

Estatinas, una alternativa en el tratamiento de la COVID-19

Jared González-Escandón^{a,b,c}, Diego Ordaz-Mayoral^{a,b,c},
Verónica Pablo-Mancilla^{a,b,c}, Alberto Vargas-Morales^{a,b,c},
Rodrigo Miranda-Zamora^b, Juan Cuauhtémoc Díaz-Zagoya^{b,*}



Foto: jcompem Freepik

Resumen

Las estatinas son ampliamente utilizadas para el control de los niveles de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia, lo cual permite prevenir enfermedades cardiovasculares. Además de controlar la síntesis endógena de colesterol, las estatinas tienen efectos pleiotrópicos diversos, como son las propiedades antiinflamatoria, antioxidante y de inmunomodulación. La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) provoca una tormenta de citocinas que contribuye a la generación del síndrome respiratorio agudo, que puede llevar a cuadros graves de esta enfermedad e incluso a la muerte del paciente. Diversos estudios realizados en enfermos con COVID-19 que recibieron estatinas, antes o durante el curso de la enfermedad, registraron cuadros menos graves, estancias hospitalarias más cortas y menor mortalidad. El

beneficio de las estatinas en la COVID-19 debe ser explorado más ampliamente, ya que potencialmente pueden contribuir al control de esta pandemia que ha postrado a la humanidad. **Palabras clave:** Estatinas; COVID-19; mediadores inflamatorios; atorvastatina.

Statins, an Alternative in the Treatment of COVID-19

Abstract

Statins are widely used to control cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia, which helps prevent cardiovascular diseases. In addition to controlling endogenous cholesterol synthesis, statins have diverse pleiotropic effects, such as anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory properties. The disease caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) causes a cytokine storm that contributes to the generation of acute respiratory syndrome, which can lead to severe symptoms of this disease and even the death of the patient. Various studies carried out on patients with COVID-19 who received statins, before or during the disease, registered less severe symptoms, shorter hospital stays and lower mortality. The benefit of statins in COVID-19 should be explored more widely, as they can potentially contribute to the control of this pandemic that has devastated humanity. **Keywords:** Statins; COVID-19; inflammatory mediators; atorvastatin.

^aAlumno de Pregrado Médico Cirujano. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^bDepartamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^cDivisión de Investigación. Programa de Apoyo y Fomento a la Investigación Estudiantil (AFINES). Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: Juan Cuauhtémoc Díaz-Zagoya. Correo electrónico: zagoya@unam.mx

Recibido: 26-enero-2023. Aceptado: 20-junio-2023.



Foto: Freepik

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos dos años el mundo entero se ha visto envuelto en diversos sucesos históricos, uno de los más importantes ha sido la pandemia por COVID-19. Hasta hace unos meses se desconocía gran parte de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y, por supuesto, la forma más adecuada de su tratamiento; sin embargo, con el avance en los estudios científicos y las fuentes de información, el conocimiento obtenido se incrementó de manera importante no obstante el escaso tiempo en que se desarrollaron.

Como se desconocía el tratamiento más oportuno para esta infección, muchas de las más importantes y reconocidas entidades académicas y hospitalarias llevaron a cabo una serie de estudios —basados en sus conocimientos científicos— sobre el mecanismo de acción de diversos fármacos, entre ellos las estatinas, las cuales, a pesar de ser un grupo farmacológico utilizado principalmente en el tratamiento de la hipercolesterolemia, muchos médicos lo utilizaron como una opción de tratamiento de la COVID-19.

En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio a conocer una nueva enfermedad, la COVID-19, misma que cobró vidas desde inicios de ese año¹. El primer caso del síndrome respiratorio agudo grave causado por un agente hasta entonces desconocido, se registró en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019. Hasta el 7 de enero de 2020 se identificó al agente causal de esta enfermedad, un virus de la familia *coronaviridae* altamente contagioso¹, al que se denominó SARS-CoV-2.

En marzo de 2020 la OMS decretó un estado de pandemia por el SARS-CoV-2, en vista de que este virus ya estaba presente en 18 países con más de cien mil casos positivos y poco más de cuatro mil decesos². El 21 de enero de 2020 se reportó la primera ocurrencia en Estados Unidos, mientras que el 28 de febrero de 2020 se registró el primer evento en México, con el primer fallecimiento ocurrido el 18 de marzo de 2020.

