

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Uso intrahospitalario de Atorvastatina asociado a un menor riesgo de mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19 internados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo en el periodo de junio del 2020 – abril 2021.

---

**Línea de investigación:**

Ciencias médicas: Enfermedades infecciosas y tropicales.

**Autora:**

Martínez Vélez, Vixela Ederle

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Segura Plasencia, Niler Manuel

**Secretario:** Arroyo Sánchez, Abel Salvador

**Vocal:** Geldres Alcantara, Tomas Fernando

**Asesor:**

Tirado Silva, Alejandro

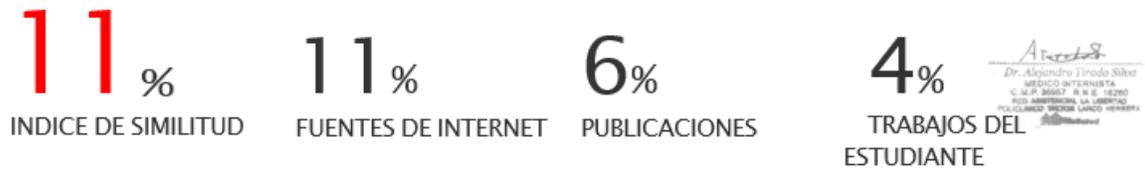
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6104-9455>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2023**

**Fecha de sustentación:** 15/12/2023

INFORME DE ORIGINALIDAD



ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

10%

★ [repositorio.upao.edu.pe](http://repositorio.upao.edu.pe)

Fuente de Internet

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias      < 1%

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo Tirado Silva, Alejandro, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis titulada “**Uso intrahospitalario de Atorvastatina asociado a un menor riesgo de mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19 internados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo en el periodo de junio del 2020 – abril 2021**”, de la autora **Vixela Ederle Martínez Vélez**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 11%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 18 de diciembre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis; no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Chiclayo, 19 de diciembre de 2023.

### **ASESOR:**

*Dr. Tirado Silva, Alejandro*

DNI: 18123592

ORCID: [https://orcid.org/0000-](https://orcid.org/0000-0001-6104-9455)

[0001-6104-9455](https://orcid.org/0000-0001-6104-9455)

FIRMA:

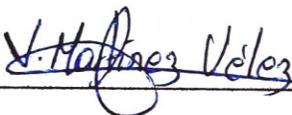
  
-----  
*Dr. Alejandro Tirado Silva*  
MEDICO INTERNISTA  
C.M.P. 36957 R.N.E. 16280  
REDA. ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
POLICLINICO VICTOR LARGO HERRERA

### **AUTOR:**

*Martínez Vélez, Vixela Ederle*

DNI: 74236943

FIRMA:

  
-----

## DEDICATORIA

*A Dios, a Jesús, a la Virgen María y a San Judas Tadeo por no desampararme en ningún momento de mi vida.*

*A mi hermanito Alan Guiller, angelito que desde el cielo he sentido su protección y compañía.*

*A mi hijo, el ser que más amo en el mundo, por enseñarme que cuando amas y eres amado, te vuelves invencible.*

*A mis padres que confiaron en mí, me apoyaron, me motivaron a ser mejor cada día y me impulsaron a superarme.*

*A mi hermano Alex, sin él, sin su amor y su paciencia, no hubiera sido posible cumplir este sueño.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi hermano Hugo que siempre creyó en mis sueños y me motiva a ir por más.*

*A las personas que me abrazaron y me acogieron durante los años de estudio que estuve lejos de casa, mi tía Dalila y mi primo Julio.*

*A la persona que me incentivó y retó todos los días a ser mejor, a superarme y que nunca me dejó sola, mi mejor amiga y hermana Wanda.*

*A las hermanas que me regaló el internado, por enseñarme el verdadero significado del compañerismo y porque nunca me dejaron cuando más lo necesité, gracias infinitas.*

*A mis tías por creer en mí, por apoyarme aun cuando estaba lejos de casa.*

*A mi asesor, el Dr. Jean Pierre Carrión Arcela, por guiarme, ayudarme y tenerme mucha paciencia en el proceso de hacer esta tesis.*

*Y a todas esas personas que he tenido la suerte de conocer a lo largo de esta carrera, que ya no están conmigo pero que las recuerdo con mucho cariño.*

## **RESUMEN:**

**Objetivos:** El objetivo de este estudio analítico no experimental fue investigar si el uso de atorvastatina durante la hospitalización puede reducir la mortalidad en pacientes con infección por COVID-19. Además, se evaluó cómo las comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, junto con el grado de severidad determinado por tomografía, influyen en la mortalidad en esta población cuando se administran estatinas.

**Método:** Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva en el que se examinaron las historias clínicas de 627 pacientes hospitalizados con COVID-19. Se determinó qué pacientes recibieron tratamiento con atorvastatina y cuáles no. En ambos grupos, se evaluó la mortalidad por cualquier causa a los 28 días. Para clasificar a cada paciente con infección moderada o grave, se utilizó el informe de la tomografía computarizada de tórax. Finalmente, se realizó un análisis multivariado ajustado para evaluar el impacto de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad y la lesión cardíaca en la mortalidad de esta población, en relación con el uso de atorvastatina.

**Resultados:** Se llevó a cabo un análisis de 627 pacientes, revelando que la tasa de mortalidad entre aquellos que recibieron tratamiento con atorvastatina en comparación con el grupo no tratado fue menor (16.5% vs 53%) con un riesgo relativo (RR) crudo de 0.31 (IC 95%: 0.24 - 0.40). Posteriormente; se llevó a cabo un análisis multivariado ajustado por grado de severidad determinado por la tomografía computarizada, la edad y la presencia de lesión cardíaca a través de una regresión de Poisson, observando un RR ajustado = 0.399 (IC95%: 0.292 - 0.544).

**Conclusiones:** El uso de atorvastatina se asocia con una reducción de la tasa de mortalidad en un 60% luego de ajustar por grado de severidad determinado por la tomografía computarizada, la edad y la presencia de lesión cardíaca.

**Palabras claves:** Atorvastatina, COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad hospitalaria.

## **SUMMARY:**

**Objectives:** The aim of this non-experimental analytical study was to investigate whether the use of atorvastatin during hospitalization can reduce mortality in patients with COVID-19 infection. In addition, we evaluated how comorbidities such as arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity, together with the degree of severity determined by tomography, influence mortality in this population when statins are administered.

**Method:** A retrospective observational cohort study was conducted in which the medical records of 627 hospitalized patients with COVID-19 were examined. We determined which patients received treatment with atorvastatin and which did not. In both groups, 28-day all-cause mortality was assessed. To classify each patient with moderate or severe infection, the chest computed tomography report was used. Finally, an adjusted multivariate analysis was performed to evaluate the impact of arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, and cardiac injury on mortality in this population, in relation to the use of atorvastatin.

**Results:** An analysis of 627 patients was conducted, revealing that the mortality rate among those who received atorvastatin treatment compared to the untreated group was lower (16.5% vs. 53%) with a crude relative risk (RR) of 0.31 (95% CI: 0.24 - 0.40). Subsequently, a multivariate analysis adjusted for severity determined by computed tomography, age, and the presence of cardiac injury was performed using Poisson regression, observing an adjusted RR of 0.399 (95% CI: 0.292 - 0.544).

**Conclusions:** The use of atorvastatin is associated with a 60% reduction in the mortality rate after adjusting for severity determined by computed tomography, age, and the presence of cardiac injury.

