del COVID-19 y a la vez puede ser una estrategia más rentable.11

Fundamentos fisiopatológicos que apoyan uso racional de estatinas. Interacción SARS-CoV-2 y Sistema renina Angiotensina, Covid e inflamación:

Las infecciones virales dependen de la entrada del virus a la célula y el uso de la maquinaria celular del huésped para replicar múltiples copias que subsecuentemente irán a infectar más células. Los coronavirus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 ingresan en las células del huésped usando la enzima

convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como un receptor. La ECA2 se expresa en las células epiteliales alveolares tipo 1 y tipo 2 y tiene dos fracciones: una soluble y una unida a membrana¹².

El SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 expresan en su envoltura una proteína llamada proteína S que contiene una región de unión al receptor que se une con alta afinidad al dominio extracelular de la ECA2, provocando la fusión de la membrana y la internalización del virus por endocitosis¹³. La internalización de la ECA2 por el SARS-CoV-2 resulta en una pérdida de la ECA2 en la superficie de la célula y evita, por tanto, la degradación de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7, lo cual podría contribuir con el daño pulmonar y la fibrosis asociada a la COVID-19¹⁴.

Los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés Toll-like receptors) son una familia de proteínas que actúan como sensores y ayudan al sistema inmune a discriminar entre elementos propios y extraños. El SARS-CoV-1 y, presumiblemente, el SARS-CoV-2 interactúan con TLR en la membrana de la célula huésped y aumentan la expresión del gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88), que a su vez activa al factor nuclear kappa B (NF-κB, por sus siglas en inglés Nuclear Factor Kappa B), promoviendo finalmente una cascada inflamatoria que incrementa el daño pulmonar¹⁵ (fig. 1).

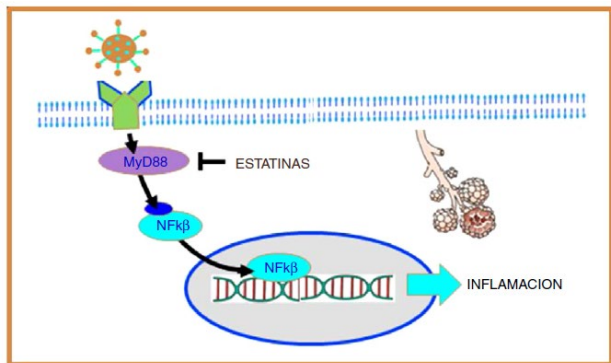


Figura 1

En el coronavirus causante del SDRA de Oriente Medio (MERS-CoV) se observó que el aumento en la expresión del gen MyD88 se asoció a mayor mortalidad¹⁶. Por otra parte, en un modelo murino de SARS-CoV-1 se demostró que la inhibición del NF-κB resultó en un menor daño pulmonar y aumento en la supervivencia, por lo que este mecanismo parece ser de particular importancia en la infección por coronavirus¹⁷.

Las estatinas ejercen efectos pleiotrópicos y existen al menos 4 razones que podrían apoyar el uso de estatinas en pacientes con COVID-19:

1. Modelos experimentales han demostrado que las estatinas preservan niveles normales de MyD88 durante la hipoxia, con lo cual inhiben la activación del NF-κB, ejerciendo un efecto anti-inflamatorio¹⁸.
2. Las estatinas son capaces de inducir una regulación positiva de una desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17) por vías epigénéticas, con lo que aumentan los niveles de ECA2 soluble, estimulando por un lado el sistema protector de la Angiotensina 1-7, y el MAS-R, con lo que disminuyen la fibrosis pulmonar y ejercen un efecto cardioprotector; por otro lado, la ECA2 soluble se podría unir al SARS-CoV-2, evitando su fusión con la membrana de la célula huésped y, por tanto, inhibiendo la replicación viral^{19,20} (fig. 2).

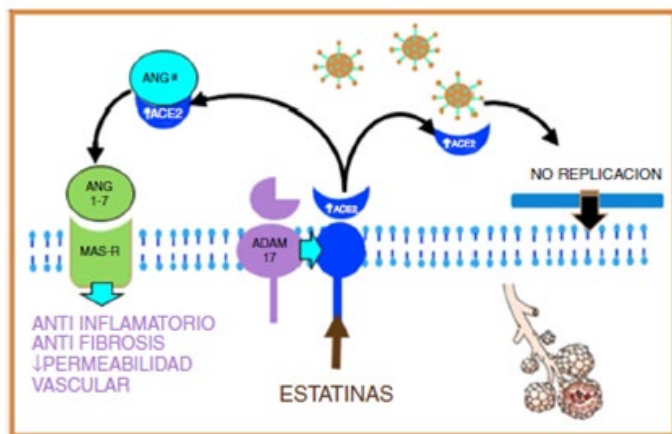


Figura 2

3. Las estatinas podrían afectar directamente al SARS-CoV-2 al unirse con la proteasa principal del virus, de forma similar a los inhibidores de proteasa²¹.
4. Las estatinas son efectivas en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada al uso de antirretrovirales como inhibidores de proteasa o drogas inmunosupresoras que podrían usarse en el manejo de pacientes con COVID-19²⁰.