La Secretaría de Salud de México inició con una estrategia epidemiológica para intentar controlar la propagación de la COVID-19. La fase 1 identificó los casos de importación en pacientes con anteceden-

tes de haber viajado a Italia; la fase 2, de transmisión comunitaria, entró en vigor el 24 de marzo de 2020, en la cual se ubicó a quienes contrajeron la enfermedad dentro del país, y finalmente se aplicó la fase 3, epidemiológica, misma que inició el 21 de abril de 2020 y que se refiere a la presencia multitudinaria de esta virosis en diversas comunidades del territorio nacional². Se prevé que una o más olas de contagios se registren en esta pandemia antes de que finalice.

Hoy en día, mayo de 2022, se estima que en el ámbito mundial hay más de 18 millones de personas con infección viral activa y han muerto más de 5 millones en todo el mundo. De las vacunas contra COVID-19 se han aplicado poco más de 3,500 millones de dosis³.

Desde el inicio de la pandemia se han intentado numerosos medicamentos y técnicas para ayudar a preservar la salud de los enfermos; entre los medicamentos que han tenido un uso prometedor para prevenir los desenlaces graves de esta enfermedad se encuentran las estatinas, las cuales están relacionadas con una reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19, aunque para que este efecto sea notable es necesario su uso crónico.

Su aplicación en hospitales durante esta enfermedad no está determinada si es de *novio* o fue de uso continuo, y los pocos estudios que citan un manejo intrahospitalario solo uno menciona un resultado benéfico. Se sugiere que es el uso crónico de las estatinas lo que beneficia en la enfermedad por COVID-19⁴ (**figura 1**).

¿Qué controla la entrada del SARS-CoV-2 a las células?

En noviembre de 2020 el SARS-CoV-2 había infectado a más de 9 millones de personas en todo el mundo, con una mortalidad estimada de 2.7%. Los informes iniciales indicaban que el sistema inmunitario juega un papel clave en su letalidad⁵. La mortalidad es mayor en pacientes que están en la senectud o que padecen hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular, que frecuentemente cursan con niveles elevados de colesterol.

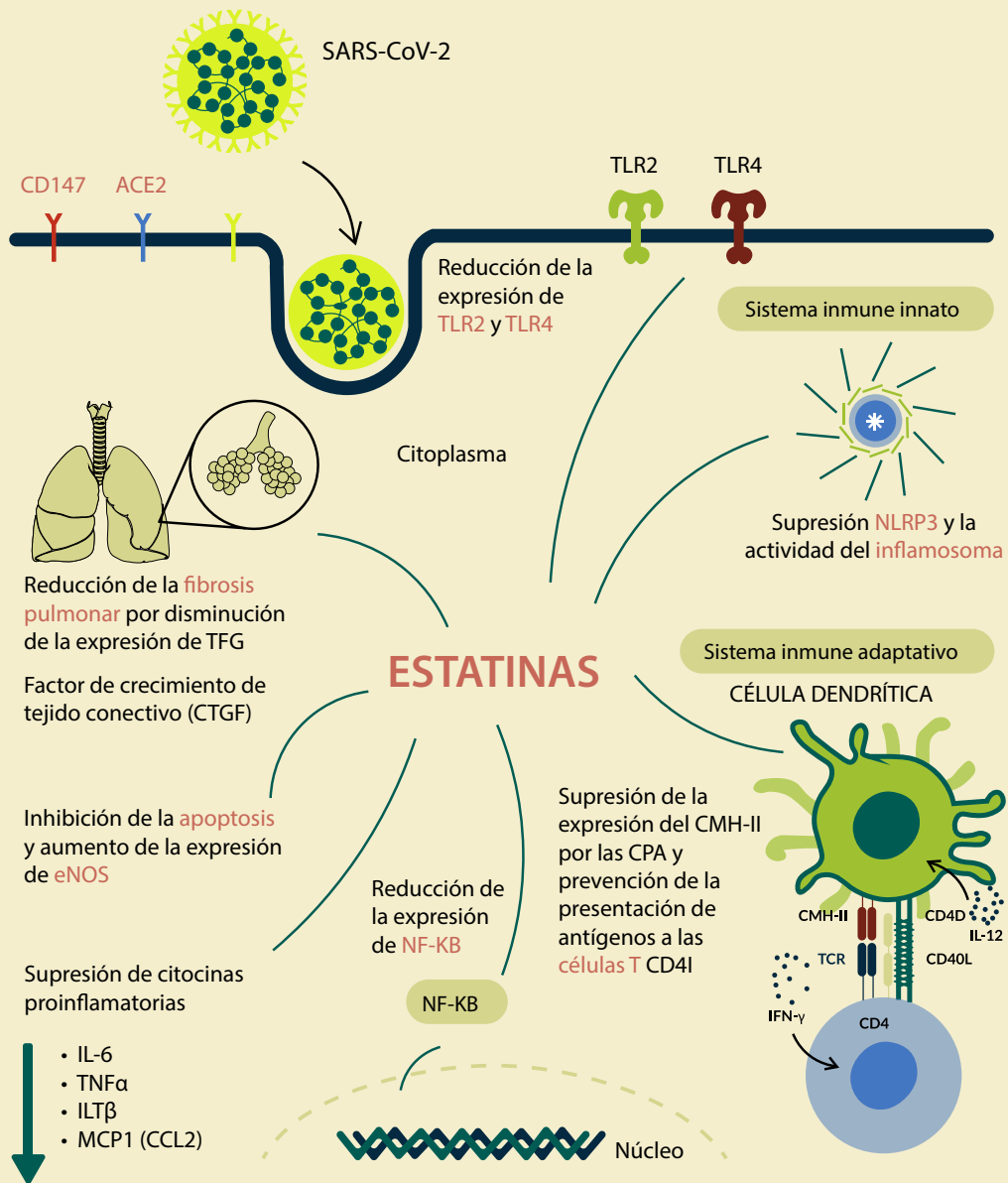
El SARS-CoV-2 sólo entra a la célula del hospedero por endocitosis cuando están presentes co-