**Keywords:** statins, COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme two.

## ÍNDICE:

1. Introducción	9
1.1. Marco teórico	9
1.2. Antecedentes	13
1.3. Justificación	15
1.4. Formulación del problema	15
1.5. Objetivos	15
1.6. Hipótesis	16
2. Material y método	16
2.1. Diseño de estudio	17
2.2. Población y muestra	17
2.3. Variables operacionales	20
2.4. Técnicas e instrumentos de investigación	23
2.5. Aspectos éticos	25
3. Resultados	25
4. Discusión de resultados	30
5. Conclusiones	34
6. Recomendaciones	35
7. Limitaciones	36
8. Referencias bibliográficas	37

## **I. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1. MARCO TEÓRICO:**

La epidemia del COVID-19 comenzó en la ciudad de Wuhan-China en diciembre del 2019, donde se identificó por primera vez el virus SARS-CoV-2, el cual ocasiona un síndrome de distrés respiratorio agudo que se caracteriza por fiebre, tos no productiva y dificultad para respirar, esta enfermedad se propagó rápidamente a países asiáticos vecinos como Japón, Singapur e Irán, para el 30 de enero del 2020, la Organización mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia. Actualmente es de conocimiento que la infección por COVID-19 va desde un resfrió común hasta un síndrome respiratorio agudo severo (1). A medida que han transcurrido los meses, han ido apareciendo diferentes síntomas y complicaciones como el tromboembolismo pulmonar, complicación cardiovascular que pronto se ha transformado en una causa importante de muerte por este virus; no obstante, estudios observacionales recientes como el llevado a cabo en Wuhan – China, con fármacos cardioprotectores, específicamente las estatinas, determinaron que su administración intrahospitalaria, mejora los síntomas, disminuyen el tiempo de hospitalización y por ende la mortalidad en estos pacientes (2)(3)(4).

El coronavirus pertenece al orden Nidovirales de la familia coronaviridae. Un análisis genético reveló que el SARS – CoV-2 es un virus ARN monocatenario de sentido positivo. Dentro de la conformación de este patógeno se encuentran varias proteínas tales como la proteína transmembrana “s” que hace posible la unión del virus con los receptores de la enzima convertidora de Angiotensina II (ECA2) ubicados en la superficie de la célula huésped; la proteína N evade el sistema inmunitario, forma viriones y participa en el proceso de replicación del ARN; la proteína M es la más numerosa en cantidad, permite el ensamble y formación de nuevos virus mediante la interacción con otras proteínas suplementarias; por último la proteína

E es la más pequeña tanto en tamaño como en peso molecular, esta facilita la producción, confección y liberación de viriones (5).

Para poder entender los beneficios del uso de las estatinas en la infección por covid-19, primero debemos saber cómo es que este virus ingresa a la célula; estudios han demostrado que lo hace a través de los receptores de la ECA2, esta es un análogo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), cuya función radica en la división de la angiotensina II en angiotensina I, ejerce sus efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antifibróticos, mediante la unión con su receptor Mas (6)(7). De esto podemos deducir que la principal función de la ECA2 radica en el control del aumento de la vasoconstricción y las respuestas proinflamatorias inducidas por el eje del receptor de angiotensina I (8)(9).

Indistintamente de las funciones que tiene la ECA2 en el Sistema Renina Angiotensina (SRA), Martínez et al., 2020 menciona que esta enzima también cumple un rol importante en la biotransformación de la bradicinina en los pulmones; cuyo mecanismo es que la ECA2 inactiva el ligando des-Arg del receptor de bradicinina tipo I que está encargado de la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular; además que dicho receptor tiene una amplia distribución en tejidos extrapulmonares como corazón, riñones, endotelio e intestino, esto explicaría porque los pacientes con esta infección hacen falla multiorgánica (10)(11).

Cano et al., 2020 hace mención que la ECA2 se expresa en el epitelio de las células de revestimiento de los alveolos, los neumocitos tipo 1 y tipo 2 (12), en las superficies celulares del corazón y el endotelio vascular, y que consta de dos partes: una porción soluble y una porción unida a la membrana (balsa lipídica) (13)(14).

Rodríguez et al., 2020 explica que el SARS-CoV-2 tiene en su capa externa una proteína de membrana S cuyo interior tiene una región que se une con alta afinidad a la parte extracelular de la ECA2, esto provoca la fusión de membranas y por ende favorece que el virus ingrese a la célula por endocitosis (15). El ingreso del SARS-CoV-2 a la célula a través de la ECA2, hace que esta enzima se pierda en la superficie celular, por ende, habrá una menor conversión de angiotensina 2 en angiotensina 1, lo que posteriormente y través de más mecanismos, termina en daño pulmonar y fibrosis (16)(17)(18).

Estudios recientes han descubierto que el SARS-CoV-2 interactúa con los receptores tipo Toll (TLR) en la membrana celular del huésped, haciendo que aumente la expresión del gen de la respuesta primaria de diferenciación mieloide (MyD88), el cual a su vez activa el factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), promoviendo al desarrollo de la cascada inflamatoria e incrementando la lesión pulmonar (19)(20).

Ochani et al. 2021 menciona que el virus al ingresar a la célula a través de la ECA2, también genera un aumento en la expresión de los receptores AT2 y al mismo tiempo conduce a una sobre activación de linfocitos T los que a su vez activan linfocitos CD4 y CD8, desencadenando una tormenta de citoquinas que favorece aún más el daño pulmonar (21).

Las estatinas son fármacos utilizados para tratar dislipidemias y son ampliamente reconocidos por tener gran poder de prevenir eventos de origen cardiaco, dentro de su mecanismo de acción está la inhibición de la enzima beta-hidroxi-beta-metilglutaril-CoA reductasa lo que resulta en una reducción de la síntesis de colesterol endógeno y mayor depuración de lipoproteínas de baja densidad. Este grupo de medicamentos también interfiere en la actividad mitocondrial mediante

diferentes mecanismos, el más conocido es la disminución de los componentes de la vía del mevalonato (22).

En lo que respecta a los fundamentos fisiopatológicos para el uso de estatinas en COVID-19 tenemos que Lee et al., 2020 explica que esta clase de medicamentos, aparte de ejercer un fuerte efecto hipolipemiante, se sabe que también tienen un rol importante en el desarrollo de efectos pleiotrópicos sobre la inflamación y el estrés oxidativo, es decir, disminuyen las especies reactivas de oxígeno, incrementan las vías antioxidantes y mejoran la disponibilidad del óxido nítrico, mejorando así la función endotelial (23).

Las estatinas pueden desempeñar una actividad directa sobre el metabolismo viral, esto lo hacen inhibiendo la síntesis de colesterol, lo cual disminuye la disponibilidad de las balsas lipídicas, que son dominios de membrana celular cruciales para que el SARS-CoV-2 ingrese a las células del huésped (24). A parte de los efectos antes mencionados, estos fármacos también tienen una acción directa en la modulación de la respuesta inmune en distintos niveles, como por ejemplo la migración, adhesión, presentación de antígenos y producción de citoquinas, todo esto se logra gracias a la inhibición en la producción de isoprenoides, lo cual conduce a una baja transcripción de factores proinflamatorios como el factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) (25).

Las estatinas ejercen un factor protector antitrombótico, lo hacen incrementando la producción de óxido nítrico e inhibiendo la agregación plaquetaria, así como también disminuyendo la producción del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I) (26).

En lo referente al efecto de las estatinas sobre la ECA2, se sabe que la regula de forma positiva, incrementando su producción, sin

embargo, esto podría interpretarse como un aumento de la susceptibilidad para contraer infección por SARS-CoV-2, no obstante, Lamas et. al. 2020 en su estudio menciona que la conversión de Angiotensina II en Angiotensina I, mediada por ECA2 minimiza la lesión pulmonar en los pacientes infectados con coronavirus (27).

