



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“DISMINUCIÓN DE DAÑO MIOCÁRDICO CON USO DE
ATORVASTATINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR
SARS COV-2 DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. LEIBNITZ TAPIA GARCÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. LEOBARDO VALLE MOLINA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DR. ISMAEL HERNÁNDEZ SANTAMARÍA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. OCTUBRE DEL 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Disminución de daño miocárdico con uso de Atorvastatina en Pacientes con Infección por SARS COV-2 del Hospital Juárez de México”.

Número de registro: HJM 070/21-R

Vo. Bo.
Dra. Erika Gómez Zamora



Subdirectora de Enseñanza del Hospital Juárez de México

Vo. Bo.
Dr. Erik Efrain Sosa Duran



Jefe de Posgrado del Hospital Juárez de México

Vo. Bo.
Dr. Leobardo Valle Molina



Asesor de tesis

Colaboradora:
Dra. Aholibama Estrada Martínez

ÍNDICE

<u>I.- ANTECEDENTES.....</u>	<u>1</u>
<u>II.- JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>10</u>
<u>III.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</u>	<u>10</u>
<u>IV.- HIPÓTESIS.....</u>	<u>10</u>
<u>V.- OBJETIVOS.....</u>	<u>11</u>
<u>VI.- METODOLOGÍA.....</u>	<u>11</u>
<u>VII.- ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS</u>	<u>14</u>
<u>VIII.- CONCLUSIONES</u>	<u>18</u>
<u>IX.- RECURSOS</u>	<u>19</u>
<u>X.- ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD</u>	<u>20</u>
<u>XI.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</u>	<u>21</u>
<u>XII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>22</u>
<u>XIII.- ANEXOS.....</u>	<u>26</u>

I. ANTECEDENTES

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad del país de China. Se propagó rápidamente, lo que ha provocado una pandemia. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. (1)

El virus que causa la enfermedad por COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (2)

La transmisión del SARS-CoV-2 puede ocurrir de las siguientes maneras:

- A través del contacto a corta distancia (dentro de aproximadamente dos metros) a través de partículas respiratorias. El virus que se libera en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o entra en contacto directo con las membranas mucosas. Es el principal método de propagación.
- Si las manos de una persona están contaminadas por estas secreciones o al tocar superficies contaminadas y luego se tocan los ojos, la nariz o la boca.
- Transmisión a distancias más largas a través de la ruta aérea (mediante la inhalación de partículas que permanecen en el aire a lo largo del tiempo y la distancia). (3)

El receptor para la entrada a las células del SARS-CoV-2 es el mismo receptor que para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). El SARS-CoV-2 se une a ECA 2 a través de su proteína pico, también conocida como proteína S (Spike, en inglés), de esta manera es internalizado. (4)

El mecanismo de entrada de un coronavirus depende de las proteasas celulares que incluyen la proteasa similar a la tripsina (HAT) de las vías respiratorias humanas, las catepsinas y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que dividen la proteína espiga y establecen cambios de penetración adicionales.

Luego, el SARS-CoV-2 libera ARN en la célula huésped. El ARN del genoma se traduce en poliproteínas de replicasa viral pp1a y 1ab, que luego se escinden en pequeños productos por las proteinasas virales. La polimerasa produce una serie de ARNm subgenómicos por transcripción discontinua y finalmente se traduce en proteínas virales relevantes. Las proteínas virales y el ARN del genoma se ensamblan posteriormente en viriones en el RE y Golgi y luego se transportan a través de vesículas y se liberan fuera de la célula. (5)

La infección en humanos se puede presentar de manera sintomática o asintomática.

Las infecciones asintomáticas se calculan en 33% de las personas con infección por SARS-CoV-2 en base a revisiones sistemáticas. (6)

El espectro de infección sintomática varía de leve a crítica, siendo la mayoría de las infecciones no graves. Específicamente, en un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades que incluyó aproximadamente 44.500 infecciones confirmadas, se realizó la siguiente estimación de la gravedad de la enfermedad:

- Enfermedad leve, 81%. (Neumonía leve o nula)
- Enfermedad grave, 14% (Disnea, hipoxia o afectación pulmonar > 50 por ciento en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas).
- Enfermedad crítica, 5% (Insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica).