El SARS-CoV-2 sólo entra a la célula del hospedero por endocitosis cuando están presentes colesterol y monosialotetroxigangliósido 1 (GM1) en la membrana plasmática. Estos componentes, junto con algunas proteínas, forman las llamadas balsas que son sitios de la membrana celular por donde penetra el virus. El virus utiliza su proteína S para unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que están presentes en los neumocitos de tipo II en los pulmones, el corazón y el endotelio vascular.

lesterol y monosialotetroxigangliósido 1 (GM1)⁶ en la membrana plasmática. Estos componentes, junto con algunas proteínas, forman las llamadas balsas que son sitios de la membrana celular por donde penetra el virus. El virus utiliza su proteína S para unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que están presentes en los neumocitos de tipo II en los pulmones, el corazón y el endotelio vascular⁷.

El SARS-CoV-2 provoca un estado inflamatorio multisistémico a través de una tormenta de citocinas, con la activación de receptores tipo Toll como: TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9⁵. Se desencadena la cascada inflamatoria a través de la vía TLR-MYD88-NF-κB que produce el aumento de moléculas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-4 e IL-6, siendo esta última la citocina principal. La tormenta de citocinas provoca un aumento de la permeabilidad vascular, daño en las células epiteliales alveolares y, finalmente, el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Además, la COVID-19 también se asocia con coagulopatía y complicaciones tromboembólicas, incluida la embolia pulmonar potencialmente mortal⁸. Se consideran a las lipoproteínas y el colesterol como marcadores potenciales para el monitoreo del estado viral, por la disminución de triacilgliceroles

Figura 1. Posibles efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de las estatinas en la enfermedad de COVID-19



CMH-II: complejo mayor de histocompatibilidad tipo II; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; IL: interleucina; INF: interferón; MCP: proteína quimioatrayente de monocitos; NF-kB: factor nuclear kappa-beta; Rho: homólogo de Ras; TCR: receptor de células T; TGF: factor de crecimiento transformante; TLR: receptor tipo Toll.

Tomada de: Kashour T, Halwani R, Arabi YM, Sohail MR, O'Horo JC, Badley AD, Tleyjeh IM. Statins as an adjunctive therapy for COVID-19: the biological and clinical plausibility. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021 Feb;43(1):37-50. doi: 10.1080/08923973.2020.1863984. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406943.

Figura elaborada por Joel Rosales Díaz, alumno de la Universidad Iberoamericana, utilizando el software Adobe Illustrator.

en la enfermedad modulado por la eficacia de la entrada viral⁹.

Las estatinas y su acción pleiotrópica

Las estatinas, descubiertas en 1976, son potentes inhibidores de la síntesis del colesterol y han sido el pilar de las terapias reductoras de lípidos en pacientes con enfermedades cardiovasculares⁷. Son inhibidores competitivos de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la etapa cinética temprana limitante de la biosíntesis del colesterol al disminuir la conversión de HMG-CoA en mevalonato; a su vez, las estatinas originan una mayor expresión del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹⁰. Sin embargo, también tienen efectos pleiotrópicos que explican sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, de inmunomodulación y antitrombóticas⁷. Se ha observado que el uso de altas dosis de estatinas en el inicio de la enfermedad puede mostrar efectos benéficos en el desarrollo de esta e impedir el ingreso del virus a la célula, pero en estos pacientes se corre el riesgo de efectos pleiotrópicos adversos¹¹.