## **1.2. ANTECEDENTES:**

**1.2.1. Kow CS et. al.** Realizaron un metaanálisis el cual consistía en encontrar estudios que evaluaran el riesgo de desarrollar una infección grave o de fallecer en pacientes con COVID-19 consumidores de estatinas en comparación de aquellos que no eran usuarios de este medicamento. Encontraron 274 estudios y después de realizar un análisis combinado llegaron a la conclusión de que las estatinas reducen un 30% de acrecentar una infección grave por COVID-19, la presente investigación mostró un índice de heterogeneidad del 71% lo que evidencia una variabilidad alta entre los estudios que se incluyeron (28).

**1.2.2. Cariou B et. al.** Hizo un estudio observacional que pretendía reseñar las propiedades fenotípicas y el desenlace de pacientes diabéticos con infección por COVID-19 que también llevaban tratamiento con estatinas. En los resultados se pudo ver que la mortalidad a los 7 días de hospitalizados fue más elevada en el grupo de pacientes que consumía estatinas en comparación a los que no (29).

**1.2.3. Vahedian AA et. al.** Llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis para investigar el efecto de la terapia con estatinas en el desenlace de la enfermedad por COVID-19. El análisis estadístico se hizo con el programa STATA16 y la heterogeneidad entre los estudios se calculó con la prueba Q de Cochran, el cual dio un índice del 85% considerado como heterogeneidad alta. Encontraron que la terapia con estos medicamentos reduce entre un 22 – 30% la necesidad de

ingreso a UCI, y que, además disminuye la mortalidad en un 30%; no obstante, el uso intrahospitalario con dicho fármaco estuvo asociado a una reducción de la mortalidad en un 60% en comparación con el uso prehospitario que arrojó un porcentaje de 30% (30).

**1.2.4. Rodriguez N et. al.** En su estudio de tipo cohorte retrospectiva que contaba con una población de 87 pacientes adultos con COVID-19 internados en el área UCI, tenían como finalidad estimar si el uso intrahospitalario de atorvastatina en estos pacientes en dosis de 40 mg estaba vinculado a una menor mortalidad. El esquema de regresión multivariado que utilizaron les dio como resultados que los pacientes no consumidores de atorvastatina tenían un 73% más de riesgo de mortalidad en contraste con el grupo que si es usuario del medicamento (31).

**1.2.5. Ayeh SK et. al.** Ejecutaron una cohorte multicéntrica retrospectiva con pacientes diagnosticados con COVID-19. Tenían el objetivo de encontrar la asociación entre la administración de estatinas y la mortalidad hospitalaria junto con la gravedad de la enfermedad definida esta como una estadía hospitalaria mayor de 7 días o la necesidad de ventilación mecánica. También tomaron en cuenta otras características que podrían influir en el fin de cada paciente, estas fueron la obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y la posología con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Para su análisis estadístico usaron pruebas de Chi- cuadrado y pruebas de Kruskal-Wallis. Los resultados expusieron que, dentro de la población consumidora del fármaco mencionado, la mayoría eran varones de raza negra, hipertensos y diabéticos, características que los hacía más propensos a desarrollar una forma grave de la enfermedad. No obstante, hicieron un análisis estadístico ajustado el cual dio como resultado que la

atorvastatina daba un efecto protector en este grupo, sin embargo, no era significativo (32).

### **1.3. JUSTIFICACIÓN:**

La realización del presente estudio, estuvo motivada por la gran problemática que representó el COVID-19 al momento de su llegada. A medida que transcurrieron los meses fueron apareciendo nuevos síntomas en conjunto con nuevas complicaciones en su mayoría de origen cardiovascular, con esto los médicos se fueron dando cuenta que un gran número de pacientes guardaban cierta similitud en cuanto a antecedentes patológicos, y es que la mayoría eran hipertensos, diabéticos y obesos, mismas características que hemos encontrado en el presente trabajo de investigación. Dentro de los diferentes fármacos estudiados como terapia coadyuvante, están las estatinas, fármacos hipolipemiantes de bajo costo que, según las investigaciones, ejercen un factor protector contra el COVID-19. En el Perú, la atorvastatina es un medicamento de fácil acceso, por esta razón decidimos investigar si su administración en pacientes COVID-19 reduce la mortalidad.

### **1.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:**

¿El uso intrahospitalario de atorvastatina está asociado a un menor riesgo de mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19?

### **1.5. OBJETIVOS:**

1.5.1. Objetivo general: Determinar la asociación entre el uso intrahospitalario de atorvastatina y el menor riesgo de mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19.

1.5.2. Objetivos específicos:

- Evaluar el impacto de la hipertensión arterial sobre la tasa de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19 tratados con atorvastatina.

- Evaluar el impacto de la diabetes mellitus sobre la tasa de mortalidad en pacientes infectados por COVID-9 tratados con atorvastatina.
- Evaluar el impacto de la obesidad sobre la tasa de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19 tratados con atorvastatina.
- Evaluar el impacto del grado de severidad por tomografía sobre la tasa de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19 tratados con atorvastatina.
- Determinar si el uso intrahospitalario de atorvastatina disminuye el riesgo de desarrollar lesión cardíaca en los pacientes con infección moderada a grave por COVID-19.

#### **1.6. HIPÓTESIS:**

1.6.1. HN: El uso intrahospitalario de atorvastatina no está asociado a un menor riesgo de mortalidad en pacientes con infección moderada grave por COVID-19.

1.6.2. HA: El uso intrahospitalario de atorvastatina está asociado a un menor riesgo de mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19.

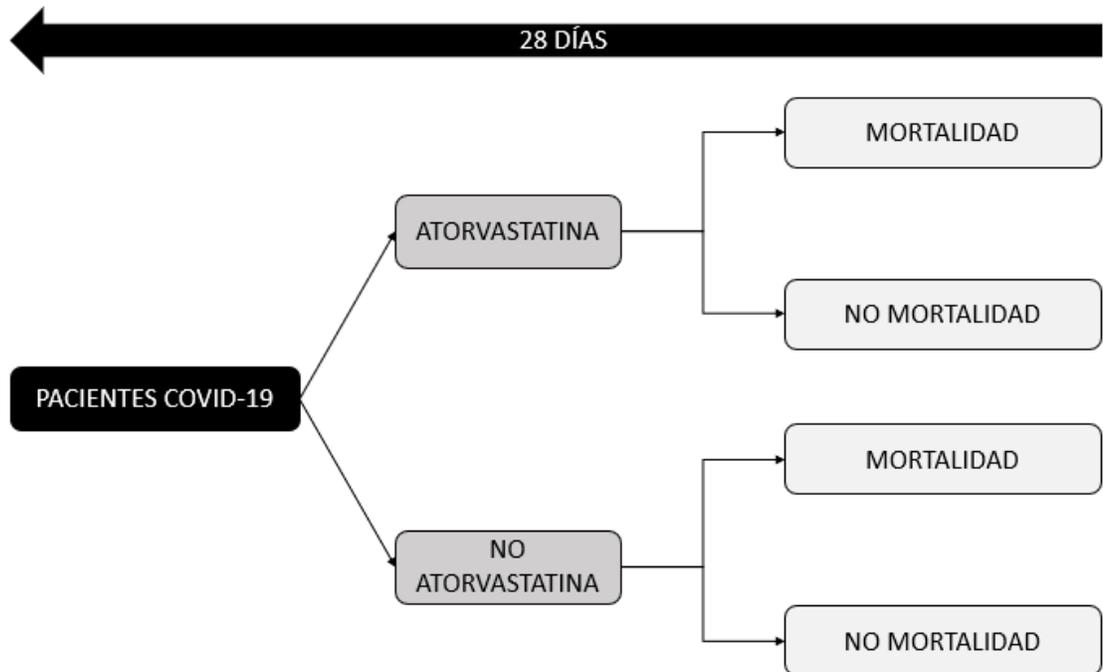
## **II. MATERIAL Y MÉTODO:**

Se realizó un estudio cuantitativo analítico no experimental con el objetivo de determinar la posible asociación entre el uso intrahospitalario de atorvastatina en dosis de 20 mg a 80 mg y una menor mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19. La recolección de datos se desarrolló mediante la revisión de historias clínicas de pacientes dados de alta entre junio de 2020 y abril de 2021.