Hasta el momento no existen suficientes estudios acerca del efecto del SARS-CoV-2 en el hígado, pero es plausible que también use la ECA2 para ingresar en estas células. De hecho, la COVID-19 se asocia con alteraciones en la analítica hepática en el 15-53% de los pacientes, siendo la alteración más común la elevación de las aminotransferasas (AST y ALT), con incrementos ocasionales de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total²².

Las estatinas se asocian con elevación leve y transitoria de las aminotransferasas en el 1-3% de los pacientes e incrementos de tres veces el límite superior normal solo en el 0,7% de los casos²³. Se destaca que un estudio comparó 342 pacientes con alteraciones en el perfil hepático y 1.437 pacientes sin

alteraciones quienes iniciaron tratamiento con estatinas, no observando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el desarrollo de enfermedad hepática severa²⁴, por lo que el uso de estatinas en pacientes con COVID-19 podría ser seguro.

El efecto de las estatinas es mayor en pacientes mayores y puede ser exacerbado cuando se administra concomitantemente con agentes antivirales para COVID-19 como lopinavir y darunavir. Las estatinas son un sustrato del citocromo P450 (CYP), especialmente isoenzimas 3A y glicoproteínas P (Pgp), mientras que los inhibidores de proteasa, como lopinavir y darunavir son potentes inhibidores de CYP3A y de la P-gp, por lo que su administración concomitante puede resultar en mayores efectos adversos. Por lo tanto, los efectos beneficiosos de las estatinas pueden verse contrarrestados por sus efectos potencialmente dañinos y causar un efecto neutral hacia COVID-19. Finalmente, los efectos antiinflamatorios de las estatinas son relativamente más bajos que corticosteroides.²⁵

Por lo tanto a los pacientes con dislipidemia y enfermedad cardiovascular se le debe recomendar que continúen tomando estatinas durante la pandemia de COVID-19 dados sus efectos pleiotrópicos que ofrecen beneficios en la reducción de los efectos adversos cardiovasculares y sus efectos neutrales hacia los resultados de la COVID-19. Los médicos también deben considerar administrar estatinas en el régimen de tratamiento de sus pacientes que tienen dislipidemia o enfermedad cardiovascular si los pacientes no han sido dado de alta. Sin embargo, en pacientes mayores, el beneficio-riesgo de la terapia con estatinas debe evaluarse cuidadosamente.

Conclusiones

Las estatinas son fármacos bien estudiados, de bajo costo y generalmente bien tolerados que podrían ser utilizados como tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19 debido a sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y cardioprotectores.

Referencias bibliográficas

1. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265–269.
2. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 11 de marzo de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021 Organización Panamericana de la Salud • www.paho.org • ©

OPS/OMS, 202.

3. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708–1720.
4. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018; 154:69–75.
5. Agnieszka P., Mateusz N., Paulina G., Marlena B., Ewelina W. COVID-19: Direct and Indirect Mechanisms of Statins. *Review Int J Mol Sci*. 2021 17;22(8):4177.
6. Fotios B, Haralampos M., Georgia A., Evangelos L. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Med Hypotheses* 2021; 146:110452.
7. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e102
8. Fedson D.S. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013; 99:417–435.
9. Garnacho Montero J., Barrero-García I., Gómez Prieto M.G., Martín Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018; 16:667–677.
10. Aparisi A, Amat-Santos IJ, López Otero D, Mangas Marcos M, Juanatey González JR, San Román A. Impacto de las estatinas en los pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(7): 637–640.
11. Zhang X et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism* 32, 1–12, August 4, 2020.
12. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:1653–1659.
13. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181:271–280.
14. South A.M., Diz D.I, Chappell M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318:H1084–H1090-
15. Totura A.L, Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A, Katze M.G., Heise M.T. Toll-like receptor 3 signalling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection.

mBio. 2015; 6:e00638–e715.

16. Sheahan T, Morrison T.E., Funkhouser W., Uematsu S, Akira S, Baric R.S. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog.* 2008;4:e1000240.

17. De Diego M.L., Nieto-Torres J.L., Regla-Nava J.A., Jimenez-Guardeño J.M., Fernandez-Delgado R., Fett C. Inhibition of NF- κ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol.* 2014; 88:913–924.

18. Chansrichavala P., Chantharaksri U., Sritara P., Chaiyaroj S.C. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-kappa B activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009;27:49–57.

19. Fedson D.S., Opal S.M., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating with severe COVID-19 infection. *mBio.* 2020; 11:e00398–e420.

20. Castiglione V., Chiriaco M., Emdin M., Taddei S., Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6(4):258-259.

21. Reiner Ž, Hatamipour M., Banach M., Pirro M., Al-Rasadi K., Jamialahmadi T. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020; 16:490–496.

22. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40:998–1004.

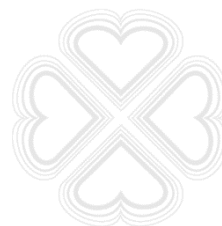
23. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., Jacobson T.A., Page R.L.2nd, Goldstein L.B. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39:e38–e81.

24. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., Murray M.D., Hall S.D. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004; 126:1287–1292.

25. Timotius I. Hariyanto a , Andree Kurniawan b. Statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2021; 31(6):1662-1670.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Yanela Ortega,
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba. E-mail: yaneortega@infomed.sld.cu

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).