Un modelo experimental

Con cultivos de células a las que se infecta con un pseudovirus que contiene la información de la proteína S del SARS-CoV-2, se produce la invasión viral cuando se agrega colesterol al medio de cultivo y si se retira disminuye importantemente la invasión viral. Gran parte de la patogénesis del COVID está relacionada con la disfunción endotelial, la cual se recomienda tratar con inhibidores del sistema renina-angiotensina (IRAS) y estatinas, contrarrestando las dos vías principales por medio de las cuales la enfermedad genera el daño endotelial.

El colesterol es importante para el número y tamaño de las balsas lipídicas. En ellas se concentran los receptores ACE2. A mayor nivel de colesterol, mayor el número de balsas. En consecuencia, el colesterol asociado a la apoproteína E de las LDL está relacionado con la localización de los receptores en el sitio de entrada de los virus⁶.

La localización de los receptores ACE2 y la entrada de los virus, podrían explicar por qué la COVID-19 es de mayor letalidad en individuos de edad

avanzada. El colesterol de los tejidos aumenta con la vejez por la existencia de condiciones crónicas como la aterosclerosis¹². La unión del virus es un proceso que altera drásticamente la programación del metabolismo lipídico. Niveles bajos de HDL y ApoA1 están asociados con severidad y mortalidad, con notable aumento en los marcadores inflamatorios. Hay estudios que sugieren al ácido araquidónico omega-3, y sus derivados, como un modulador de la hiperinflamación y la tormenta de citocinas. Al igual que con la administración de estatinas, se ha visto una disminución de las complicaciones y la severidad de los cuadros¹³.

El virus requiere de una proteasa, la furina, para penetrar a las células del hospedero. La furina se asocia con las balsas y lo hace sólo cuando el colesterol está presente. Por otro lado, las proteínas de las balsas requieren palmitato, ya que al reaccionar con este ácido graso (palmitoilación) se facilita su entrada a las balsas. Sin embargo, el SARS-CoV-2 posee un endodominio que se une al palmitato, lo cual permite la fusión viral y su entrada vía la proteína S. La desregulación de los mecanismos del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) está relacionado con malos pronósticos en la enfermedad por COVID-19, con la disfunción de la ACE2 después de la unión del virus al igual que después de enfermedades cardiovasculares¹⁴.

Las estatinas y el riesgo reducido de COVID-19 severa o fatal

Las estatinas pueden conferir protección de las infecciones víricas. Producen inhibición de la proteína de respuesta primaria a la diferenciación (MYD88) y estabilizan sus niveles ante la presencia de componentes externos productores de estrés; de esta forma, podrían proteger a los pacientes de COVID-19 de desarrollar una respuesta inflamatoria exagerada. Hay dos mecanismos posibles para el uso de estatinas: reducir la síntesis endógena de colesterol o aumentar la regulación de receptores de lipoproteína de baja densidad. Otra forma que se ha planteado es el aumento de la expresión de ACE-2¹⁵.

Las balsas lipídicas GM1 se forman en mayor número y tamaño en las membranas celulares cargadas de colesterol. El receptor ACE2 se mueve a las

El empleo de estatinas es muy común entre los individuos con alto riesgo de ECV. Varios estudios han revelado que estos padecimientos son comunes entre pacientes con COVID-19 y se asocian a un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, así como un alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares (que incluyen arritmias, lesión miocárdica aguda, miocarditis, vasculitis y trombosis vascular), con resultados adversos. Por lo tanto, la terapia con estatinas podría reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares adicionales y mejorar la supervivencia de los pacientes, a través de sus efectos antiinflamatorios e hipolipemiantes.

mencionadas balsas lipídicas y la proteína S viral se une al receptor, facilitando su entrada a la célula. El aumento de las balsas lipídicas GM1 dependiente de colesterol permite la entrada del virus. Por lo tanto, las estatinas, al disminuir los niveles de colesterol, protegen¹⁶ de cuadros más severos de COVID-19. En estudios hechos en modelos de ratones, se han demostrado efectos neuroprotectores y antiinflamatorios de las estatinas, previniendo la presentación de la anosmia¹⁷ (**figuras 2 y 3**).

El empleo de estatinas es muy común entre los individuos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). De hecho, varios estudios han revelado que estos padecimientos son comunes entre pacientes con COVID-19 y se asocian a un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, así como un alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares (que incluyen arritmias, lesión miocárdica aguda, miocarditis, vasculitis y trombosis vascular), con resultados adversos. Por lo tanto, la terapia con estatinas podría reducir el riesgo de generar complicaciones cardiovasculares adicionales y mejorar la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad, a través de sus efectos antiinflamatorios e hipolipemiantes¹⁸.