Se establecieron dos grupos de estudio: aquellos que recibieron atorvastatina durante su estancia hospitalaria y aquellos que no la recibieron. Se recopilaron datos sociodemográficos, antecedentes de riesgo cardiovascular y variables clínicas, como la causa de fallecimiento, la duración de la estancia hospitalaria y la presencia de complicaciones cardiovasculares, definidas

como la elevación de troponina sérica indicativa de lesión cardíaca. Además, se evaluó el grado de severidad de la infección mediante el informe de la tomografía computarizada de tórax.

2.1. **Diseño de estudio:** Estudio de cohorte retrospectivo.



2.2. **Población y muestra:**

2.2.1. Población diana: Pacientes hospitalizados con COVID-19.

2.2.2. Población de estudio: Pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo.

2.2.3. Unidad de análisis: Pacientes que ingresaron al Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo con infección moderada a grave por COVID-19 y que recibieron atorvastatina como parte de su esquema de tratamiento.

2.2.4. Unidad de muestreo: La población del estudio estará conformada por pacientes entre 18 y 85 años que tengan una infección moderada a grave por COVID-19 y que hayan acudido al Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo.

2.2.5. Muestreo: De una población total de 1657 pacientes pertenecientes a la Unidad de análisis, se creó una base de

datos en Excel para su registro. Para llevar a cabo el muestreo, se utilizó un enfoque de muestreo aleatorio simple. Se seleccionó aleatoriamente un paciente representativo de cada grupo, asegurándose de que cumplieran con los criterios de selección establecidos. En caso de que un paciente seleccionado no cumpliera con los criterios, se procedía a seleccionar el siguiente paciente en orden ascendente de la base de datos, asegurando una selección rigurosa y sistemática.

#### 2.2.6. Criterios de selección:

##### 2.2.6.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes infectados hospitalizados por COVID-19 que tengan al menos una de las siguientes afecciones: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, asma, cáncer e insuficiencia cardíaca.
- Pacientes que recibieron tratamiento intrahospitalario con atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg por un mínimo de seis días.
- Pacientes mayores de 18 hasta 85 años.
- Pacientes con afectación pulmonar moderado – severo según informe tomográfico.

##### 2.2.6.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con contraindicaciones para consumo de estatinas.
- Pacientes menores de 18 años y mayores de 85 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con antecedentes de afecciones médicas graves como accidente cerebrovascular, pancreatitis y enfermedad renal crónica.

### 2.2.7. Tamaño de muestra:

$$n_1 = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- $P_i$  es la proporción esperada en la población  $i$ ,  $i=1, 2$ ,
  - $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales,
  - $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$ .
  - $P_1$  es el riesgo en expuestos,
  - $P_2$  es el riesgo en no expuestos,
  - $P_1$  y  $P_2$  se relacionan con RR del modo siguiente:  $P_1 = P_2 RR$ ,  $P_2 = \frac{P_1}{RR}$ ,
  - $\phi$  es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos.
- 
- $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza
  - $Z_{1-\beta} = 0,8416$  coeficiente asociado a la potencia de prueba del 80%

2.2.7.1. Cálculo de la muestra: Se usó el programa EPIDAT 4.2 (In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. Xiao-Jing Zhang, Juan-Juan Qin, Xu Cheng, ..., Jingjing Cai, Jiao Guo, Hongliang Li).

Datos:

$P_1 = 4,5\%$  (Pacientes que fallecieron en el grupo que consumieron estatinas).

$P_2 = 10,4\%$  (Pacientes que fallecieron en el grupo que no consumieron estatina).

$\Phi = 0.67$  (Número de pacientes que no consumieron estatinas respecto a los que si consumieron).

Riesgo en expuestos:	4,500%
Riesgo en no expuestos:	10,400%
Riesgo relativo a detectar:	0,433
Razón no expuestos/expuestos:	0,67
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	375	252	627

La muestra de expuestos estuvo formada por 375 pacientes y la de no expuestos de 252, en total se necesitó 627 pacientes para este estudio.

### 2.3. Variables operacionales:

Este estudio cohorte retrospectivo se basó en la revisión de historias clínicas para obtener los datos de las variables operacionales. Estas variables nos proporcionaron información sobre la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento con atorvastatina. Además, se recopiló información sobre el sexo, la edad y la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, asma, cáncer e insuficiencia cardíaca, consideramos estas patologías ya que, según nuestra búsqueda sistemática, estas fueron las patologías que compartían en común la mayoría de los pacientes infectados por COVID-19 y que estaban relacionadas con la mortalidad.

También se registraron los resultados de los exámenes de laboratorio, incluyendo los niveles de troponina, que nos indicarían la presencia de lesiones en el miocardio. Además, se utilizó el informe de la tomografía computarizada de tórax para clasificar el compromiso pulmonar en categorías de normal, leve, moderado y severo, según la escala de

Chung, esta última le asigna un puntaje de 0 a 4 puntos de afectación a cada lóbulo pulmonar dependiendo del porcentaje, es decir, compromiso 0 se considera normal,  $\leq 5\%$  es 1 punto, 5 – 25% es 2, 26 – 50% es 3, 51 – 75% es 4 y  $\geq 76\%$  es 5; se considera leve cuando la sumatoria total es menor de 5, moderada de 5 – 15 y severo mayor de 15 puntos. No obstante, para fines de este estudio solo consideramos a aquellos que tenían un grado de severidad moderado a grave. (33).

Para las variables cualitativas nominales, se registraron las respuestas como "Sí" o "No", indicando la presencia o ausencia de ciertas características. Estas variables nos permitieron evaluar la presencia o ausencia de determinadas condiciones o eventos.

En cuanto a las variables cuantitativas discretas, se tuvieron en cuenta los valores que estaban por encima o por debajo de los rangos considerados normales. Estos valores fueron utilizados para evaluar la gravedad de los pacientes, proporcionando información sobre la severidad de ciertas medidas o indicadores utilizados en el estudio.

### **VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>REGISTRO</b>
Uso de atorvastatina (40 – 80 mg)	Cualitativa	Nominal	Revisión de Historia Clínica (HC)	Sí recibió medicamento (1 toma al día) / No recibió medicamento
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Si/No
Grado de severidad por Tomografía	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC: TAC* de tórax donde se observe	Leve Moderado Severo

			compromiso pulmonar.	
Troponina	Cuantitativa	Discreta	Revisión de HC	> 0.04 ng/ml
Sexo	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Hombre / Mujer
Edad	cuantitativa	Discreta	Revisión de HC	85< - > 18 años
Días de hospitalización	Cuantitativa	Discreta	Revisión de HC	Número de días
Asma	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Si/No
Hipertensión arterial (HTA)	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Si/No
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Si/No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Si/No
Cáncer	Cualitativa	Nominal	Revisión de HC	Si/No

\*TAC: Tomografía axial computarizada.