La tasa general de letalidad fue del 2.3%. (7)

Los factores de riesgo asociados a enfermedad grave o crítica son los siguientes. (9):

- Edad avanzada
- Sexo
- Estado socioeconómico
- Enfermedad cardiovascular
- Diabetes mellitus
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades pulmonares
- Cáncer (en particular neoplasias hematológicas, cáncer de pulmón y enfermedad metastásica)
- Enfermedad renal crónica
- Trasplante de órganos sólidos o células madre hematopoyéticas
- Obesidad
- Fumar
- Alteraciones en estudios paraclínicos:
 - Linfopenia
 - Trombocitopenia
 - Enzimas hepáticas elevadas
 - Deshidrogenasa Láctica elevada (DHL)
 - Marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Proteína C reactiva [PCR], ferritina) y citocinas inflamatorias [IL-6] y factor de necrosis tumoral [TNF] -alfa)
 - Dímero D elevado (> 1 mcg / mL)
 - Tiempo de protrombina elevado (TP)
 - Troponina elevada
 - Creatinfosfoquinasa elevada (CPK)
 - Lesión renal aguda

En la población hospitalizada, el tiempo hasta la muerte se presentó entre el día 16 y 19 del comienzo de la enfermedad. El promedio de tiempo de estancia hospitalaria desde el comienzo de los síntomas hasta el alta hospitalaria fue de 21 días. (9)

Mecanismos patogénicos en COVID-19

La enfermedad COVID-19 es causada por la unión de la proteína spike viral a la enzima convertidora de la angiotensina 2 receptor (ACE2) después de la activación de la

proteína spike viral por serina proteasa transmembrana 2. ACE2 es altamente expresado en el pulmón, endotelio vascular, intestinal epitelio, hígado y riñones, proporcionando un mecanismo para la falla multiorgánica que se puede observar con la infección por COVID-19. (10)

Además, el receptor ACE2, se expresa en células endoteliales vasculares y miocitos, por lo que existe al menos una posibilidad teórica potencial de afectación cardiovascular directa por el virus. (11)

COVID-19 puede exacerbar enfermedades cardiovasculares subyacentes y/o inducir nuevas patologías cardíacas.

Estudios anteriores han demostrado que la incidencia de lesión cardíaca aguda en pacientes con COVID-19 grave y casos de muerte varió del 5% al 31% y del 59% al 77%, respectivamente. Mecanismos contributivos incluyen cambios hemodinámicos, la inducción de factores pro-coagulante y respuestas inflamatorias sistémicas que son mediadores de la aterosclerosis que contribuyen directamente a la ruptura de placa a través de la inflamación local, que predisponen a la trombosis y la isquemia. (12)

Otros mecanismos sugeridos de lesión cardíaca relacionada con COVID-19 incluyen la tormenta de citocinas, mediada por una mayor producción de citocinas proinflamatorias por la inmunidad innata después de la infección por COVID-19, y la hipoxia inducida por un exceso de calcio intracelular que conduce a la apoptosis de los miocitos. (13)

Afectación cardíaca en COVID-19

La predisposición a complicaciones cardíacas se encuentra incrementada en pacientes con infección por COVID-19, al igual que su mortalidad.

Incremento en los marcadores de inflamación, coagulación y daño miocárdico, están relacionados con la severidad de la enfermedad.

En la infección por SARS COV 2 se sabe que la elevación de biomarcadores relacionados con daño de los miocitos como cardio Troponina (cTn), péptido natriurético de tipo B (BNP) y la porción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) suelen estar elevados entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y se asocian con un mayor riesgo de mortalidad. (14)

En un metanálisis de 3534 pacientes con COVID-19 confirmado, la lesión cardíaca evaluada mediante análisis de suero (lactato deshidrogenasa, troponina I cardíaca, creatina quinasa (-MB) y mioglobina) se asoció con un resultado grave y muerte por infección por COVID-19.

Los niveles séricos más altos de lactato deshidrogenasa (diferencia de medias ponderada = 108,86 U / L, intervalo de confianza (IC) del 95%) = 75,93 a

141,79, $p < 0,001$) y creatina quinasa-MB (diferencia de medias ponderada = 2,60 U / L, IC del 95% = 1,32 a 3,88, $p < 0,001$) se asociaron con un aumento significativo en la gravedad de la infección por COVID-19. Los resultados combinados mostraron que los niveles séricos de creatina quinasa (diferencia de medias ponderada = 15,10 U / L, IC del 95% = -0,93 a 31,12, $p = 0,065$), troponina I cardíaca (diferencia de medias ponderada = 4,05 pg / ml, IC del 95% = -0,20 a 8,30, $p = 0,062$) y mioglobina (diferencia de medias ponderada = 21,40 ng / ml, IC del 95% = -0,22 a 43,02, $p = 0,052$) no tuvo una asociación significativa con la gravedad de la enfermedad. (15)