Los pacientes con coronavirus, especialmente en estado crítico, tienen un alto riesgo de enfermedades

tromboembólicas, como el tromboembolismo venoso (TEV). Se ha comprobado que las estatinas reducen el riesgo de TEV¹⁹. Por lo que podrían mejorar los resultados en pacientes con COVID-19, a través de la reducción de eventos tromboembólicos¹⁸. Algunos estudios no han logrado encontrar un desenlace desfavorable entre el uso de estatinas y esta enfermedad. Se ha recomendado que el tratamiento de IRAS y estatinas no debe ser descontinuado si hay antecedentes de su aplicación y debe iniciarse de ser posible para prevenir daños graves²⁰. Los tejidos adiposos epicárdicos (TAE) tienen una relación con la severidad de la respuesta inflamatoria contra el coronavirus, y con la administración crónica de las estatinas se ha visto una notable disminución de los TAE: por ello, se plantea que el uso crónico de estatinas puede ser benéfico en la enfermedad por COVID-19, con pacientes de alto riesgo²¹.

El análisis de cinco estudios —que sumaron 8,990 pacientes con COVID-19— reveló que quienes consumían estatinas tenían un riesgo reducido de enfermedad severa o fatal, del 30%, comparativamente con los pacientes que no las consumían. En consecuencia, el empleo de estatinas moderado o intenso sería efectivo¹⁶. En un estudio retrospectivo hay evidencias de que la aplicación de estatinas, previo y durante la hospitalización, disminuye las lesiones y la severidad de la enfermedad²².

En estudios realizados con estatinas en pacientes con COVID-19, la literatura médica reciente muestra que hay una disminución de la mortalidad y se acortan los tiempos de su permanencia tanto en cuidados intensivos como en su hospitalización²³. La mortalidad también ha registrado una disminución ante el uso prehospitalario de las estatinas, con una diferencia de 24% en comparación con 39%, cuando no hay antecedentes de consumo de estatinas²⁴. Sin embargo, otros estudios han reportado que no hay diferencia en los tiempos de hospitalización y mortalidad por el uso de las estatinas, y que su utilización podría exacerbar los efectos indeseables de las mismas (rabdomiólisis)²⁵. Este análisis de la literatura arrojó datos que indican que las estatinas tienen un efecto inmunoprotector y que esta acción juega un papel clave en la infección²⁶. La evidencia disponible da claros indicios de que las estatinas,

principalmente la simvastatina y la atorvastatina tienen efectos benéficos en prevenir la hipercoagulabilidad, aunque en pacientes con coronavirus no está bastante claro el mecanismo y es necesario realizar más análisis clínicos. Hay algunos indicios

de que sería la administración con antivirales la que ayudaría al resultado de enfermedades, como la neumonía, pero no está claro en la COVID-19²⁷.

En la **tabla 1** se observan los diferentes resultados —de varios estudios realizados— en cuanto al

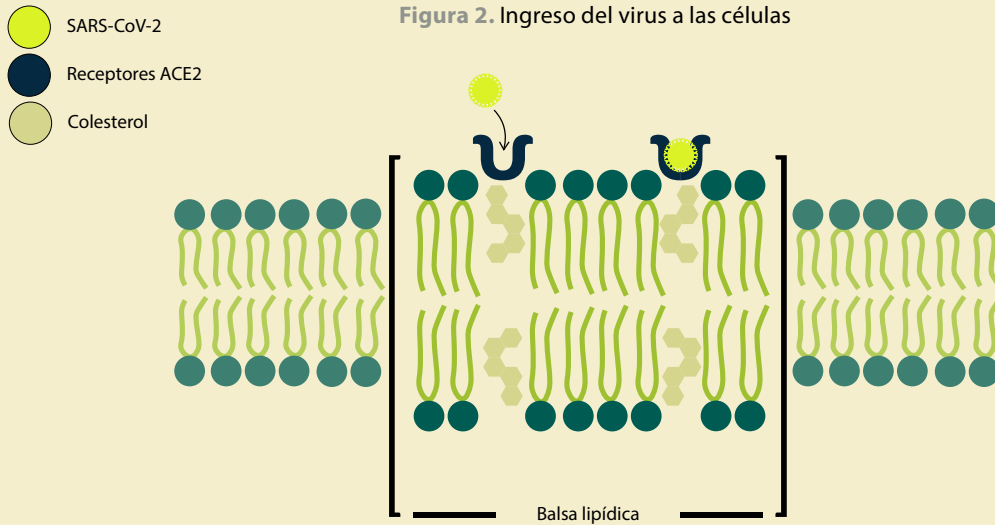


Figura 2. Ingreso del virus a las células

Figura elaborada por Joel Rosales Díaz, alumno de la Universidad Iberoamericana, utilizando el software Adobe Illustrator.