### 2.3.1. Definición de variables:

- Atorvastatina: Fármaco hipolipemiante perteneciente al grupo de las estatinas, administrado como tratamiento auxiliar en los pacientes con diagnóstico de COVID-19. Para esta investigación se tomó en cuenta a los pacientes que tomaban el medicamento en dosis de 40 mg hasta 80 mg por vía oral y por un mínimo de seis días.
- Grado de severidad por tomografía: La información se recogió de los informes de TAC de tórax, la valoración fue de leve, moderado y severo según la escala de Chung como se explicó anteriormente; no obstante, solo se tomó en cuenta para el siguiente estudio a los pacientes con grado de compromiso moderado y severo.
- Sexo: Se refiere tanto a las características biológicas como fisiológicas que diferencian al hombre y a la mujer.

Para el estudio se evaluó si es que el sexo tenía algún efecto sobre el desenlace de la enfermedad por COVID-19.

- Asma: Se recogió el dato a través de la historia clínica como parte de los antecedentes patológicos de cada paciente.
- Hipertensión arterial: Pacientes ya diagnosticados con esta afección. No se tomó en cuenta el tratamiento.
- Diabetes mellitus: Pacientes que ya contaba con este diagnóstico previo a su ingreso al nosocomio.
- Troponina: Proteína que es secretada por el músculo cardíaco cuando está dañado. Para el estudio, los valores normales de referencia fueron 0.01 – 0.04 ng/ml, por encima de estos se considera como lesión miocárdica (34).
- Mortalidad: Muerte por cualquier razón durante la estadía hospitalaria contando desde el primer día del ingreso hasta los 28 días.
- Edad: Para el estudio, los rangos de edad aceptados fueron pacientes mayores de 18 años y menores de 85 años.
- Días de hospitalización: Se tomó en cuenta pacientes que hayan tenido una estancia hospitalaria menor o igual a 28 días.
- Obesidad: Antecedente patológico tomado de la historia clínica, el registro fue como “Si/No” que significa presenta y no presenta.

#### **2.4. Técnicas e instrumentos de investigación:**

Para la elaboración de este proyecto, se tuvo un registro de todos los pacientes ingresados al Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo con el diagnóstico de infección moderada a grave por COVID-19, de estos se verificó en las historias clínicas los que recibieron tratamiento con

atorvastatina y los que no lo hicieron, así como también que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, se midió la efectividad con la tasa de mortalidad por cualquier causa hasta 28 días de ambos grupos, contando desde el primer día de ingreso al hospital; y los criterios secundarios a considerar fueron el grado de severidad de la infección o compromiso pulmonar dado por el informe de TAC de tórax, se consideraron aquellos que tenían compromiso moderado a severo; así como también la presencia de lesión cardiaca evidenciada por el aumento de troponinas mayor a 0.04 ng/ml. (35).

La cantidad total de pacientes fueron divididos en dos grupos: grupo sin atorvastatina y grupo con atorvastatina. Se estimó el riesgo de mortalidad en ambos grupos y se utilizó el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS 26 y para evaluar el impacto de las comorbilidades en el desenlace de la enfermedad se realizó la Prueba de Chi Cuadrado y análisis multivariado ajustado con la Regresión de Poisson.

#### 2.4.1. Plan de análisis de datos:

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.

2.4.1.1. Estadística descriptiva: Los resultados se presentan en tablas cruzadas, para las variables cualitativas, se usaron frecuencias absolutas y porcentuales, para las variables cuantitativas continuas, medias y desviaciones estándar o alternativamente medianas y rango intercuartílico.

#### 2.4.1.2. Analítica descriptiva:

- Para un análisis bivariado: Se utilizó pruebas *t* para comparar datos cuantitativos distribuidos normalmente y pruebas de Mann-Whitney para datos no distribuidos normalmente. Para las variables cualitativas,

se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

- Para un análisis multivariado: Se usó regresión logística múltiple aplicado a las variables que resultaron significativas del análisis bivariado. La decisión estadística fue basada en un nivel de significancia del 5% ( $p < 0,05$ ).
- Estadígrafo: Para el análisis bivariado se utilizó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%. y para el análisis multivariado el OR ajustado.

### **2.5. Aspectos éticos:**

Esta investigación se realizó con la previa aprobación de la Junta de Investigación de la escuela de Medicina Humana de la UPAO (Resolución N° 318-2018-UPAO) (36). También se obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. (37).

El presente estudio de cohorte también tuvo en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki (38) por ende no se realizó ningún experimento con pacientes, solo se revisó las historias clínicas de los pacientes y se guardó la confidencialidad de los datos obtenidos.

## **III. RESULTADOS:**

Se revisó la historia clínica de 627 pacientes hospitalizados por infección moderada a grave por COVID\_19. En la Tabla 1 se encuentran las variables cuantitativas y cualitativas que influyeron sobre la mortalidad. Para evaluar las variables cualitativas se aplicó la prueba Chi cuadrado de Pearson. Esta prueba nos permite determinar que variables están asociadas con la mortalidad, considerando un valor de  $p < 0.05$  como criterio para establecer la presencia de asociación entre las variables. Después del análisis antes

mencionado obtuvimos que las variables como la hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, asma, cáncer, grado de severidad por tomografía, edad, días de hospitalización y lesión cardiaca están asociadas o aumentan el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que tienen COVID-19.

**TABLA 1: Variables intervinientes asociadas a la mortalidad en pacientes con infección moderada a grave por COVID-19.**

Variables intervinientes		Mortalidad				p
		Si = 195		No = 432		
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Sexo	F	66	29.5%	158	70.5%	0.509
	M	129	32.0%	274	68.0%	
Hipertensión arterial	Si	116	38.7%	184	61.3%	< 0,001
	No	79	24.2%	248	75.8%	
Diabetes Mellitus Tipo 2	Si	86	32.7%	177	67.3%	0.462
	No	109	29.9%	255	70.1%	
Obesidad	Si	28	22.2%	98	77.8%	0.016
	No	167	33.3%	334	66.7%	
Asma	Si	18	20.0%	72	80.0%	0.014
	No	177	33.0%	360	67.0%	
Cáncer	Si	15	60.0%	10	40.0%	0.001
	No	180	29.9%	422	70.1%	
Insuficiencia cardiaca congestiva	Si	11	35.5%	20	64.5%	0.589
	No	184	30.9%	412	69.1%	
Grado de severidad por tomografía	Severo	142	57.0%	107	43.0%	<0.001
	Moderado	52	13.8%	325	86.2%	
Edad		63 (52 71)		54 (41 63)		<0.001
Días de hospitalización		10 (7 15)		11 (9 15)		0.032
Troponina (nl/ml.)		0,03 (0,01 0,06)		0 (0 0,01)		<0.001

Mediana (P25 P75) , U de Mann-Whitney, p < 0,05 significativo.

n, %, X<sup>2</sup> de Pearson, p < 0,05 significativo

La tabla 2 muestra que el porcentaje de mortalidad en pacientes que utilizaron atorvastatina fue del 16.5 %, lo cual es menor en contraste con los

pacientes que no recibieron la terapia, cuyo porcentaje fue del 53 %. Además, al analizar el intervalo de confianza al 95% del riesgo relativo (RR), se observa que tanto el límite superior como el límite inferior no contiene a 1. Podríamos concluir que uso de atorvastatina redujo el riesgo de fallecimiento en un 69% (1 – 0.31) en comparación con aquellos que no recibieron el medicamento, actuando como factor de protección contra la mortalidad por COVID-19.