Los resultados combinados mostraron que los niveles séricos más altos de lactato deshidrogenasa (diferencia de medias ponderada = 213,44 U / L, IC del 95% = 129,97 a 296,92, $p < 0,001$, $I^2 = 90,4\%$, p heterogeneidad $< 0,001$), creatina quinasa (diferencia de medias ponderada = 48,10 U / L, IC del 95% = 0,27 a 95,94, $p = 0,049$, $I^2 = 85,0\%$, p heterogeneidad = 0,001), troponina I cardíaca (diferencia de medias ponderada = 26,35 pg / ml, IC del 95% = 14,54 a 38,15, $p < 0,001$, $I^2 = 4,1\%$, p heterogeneidad = 0,352) y mioglobina (diferencia de medias ponderada = 159,77 ng / ml, IC del 95% = 99,54 a 220,01, $p < 0,001$, $I^2 = 0,0\%$, p heterogeneidad = 0,409) se asociaron con un aumento significativo en la mortalidad de la infección por COVID-19. (15)

Daño miocárdico

En base a los resultados obtenidos del Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), se puede considerar un escenario compatible con daño miocárdico al incremento de CK por encima de 2 veces el límite superior normal (LSN) y de CK-MB por encima del LSN de referencia determinado por el laboratorio. (16)

El término “lesión miocárdica” abarca todas las afecciones que causan daño y/o muerte de los cardiomiocitos, en donde la elevación de la troponina cardíaca es el marcador generalmente aceptado para identificar una lesión miocárdica. Se identifica por la presencia de al menos un valor de troponina cardíaca por encima del percentil 99^o del LSR, de acuerdo con la definición de la lesión miocárdica en la Definición Cuarta Universal de infarto de miocardio. (17)

Se identifica comúnmente en pacientes hospitalizados con COVID-19, pero las causas de daño miocárdico no han sido completamente aclarada. (18)

La elevación de la troponina cardíaca no distingue entre las causas de lesión. Existen muchas causas putativas de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19, pero la causa en pacientes individuales con frecuencia no se identifica.

Espectro de manifestaciones cardíacas

- **Enfermedad cardíaca asintomática:** la mayoría de los pacientes con COVID-19 con anomalías en las pruebas cardíacas (elevación de la troponina cardíaca, anomalías electrocardiográficas [ECG] o hallazgos de imágenes cardíacas) carecen de síntomas de enfermedad cardíaca.

- **Miocarditis:** Numerosos informes de casos de COVID-19 han descrito hallazgos consistentes con un diagnóstico de "miocarditis clínicamente sospechada", pero ha habido pocos casos de miocarditis confirmada histológicamente. Miocarditis viral causada por SARS- CoV-2 no se ha confirmado definitivamente. (19)
- **Miocardiopatía por estrés (takotsubo):** se ha reportado casos confirmados en pacientes con COVID-19. Las complicaciones incluyeron IC, shock cardiogénico, taponamiento cardíaco y crisis hipertensiva. (20)
- **Infarto agudo al miocardio.**
- **Insuficiencia cardíaca:** La insuficiencia cardíaca en pacientes con COVID-19 puede ser precipitada por una enfermedad aguda en pacientes con cardiopatía preexistente conocida o no diagnosticada (p. Ej., Enfermedad de las arterias coronarias o cardiopatía hipertensiva), estrés hemodinámico agudo (p. Ej., Cor pulmonale agudo) o puede tener una presentación aguda. (21)

Un estudio en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de Nueva York encontró que un historial de IC se asoció con resultados adversos, incluida una estadía más prolongada, mayor riesgo de ventilación mecánica y mortalidad. (22)

Se dispone de datos limitados sobre la incidencia de IC en pacientes con COVID-19. En un estudio en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, la insuficiencia cardíaca se identificó en el 49 por ciento de los pacientes que murieron y en el 3 por ciento de los pacientes que se recuperaron, a pesar de una prevalencia inicial de insuficiencia cardíaca crónica de menos del 1%. (23)

Estos datos no aportan información suficiente para determinar la incidencia de IC de nueva aparición con COVID-19, ya que no se aportó suficiente información sobre la historia previa de IC y los factores de riesgo de IC. Sin embargo se sabe que los péptidos natriuréticos elevados (como el péptido natriurético tipo B [BNP] y el pro-BNP N-terminal [NT-proBNP]) son comunes, particularmente en pacientes con evidencia de lesión cardíaca.

- **Choque cardiogénico:** informes de casos han descrito pacientes con COVID-19 y choque cardiogénico de inicio agudo tratados con soporte circulatorio inotrópico y mecánico y, en algunos casos, oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO). Se ha descrito una recuperación rápida en varios días en varios casos notificados con un curso temporal que sugiere una posible miocardiopatía por estrés o miocarditis. (24)
- **Arritmias cardíacas:** La arritmia más común en pacientes con COVID-19 es la taquicardia sinusal, pero las arritmias patológicas incluyen fibrilación auricular, aleteo auricular y TV monomórfica o polimórfica.

Estatinas

Las estatinas son inhibidores competitivos de la enzima hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa, la cual propicia la conversión de HMG CoA a mevalonato, paso limitante en la biosíntesis del colesterol. (25)

Facilitan la reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) así como la reducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). (26, 27)

La mayoría de las estatinas tienen propiedades modestas para aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y también presentan disminución de los triglicéridos.