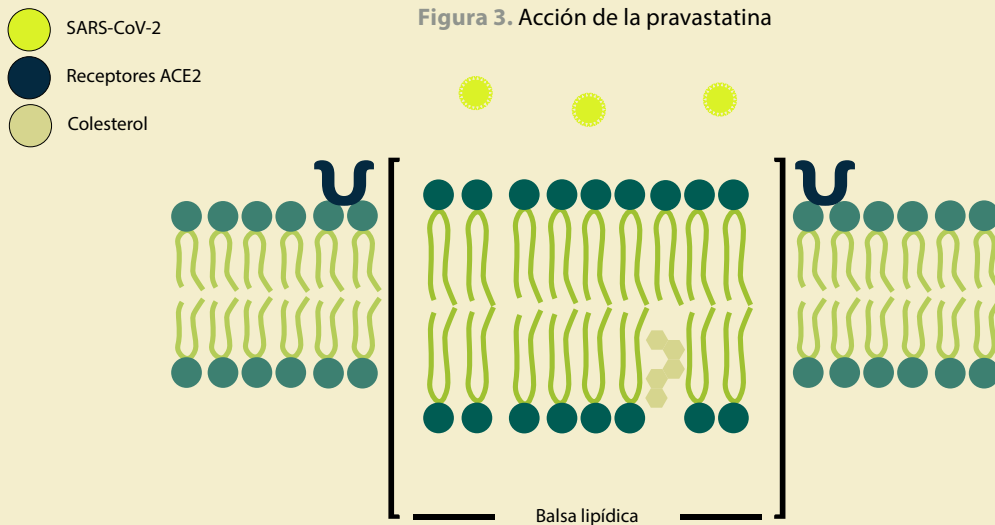


Figura 3. Acción de la pravastatina

Figura elaborada por Joel Rosales Díaz, alumno de la Universidad Iberoamericana, utilizando el software Adobe Illustrator.

papel de las estatinas en relación con el tratamiento para pacientes con COVID-19 que presentaron lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda como consecuencia¹⁸.

Lo que podemos observar es que en realidad los resultados son variables de acuerdo con la estatina que se utilice tanto a nivel prehospitalario u hospitalario. El uso de la simvastatina no se ha asociado a una disminución de la mortalidad, al igual que con la rosuvastatina; con la atorvastatina se tienen resultados prometedores. En general las estatinas no mejoraron la supervivencia, pero tampoco se asociaron a eventos adversos¹⁸. Su uso es bastante seguro en pacientes con COVID-19, aunque hay indicios de alteración de las ALT (alanino-aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) después de su aplicación intrahospitalaria, por lo que hay que do-

sificarlas con cuidado, y para ello se necesitan más estudios²⁸.

La atorvastatina, ¿una solución?

La capacidad de la atorvastatina (ATV) para modular la síntesis de colesterol se ha relacionado previamente con la actividad antiviral frente a virus como: hepatitis C, del dengue, Zika, de la influenza A y de la parainfluenza humana tipo 1 (HPIV-1). Este fármaco también modula varias vías metabólicas celulares que podrían afectar el ciclo replicativo viral. En este estudio se comprobó que ATV demostró actividad antiviral *in vitro* contra la cepa ancestral SARS-CoV-2 D614G y dos variantes emergentes (delta y mu), con efecto independiente de la línea celular. Debido a su bajo costo, disponibilidad, seguridad y tolerabilidad bien establecida, así como

Tabla 1. Estudios humanos representativos de estatinas en LPA/SDRA

Estudio	Tipo de Estudio	Población y terapia con estatinas	Resultados
O'Neal et al.	Cohorte	575 pacientes críticos ingresados en la UCI, el 26% tomaban estatinas antes de la hospitalización	El uso prehospitalario de estatinas se asoció con un menor riesgo de desarrollar LPA/SDRA, 19.4% frente a 28.9% (OR 0.6, IC 0.36-0.9, <i>pag</i> =.3)
Ensayo HARP1	ECA	60 pacientes con LPA aleatorizados a simvastatina 80 mg/día o placebo	Simvastatina mejoró la función de órganos no pulmonares. Hubo una tendencia de mejora de la oxigenación y la mecánica respiratoria, pero no una reducción de la mortalidad en la UCI
Ensayo HARP2	ECA	540 pacientes con SDRA asignados aleatoriamente a 80 mg/día de simvastatina o placebo	La simvastatina no redujo la mortalidad, la disfunción no pulmonar ni los días sin ventilador
Ensayo VELAS	ECA	745 pacientes con SDRA asociado a sepsis tratados con una dosis de carga de 40 mg de rosuvastatina seguida de 20 mg/día o placebo	La rosuvastatina no mejoró la supervivencia ni otros resultados clínicos. Tanto en el ensayo primario como en el análisis post hoc según los dos subtipos inflamatorios
Ensayo ANZICS	ECA	250 pacientes críticamente enfermos con sepsis aleatorizados a atorvastatina 20 mg/día o placebo y estratificados para uso prehospitalario de estatinas	En el grupo de uso prehospitalario de estatinas, la terapia con atorvastatina redujo la mortalidad a los 28 días
Nagendran et al.	Metaanálisis	Se incluyeron 6 ensayos con un total de 1755 pacientes	Las estatinas no mejoraron la supervivencia, pero no se asociaron con un aumento de los eventos adversos