**TABLA 2: Frecuencia de mortalidad con y sin atorvastatina**

Atorvastatina	Mortalidad				Total
	Si		No		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Si	62	<b>16.50%</b>	314	83.50%	100.00%
No	133	<b>53%</b>	118	47%	100.00%

$X^2 = 93,576$   $p < 0.05$

RR (IC 95%) = 0,31 (0,24 - 0,40)

Una vez obtenidos los resultados mostrados en las tablas 1 y 2, necesitábamos saber si es que las variables ya mencionadas, cuando se les asocia al consumo de atorvastatina, tienen un impacto en la mortalidad, por este motivo se aplicó nuevamente la Prueba Chi cuadrado de Pearson, los resultados indicaron que solo el grado de severidad por tomografía está relacionado de manera significativa con la mortalidad. (Tabla 3).

**TABLA 3: Asociación de variables con el uso de atorvastatina – Prueba de Chic cuadrado de Pearson.**

		ATORVASTATINA
Hipertensión arterial	Chi-cuadrado	1.745
	df	1
	Sig.	0.187
Obesidad	Chi-cuadrado	0.490
	df	1
	Sig.	0.484

Asma	Chi-cuadrado	3.434
	df	1
	Sig.	0.064
Cáncer	Chi-cuadrado	0.171
	df	1
	Sig.	0.679
<b>Grado de severidad por informe de TAC</b>	Chi-cuadrado	8.572
	df	1
	Sig.	<b>0,003*</b>

El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel 0,05.

En la tabla 4 se ingresaron todas las variables que mostraron significancia en el análisis multivariado, incluyendo la atorvastatina. Sin embargo, al realizar la Regresión de Poisson, estas variables dejaron de ser significativas en relación con la mortalidad y algunas ya no mostraron asociación con la atorvastatina, ya que tienen valores de  $p > 0.05$ .

Posteriormente se llevó a cabo una nueva Regresión de Poisson, ajustada por las variables significativas. Los resultados revelaron que las variables asociadas tanto con el uso de la atorvastatina y como con la mortalidad fueron el grado de severidad por TAC, edad y lesión cardíaca. De esto podemos concluir que el grupo de pacientes que si tomó el medicamento, presentaron un riesgo de fallecimiento reducido en un 60% en contraste con aquellos que no recibieron el tratamiento, al considerar el ajuste por las variables antes mencionadas. (Tabla 5)

**TABLA 4: Uso de atorvastatina asociado a la mortalidad ajustado por las variables significativas del análisis bivariado.**

Parámetro	B	Des v. Error	95% de intervalo de confianza de Wald		Contraste de hipótesis			exp (B)	95% de intervalo de confianza de Wald para Exp(B)	
			Inferior	Superior	Chi-cuadra	g l	p		Inferior	Superior

					do de Wald					
(Intersección)	- 2.43 3	0.38 21	- 3.182	-1.684	40.554	1	0.0 00	0.088	0.041	0.186
<b>Atorvastatina</b>	- 0.90 6	0.16 12	- 1.222	-0.590	31.593	1	0.0 00	0.404	0.295	0.554
Hipertensión arterial	0.22 0	0.15 31	- 0.080	0.520	2.075	1	<b>0.1 50</b>	1.247	0.924	1.683
Obesidad	- 0.03 3	0.21 33	- 0.451	0.385	0.024	1	<b>0.8 76</b>	0.967	0.637	1.469
Asma	- 0.23 6	0.25 22	- 0.731	0.258	0.878	1	<b>0.3 49</b>	0.790	0.482	1.294
Cáncer	0.20 9	0.27 53	- 0.331	0.748	0.574	1	<b>0.4 49</b>	1.232	0.718	2.113
<b>Grado de severidad por tomografía</b>	1.13 7	0.16 85	0.807	1.467	45.521	1	0.0 00	3.117	2.241	4.338
<b>Edad (años)</b>	0.01 7	0.00 53	0.006	0.027	10.176	1	0.0 01	1.017	1.006	1.027
Días de hospitalización	- 0.01 1	0.01 24	- 0.035	0.013	0.809	1	<b>0.3 68</b>	0.989	0.965	1.013
<b>Troponinas (nl/ml.)</b>	3.30 7	0.96 08	1.424	5.190	11.847	1	0.0 01	27.30 3	4.153	179.49 4

**TABLA 5: Uso de la atorvastatina asociado a la mortalidad ajustado por las variables significativas.**

Parámetro	B	Des v. Error	95% de intervalo de confianza de Wald		Contraste de hipótesis			Exp(B)	95% de intervalo de confianza de Wald para Exp(B)	
			Inferior	Superior	Chi-cuadrado de Wald	g	p		Inferior	Superior
(Intersección)	- 2.62 0	0.32 86	- 3.264	-1.976	63.574	1	<b>0.0 00</b>	0.07 3	0.038	0.139

<b>Atorvastatina</b>	- 0.92 0	0.15 86	- 1.231	-0.609	33.632	1	<b>0.000</b>	0.39 9	0.292	0.544
<b>Grado de severidad por tomografía</b>	1.16 8	0.16 66	0.841	1.494	49.123	1	<b>0.000</b>	3.21 5	2.319	4.457
<b>Edad (años)</b>	0.01 9	0.00 50	0.009	0.029	14.775	1	<b>0.000</b>	1.01 9	1.009	1.029
<b>Troponinas (nl/ml.)</b>	3.47 0	0.93 67	1.634	5.306	13.721	1	<b>0.000</b>	32.1 29	5.124	201.47 8

#### IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La finalidad de este estudio fue investigar la posible relación entre el uso intrahospitalario de atorvastatina y un menor riesgo de mortalidad por COVID-19. Se optó por un diseño de cohorte retrospectiva para llevar a cabo esta investigación.

En la Tabla 1 se presentan las variables que tienen un impacto directo en la mortalidad por COVID-19, las cuales corresponden a las patologías más frecuentemente encontradas en pacientes hospitalizados con esta enfermedad. Aquellas variables que muestran una asociación significativa, con un valor de  $p < 0.05$ , incluyen la hipertensión arterial, obesidad, cáncer, asma, edad, grado de severidad según la tomografía computarizada, días de hospitalización y lesión cardíaca. Estas enfermedades, a través de diversos mecanismos, aumentan el riesgo de fallecimiento en pacientes con COVID-19. Cabe destacar que Gallo MB y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis con el objetivo de identificar comorbilidades asociadas a una mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 o que incrementen el riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad. Encontraron algunas patologías similares a las encontradas en nuestro estudio, incluyendo la hipertensión arterial, asma, cáncer, diabetes mellitus y obesidad. Estas dos últimas, a través del mecanismo de inmunosupresión, también representan factores de riesgo para la adquisición o la vulnerabilidad al contagio por el virus SARS-CoV-2 (38).

En la Tabla 2 se presenta la frecuencia de mortandad en pacientes infectados por COVID-19, comparando aquellos que recibieron tratamiento con atorvastatina y aquellos que no lo recibieron. Los resultados demuestran que la mortalidad fue considerablemente menor en los pacientes que recibieron el tratamiento (16%) en comparación con aquellos que no lo recibieron (53%). En una investigación realizada por Ayeh SK y colaboradores, también se encontró que el tratamiento intrahospitalario con atorvastatina reducía la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19. Además, evaluaron el grado de severidad de la enfermedad, definido como una estadía hospitalaria superior a 7 días, y encontraron que los pacientes que no consumieron el medicamento tuvieron una estadía promedio mayor en comparación con aquellos que sí lo recibieron. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en nuestro estudio (32).

Díaz y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis que incluía a 25 estudios de cohortes retrospectivas en el que esperaban encontrar una relación entre el consumo de estatinas y la disminución de la mortalidad en pacientes infectados por COVID-19. Los resultados fueron concordantes con otros estudios, puesto que efectivamente el consumo de estos fármacos disminuía el riesgo de mortalidad en un 30%, sin embargo, el consumo crónico de estos medicamentos mostró una disminución mas significativa, es decir de un 70%. La estatina mas utilizada fue la atorvastatina (39).

Las Tablas 3, 4 y 5 presentan los resultados del análisis multivariado ajustado realizado para evaluar el impacto de la atorvastatina en la reducción de la mortalidad por COVID-19, así como el efecto de las comorbilidades en el pronóstico de la enfermedad. Según nuestros resultados, el uso de atorvastatina disminuye el riesgo de fallecimiento en pacientes con COVID-19 en un 60% (IC del 95%). Además, encontramos que el grado de severidad según la tomografía computarizada, la edad y la presencia de lesión cardiaca,

en asociación con el tratamiento intrahospitalario con atorvastatina, se relacionan con una menor mortalidad.

En la investigación realizada por Vahedian AA y colaboradores, también se encontró que el tratamiento intrahospitalario con atorvastatina reducía la mortalidad en un 60%, lo cual coincide con nuestros resultados. Además, encontraron que este medicamento disminuía en un 30% la necesidad de ventilación mecánica invasiva. (30) Por otro lado, Rodriguez N y colaboradores, en su investigación sobre el uso intrahospitalario de atorvastatina en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI), encontraron un riesgo de mortalidad del 73% en los pacientes que no recibieron dicho tratamiento (31).

Byttebier et. al. 2021 realizaron un estudio observacional retrospectivo en el que investigaban si la asociación de estatinas a otros fármacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) guardaba relación con la mortalidad en pacientes infectados por COVID-19. Los resultados mostraron que el tratamiento en conjunto con estos fármacos reducía tres veces en las probabilidades de fallecer por este virus a los 28 días (40). Sin embargo, nuestros hallazgos también nos indicaron que la diabetes mellitus no es una variable significativa cuando se asocia con el uso de atorvastatina, es decir, no modifica la mortalidad en este contexto, sino que puede tener un efecto contrario. Esto está respaldado por el estudio de Cariou B y colaboradores, quienes encontraron que en pacientes diabéticos con COVID-19, el uso de atorvastatina aumentaba la mortalidad en los primeros siete días de hospitalización, y, además, se asociaba con una reducción de la tasa de filtración glomerular y un mayor grado de inmunosupresión en este grupo de población. (29)

Pese a que encontramos muchos estudios que respaldan el uso de estatinas frente a la infección por COVID-19, este grupo de fármacos no se encuentra

dentro del esquema de tratamiento para tratar esta enfermedad y eso se debe a la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren sus beneficios al 100%; en contraposición a lo que encontramos en nuestro estudio, son muchos los efectos adversos que generan estos medicamentos que podrían empeorar o incluso despertar enfermedades nuevas, hacemos referencias a las enfermedades que dentro de su fisiopatología se encuentran defectos mitocondriales.

Es sabido que las estatinas alteran la vía del mevalonato, generando una alteración en la síntesis del colesterol y sus derivados, así como también produce una disminución de la coenzima Q10 (ubiquinona), esta última es esencial para el transporte de electrones mitocondrial que da como producto final la síntesis de ATP, esto a su vez puede afectar de manera negativa múltiples órganos que si le sumamos la infección por COVID-19, exacerbar la enfermedad sobre todo en pacientes que tienen defectos mitocondriales.

(41)

## **V. CONCLUSIONES:**

1. El uso intrahospitalario de atorvastatina está relacionado con una reducción significativa en la mortalidad por COVID-19. Los pacientes que recibieron tratamiento con este fármaco mostraron una menor tasa de mortalidad en comparación con aquellos que no lo recibieron.
2. La gravedad de la enfermedad, evaluada a través de la tomografía computarizada de tórax, la edad y la presencia de lesión cardíaca, guardan relación con un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19. Sin embargo, cuando estos factores se combinan con el tratamiento con atorvastatina, se observa una disminución en la mortalidad.
3. La diabetes mellitus cuando es asociada con el uso de atorvastatina acrecienta la mortalidad en pacientes con COVID-19.
4. La Hipertensión arterial y la obesidad están directamente relacionadas con la mortalidad por COVID-19, sin embargo, cuando se les asocia con el tratamiento con atorvastatina, dejan de ser significativas.
5. La estancia hospitalaria fue menor en los pacientes que fueron usuarios del medicamento en contraste con los que no lo tomaron.

## **VI. RECOMENDACIONES:**

1. La información obtenida de nuestro estudio observacional se suma a la ya reportada por estudios observacionales previos lo cual podría abrir una línea de investigación para el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que puedan finalmente concluir el efecto real de las estatinas sobre la infección por COVID-19.
2. Se recomienda tener un monitoreo cardiológico ya que se demuestra que el COVID-19 produce lesión miocárdica.
3. Pese a que las estatinas son fármacos de fácil acceso en nuestro medio, se recomienda que su administración sea siempre bajo prescripción médica, ya que se podrían presentar diferentes efectos adversos letales.

## **VII. LIMITACIONES:**

1. Una de las principales limitaciones del presente estudio retrospectivo que toma data secundaria no conocemos el porcentaje de pacientes que tomaban previamente atorvastatina por lo que se consideró como tiempo de inicio de atorvastatina desde la primera prescripción durante su hospitalización.
2. Aún con el uso de múltiples modelos estadísticos que disminuyan el sesgo de mi investigación, existen otros factores externos como la medicación prehospitalaria y el nivel socioeconómico de los pacientes que puede alterar el efecto de la atorvastatina sobre el curso de la enfermedad por COVID-19.
3. Debido a que la infección por COVID-19 es altamente contagiosa, muchos de los pacientes que ingresaron al hospital, no fueron pesados ni tallados, por ende, no se tomó en cuenta el índice de masa corporal (IMC), esto podría generar incertidumbres sobre si el IMC tiene algún impacto en el efecto de las estatinas sobre la infección por COVID-19.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999; PMCID: PMC10016932.
2. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, Lei F, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020 Aug 4;32(2):176-187.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.015. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32592657; PMCID: PMC7311917.
3. Lima Martínez MM, Contreras MA, Marín W, D'Marco L. Estatinas en COVID-19: ¿existe algún fundamento? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 7 de mayo de 2021];32(6):278-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916820300632>
4. Ganjali S, Bianconi V, Penson PE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sahebkar A. Commentary: Statins, COVID-19, and coronary artery disease: killing two birds with one stone. *Metabolism*. 2020 Dec;113:154375. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154375. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32976855; PMCID: PMC7511211.
5. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021 Feb;23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33305456; PMCID: PMC7883242.
6. Pathangey G, Fadadu PP, Hospodar AR, Abbas AE. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Mar 1;320(3):L301-L330. doi: 10.1152/ajplung.00259.2020. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33237815; PMCID: PMC7938645.
7. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 23;75(24):3085-3095. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.028. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32305401; PMCID: PMC7161517.
8. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264791; PMCID: PMC7188049.
9. Masana L, Correig E, Rodríguez-Borjabad C, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related mortality in hospitalized patients. *Eur Heart J Cardiovasc*