IC: intervalo de confianza; LPA: lesión pulmonar aguda; OR: razón de probabilidades; SDRA: síndrome respiratorio agudo; TC: ensayo controlado aleatorizado; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Tomada de: Kashour T, Halwani R, Arabi YM, Sohail MR, O'Horo JC, Badley AD, Tleyjeh IM. Statins as an adjunctive therapy for COVID-19: the biological and clinical plausibility. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021 Feb;43(1):37-50. doi: 10.1080/08923973.2020.1863984. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406943.

la amplia experiencia clínica de la atorvastatina, podría resultar valiosa en el tratamiento de la COVID-19²⁹.

En un estudio con 146,413 pacientes hospitalizados con coronavirus, se clasificaron según el tratamiento con estatinas:

- Uso domiciliario + hospitalario de atorvastatina (continuación del tratamiento).
- Uso domiciliario + no hospitalario de atorvastatina (interrupción del tratamiento).
- Sin uso domiciliario + no hospitalario de atorvastatina (sin estatinas).

El resultado fue que el uso continuo de atorvastatina (domiciliario y hospitalario) se asoció con una reducción de 35% en las probabilidades de mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron atorvastatina en el hogar, pero no en el hospital (*odds ratio* [OR]: 0.65, 95% de IC: 0.59-0.72; $p < 0.001$). Por lo que la interrupción del tratamiento previo con atorvastatina se asocia con peores resultados para los pacientes con coronavirus³⁰.

Al final, es muy importante y necesario realizar más estudios para confirmar el impacto de las estatinas en los pacientes con COVID-19. Gracias a los nuevos estudios que se han hecho por esta pandemia, se han ido descubriendo más efectos benéficos de los inhibidores de la vía del mevalonato en la HMG-CoA reductasa, al igual que del uso del IRAS, abriendo la puerta a nuevos tratamientos contra la enfermedad³¹. ●

REFERENCIAS

1. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: Coronaviruses and blood safety. *Transfus Med*. 2020;34(2):75-80. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
2. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, Baghbanzadeh M, Aghamohammadi N, Zhang W, Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020;48(3):717-26. doi: 10.1093/ije/dyaa033.
3. De León-Rodríguez SG, Hernández-Rico B, Olmo-Vázquez GD, Cruz-Dávalos I, Bonifaz LC. SARS-CoV-2: previous coronaviruses, immune response, and development of vaccines. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(5):252-61. doi: 10.24875/BMHIM.20000191.
4. Diaz-Arocutipa C, Melgar-Talavera B, Alvarado-Yarasca Á, Saravia-Bartra MM, Cazorla P, Belzusarri I, et al. Statins reduce mortality in patients with COVID-19: an updated meta-analysis of 147 824 patients. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2021;110:374-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221006366>
5. Aparici A, Amat-Santos IJLópez-Otero D, Marcos-Mangas M, González -Juanatey JR, San Román JA. Impacto de las estatinas en los pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020;74(7):637-40. doi: 10.1016/j.recesp.2021.01.009.
6. Wang H, Yuan Z, Pavel MA, Jablonski SM, Jablonski J, Hobson R, Valente S, Reddy CB, Hansen SB. The role of high cholesterol in age-related COVID-19 lethality. *bioRxiv*. 2021; 2020.05.09.0862249. doi: 10.1101/2020.05.09.086249 preprint.
7. Kunal S, Gupta K, Gupta S. Statins in COVID-19: a new ray of hope. *Heart & Lung*. 2020;49(6):887-9. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.012.
8. Lima Martínez MM et al. Estatinas en COVID-19: ¿existe algún fundamento? *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(6): 278-81.
9. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids [Internet]*. 2021;1866(2):158849. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198120302419>
10. Randa HD, Laurence LB. Goodman & Gilman. *Manual de Farmacología y Terapéutica*, 2a Ed. México: McGraw Hill; 2015. pp. 584-5.
11. Orlowski S, Mourad J-J, Gallo A, Bruckert E. Coronaviruses, cholesterol and statins: Involvement and application for Covid-19. *Biochimie [Internet]*. 2021;189:51-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908421001516>
12. Myers KD, Wilemon K, McGowan MP, Howard W, Staszak D, Rader DJ. COVID-19 associated risks of myocardial infarction in persons with familial hypercholesterolemia with or without ASCVD. *Am J Prev Cardiol*. 2021;7:100197. doi: 10.1016/j.ajpc.2021.100197.
13. Rezaei A, Neshat S, Heshmat-Ghahdarjani K. Alterations of lipid profile in COVID-19: A narrative review. *Curr Probl Cardiol [Internet]*. 2022;47(3):100907. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280621001225>
14. Augustine R, S A, Nayeem A, Salam SA, Augustine P, Dan P, et al. Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chem Biol Interact [Internet]*. 2022;351(109738):109738. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279721003768>
15. Minz MM, Bansal M, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: Current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr [Internet]*. 2020;14(6):2063-7. Di-

- ponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120304094>
16. Know CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004.
 17. Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol [Internet].* 2021;912(174582):174582. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429992100738X>
 18. Kashour T, Halwani R, Arabi YM, Sohail MR, O'Horo JC, Badley AD, Tleyjeh IM. Statins as an adjunctive therapy for COVID-19: the biological and clinical plausibility. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021 Feb;43(1):37-50. doi: 10.1080/08923973.2020.1863984. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406943.
 19. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Estatinas y prevención primaria del tromboembolismo venoso: una revisión sistemática y metanálisis. *Lanceta Hematol.* 2017;4(2):e83-e93.
 20. Ferrari F, Martins VM, Fuchs FD, Stein R. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in COVID-19: A review. *Clinics (Sao Paulo) [Internet].* 2021;76(e2342):e2342. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222000904>
 21. Liu K, Wang X, Song G. Association of epicardial adipose tissue with the severity and adverse clinical outcomes of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis [Internet].* 2022;120:33-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971222002120>
 22. Aparisi Á, Amat-Santos IJ, López Otero D, Marcos-Mangas M, González-Juanatey JR, San Román JA. Impact of statins in patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed) [Internet].* 2021;74(7):637-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585721000256>
 23. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, Longhurst CA, Criqui MH, Messer K. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149-55. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.012.
 24. Saeed O, Castagna F, Agalliu I, Xue X, Patel SR, Rochlani Y, Kataria L, Vukelic S, Sims DB, Alvarez C, Rivas-Lasarte M, García MJ, Jorde UP. Statin use and in-hospital mortality in Diabetes mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(24):e018475. doi: 10.1161/JAHA.120.018475.
 25. Anklesaria Z, Frankman J, Gordin J, Zhan J, Liu AK. Fatal rhabdomyolysis in a COVID-19 patient on rosuvastatin. *Cureus.* 2020;12(10):11186. doi: 10.7759/cureus.11186.
 26. Butt JH, Gerds TA, Schou M, Kragholm K, Phelps M, Havers-Borgersen E, Yafasova A, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10(12):e044421. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044421.
 27. Ferrari F, Martins VM, Teixeira M, Santos RD, Stein R. COVID-19 and thromboinflammation: Is there a role for statins? *Clinics (Sao Paulo) [Internet].* 2021;76(e2518):e2518. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222001181>
 28. Lima Martínez MM, Contreras MA, Marín W, D'Marco L. Statins in COVID-19: Is there any foundation? *Clín Investig Arterioscler (Engl Ed) [Internet].* 2020;32(6):278-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2529912320300759>
 29. Zapata-Cardona MI, Flórez-Álvarez L, Zapata-Builes W, Guerra-Sandoval AL, Guerra-Almonacid CM, Hincapié-García J, et al. Atorvastatin Effectively Inhibits Ancestral and Two Emerging Variants of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Front Microbiol.* 2022 Mar 18;13:721103. doi: 10.3389/fmicb.2022.721103. PMID: 35369500; PMCID: PMC8972052.
 30. Andrews L, Goldin L, Shen Y, Korwek K, Kleja K, Poland RE, Guy J, Sands KE, Perlin JB. Discontinuation of atorvastatin use in hospital is associated with increased risk of mortality in COVID-19 patients. *J Hosp Med.* 2022 Mar;17(3):169-175. doi: 10.1002/jhm.12789. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35504528; PMCID: PMC9088329
 31. Proto MC, Fiore D, Piscopo C, Pagano C, Galgani M, Bruzzaniti S, et al. Lipid homeostasis and mevalonate pathway in COVID-19: Basic concepts and potential therapeutic targets. *Prog Lipid Res [Internet].* 2021;82(101099):101099. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782721000151>