- Pharmacother. 2022 Feb 16;8(2):157-164. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa128. PMID: 33135047; PMCID: PMC7665420.
10. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus [Renin Angiotensin Axis, Angiotensin Converting Enzyme 2 and Coronavirus]. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Jun;91(3):330-338. Spanish. doi: 10.32641/rchped.vi91i3.2548. PMID: 32730512.
  11. Parit R, Jayavel S. Association of ACE inhibitors and angiotensin type II blockers with ACE2 overexpression in COVID-19 comorbidities: A pathway-based analytical study. *Eur J Pharmacol.* 2021 Apr 5;896:173899. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173899. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33508281; PMCID: PMC7839513.
  12. Teoh N, Farrell G. Statins as early therapy to mitigate COVID-19 (SARS-CoV-2)-associated ARDS and cytokine storm syndrome - time is of the essence. *J Clin Transl Res.* 2020 Apr 18;5(5):227-229. PMID: 32617428; PMCID: PMC7326274.
  13. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V, et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *Br J Pharmacol.* 2020 Nov;177(21):4873-4886. doi: 10.1111/bph.15166. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32562276; PMCID: PMC7323198.
  14. Molina DI, Muñoz TM, Guevara K. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II: ¿aumentan el riesgo de padecer COVID-19 [Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker: do they increase the risk of COVID-19?]. *Revista Colombiana De Cardiología.* 2020 May-June;27(3):132–6. Spanish. doi: 10.1016/j.rccar.2020.05.003. Epub 2020 Jun 12. PMCID: PMC7290183.
  15. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228252; PMCID: PMC7191628.
  16. Pérez PC, Fernández LM, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas [The renin–angiotensin–aldosterone system and COVID-19. Clinical implications]. *Revista Española de Cardiología Suplementos.* 2020;20:27–32. Spanish. doi: 10.1016/S1131-3587(20)30032-7. Epub 2020 Nov 16. PMCID: PMC7668217.
  17. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102569. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102569. Epub 2020 May 3. PMID: 32376394; PMCID: PMC7252146.
  18. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic

- evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.
19. Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, Bo S, Banach M, Pirro M, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Apr;12(2):237-251. doi: 10.1002/jcsm.12654. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33511728; PMCID: PMC8061391.
  20. Lee KCH, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:615-617. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.115. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502659; PMCID: PMC7265877.
  21. Bifulco M, Ciccarelli M, Bruzzese D, Dipasquale A, Lania AG, Mazziotti G, Gazzero P. The benefit of statins in SARS-CoV-2 patients: further metabolic and prospective clinical studies are needed. *Endocrine.* 2021 Feb;71(2):270-272. doi: 10.1007/s12020-020-02550-8. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219496; PMCID: PMC7678774.
  22. Phadke M, Saunik S. Tratamiento COVID-19 mediante la reutilización de medicamentos hasta que la vacuna esté a la vista. *Drug Dev Res.* Agosto de 2020; 81 (5): 541-543. doi: 10.1002 / ddr.21666. Epub 2020 29 de marzo. PMID: 32227357; PMCID: PMC7228332.
  23. Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, Liberopoulos E. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110452. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110452. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33333472; PMCID: PMC7724447.
  24. Minz MM, Bansal M, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: Current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Nov-Dec;14(6):2063-2067. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.021. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33120281; PMCID: PMC7582042.
  25. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug;81(5):537-540. doi: 10.1002/ddr.21656. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129518; PMCID: PMC7228359.
  26. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res.* 2018 Sep 28;123(8):e20. PMID: 28057795; PMCID: PMC5467317.
  27. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Angiotensin II suppression in SARS-CoV-2 infection: a therapeutic approach. *Nefrologia (Engl Ed).* 2020 May-Jun;40(3):213-216. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2020.04.006. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32456945; PMCID: PMC7190491.
  28. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 1;134:153-155. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32891399; PMCID: PMC7419280.
  29. Cariou B, Goronflot T, Rimbert A, Boullu S, Le May C, Moulin P, et al; CORONADO investigators. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab.* 2021

- Mar;47(2):101202. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.001. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091555; PMCID: PMC7572108.
30. Vahedian-Azimi A, Mohammadi SM, Heidari Beni F, Banach M, Guest PC, et al. Improved COVID-19 ICU admission and mortality outcomes following treatment with statins: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2021 Feb 10;17(3):579-595. doi: 10.5114/aoms/132950. PMID: 34025827; PMCID: PMC8130467.
  31. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, Chung CW, Trelles-Garcia VP, Friedman HJ. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020 Jul 14;24(1):429. doi: 10.1186/s13054-020-03154-4. PMID: 32664990; PMCID: PMC7358561.
  32. Ayeh SK, Abbey EJ, Khalifa BAA, Nudotor RD, Osei AD, Chidambaram V, et al. Statins use and COVID-19 outcomes in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021 Sep 10;16(9):e0256899. doi: 10.1371/journal.pone.0256899. PMID: 34506533; PMCID: PMC8432819.
  33. Holguín-Andrade Karina I., Murrieta-Peralta Estefanía, Chischitz-Condey Ana P., Solís-Cano Dania G., Ríos-Muñoz Roberto, Calva-Arcos Mario et al . Variabilidad interobservador en cinco escalas de severidad determinada por tomografía computarizada para la valoración de neumonía por COVID-19. *Gac. Méd. Méx [revista en la Internet].* 2021 Ago [citado 2023 Dic 04] ; 157( 4 ): 405-410. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132021000400405&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000400405&lng=es). Epub 13-Dic-2021. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000826>.
  34. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol [Internet].* 1 de diciembre de 2016 [citado 23 de mayo de 2021];69(12):1167.e1-1167.e85. Disponible en: <http://www.revespcardiolo.org/es-guia-esc-2016-sobre-el-articulo-S0300893216305541>
  35. Política de Derechos Humanos, Equidad e Inclusión Social. RESOLUCIÓN N° 036-2017-CD-UPAO. Febrero.2017
  36. DECRETO SUPREMO N° 024 – 2001 – SA – Reglamento de la Ley del Trabajo Médico.
  37. Manzini Jorge Luis. DECLARACIÓN DE HELSINKI: PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SOBRE SUJETOS HUMANOS. *Acta bioeth. [Internet].* 2000 Dic [citado 2021 Mayo 26] ; 6( 2 ): 321-334. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>.
  38. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev*

- Med Virol. 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32845042; PMCID: PMC7855377.
39. Diaz-Arocutipa C, Melgar-Talavera B, Alvarado-Yarasca Á, Saravia-Bartra MM, Cazorla P, Belzusarri I, Hernandez AV. Statins reduce mortality in patients with COVID-19: an updated meta-analysis of 147 824 patients. *Int J Infect Dis.* 2021 Sep;110:374-381. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.004. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34375760; PMCID: PMC8349445.
  40. Byttebier G, Belmans L, Alexander M, Saxberg BEH, De Spiegeleer B, De Spiegeleer A, et al. Hospital mortality in COVID-19 patients in Belgium treated with statins, ACE inhibitors and/or ARBs. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Sep 2;17(9):2841-2850. doi: 10.1080/21645515.2021.1920271. Epub 2021 May 28. PMID: 34047686; PMCID: PMC8171011.
  41. Golomb BA, Han JH, Langsjoen PH, Dinkeloo E, Zemljic-Harpf AE. Statin Use in Relation to COVID-19 and Other Respiratory Infections: Muscle and Other Considerations. *J Clin Med.* 2023 Jul 13;12(14):4659. doi: 10.3390/jcm12144659. PMID: 37510774; PMCID: PMC10380486.