Sin embargo este tipo de medicamentos también presentan diversos efectos, desencadenados por mecanismos no lipídicos entre los que se encuentran la estabilización de la placa, la reducción de la inflamación, la reversión de la disfunción endotelial y la disminución de la trombogenicidad.

No está definido si las estatinas podrían afectar la historia natural de la infección por SARS-CoV-2.

Las estatinas son terapias con perfiles antiinflamatorios favorables y se han propuesto como terapia complementaria para COVID-19. Eestudio retrospectivo en 13,981 pacientes con COVID-19 en la provincia de Hubei, China, entre los cuales 1,219 recibieron estatinas. Con base en un modelo de Cox de efectos mixtos después del emparejamiento por puntaje de propensión, encontramos que el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días fue de 5.2% y 9.4% en los grupos emparejados con estatinas y sin estatinas, respectivamente, con un cociente de riesgo ajustado de 0,58. El menor riesgo de mortalidad asociado al uso de estatinas también se observó en el modelo de Cox variable en el tiempo y el análisis del modelo estructural marginal. (28)

Aunque los médicos pueden estar preocupados por la hepatotoxicidad de las estatinas, particularmente porque las elevaciones de las transaminasas son comunes en COVID-19, la mayoría de la evidencia indica que la lesión hepática por estatinas es poco común.

Posible beneficio de las estatinas en pacientes con infección por SARS-COV-2

Se sabe que pudieran ser inhibidores potentes de proteasas (Mpro) del SARS-COV2, y así disminuir el potencial inflamatorio de este virus. Lo cual se estudió al observar la afinidad de 7 tipos de estatinas a proteasas principales del COVID-19, observando su fuerte afinidad a estas, con el inconveniente de ser un estudio in vitro. (29)

Así mismo las estatinas son inhibidores de la vía MYD88, que produce una marcada inflamación, y que estabilizan los niveles de MYD88 cuando existe estrés externo in vitro y en estudios con animales. (30, 31)

La desregulación de MYD88 se ha observado y está asociada con malos resultados en infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, pero esto no se ha descrito con SARS-CoV-2. Aunque las estatinas podrían ser beneficiosas en pacientes con COVID-19, se necesitan más datos.

Existen varios mecanismos propuestos mediante los cuales las estatinas producen efectos favorables.

Inflamación reducida: Los marcadores séricos elevados de inflamación, particularmente la proteína C reactiva (PCR), en la enfermedad cardiovascular están asociados con la progresión de la aterosclerosis. Las estatinas, administradas como prevención primaria o secundaria, reducen la concentración sérica de PCR, un efecto que en su mayoría no está relacionado con los niveles de lípidos. (32)

La caída de la PCR sérica comienza en 14 días. (33)

Una prueba adicional de que las estatinas pueden tener un efecto antiinflamatorio es proporcionada por un ensayo aleatorio que encontró que los pacientes con artritis reumatoide experimentaron una mejoría clínica moderada con atorvastatina; La atorvastatina también redujo los niveles de PCR y la tasa de sedimentación globular en comparación con el placebo. (34)

Tal efecto antiinflamatorio podría contribuir de manera benéfica a la institución temprana de la terapia con estatinas en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Los resultados de los ensayos clínicos PROVE IT, MIRACL y Phase Z del ensayo A to Z aumentan la posibilidad de que los efectos antiinflamatorios de las estatinas puedan diferir entre estatinas y con dosis de estas.

Los dos primeros ensayos mostraron un beneficio temprano con atorvastatina (35, 36), mientras que en el último no hubo evidencia de beneficio clínico y ninguna reducción en la PCR. (37)

Reversión de la disfunción endotelial - Disfunción endotelial, de manera característica induce vasoconstricción por la acetilcolina en lugar de la esperada vasodilatación mediada por óxido nítrico. (38)

El tono del músculo liso arterial resulta de un equilibrio de influencias vasodilatadoras (Ej., Óxido nítrico) y vasoconstrictoras (Ej., Endotelina), predominando las primeras en estado de reposo.

La mayoría de los estudios, han demostrado que la vasoconstricción asociada con la disfunción endotelial puede disminuir o desaparecer con el tratamiento con estatinas. (39)

Las estatinas mejoran la función endotelial a través de uno o más de los siguientes mecanismos:

- Aumento en la síntesis de NO. (40)
- La reducción de LDL oxidada en suero (la cual regula negativamente la actividad endotelial de NO sintasa), pero no LDL nativa. (41)
- Inhibición de la síntesis de endotelina a través de la inhibición del ARNm pre-pro-endotelina. (42)
- Mejora en la integridad endotelial con una reducción en la permeabilidad al colesterol LDL. (43)
- Inactivación de superóxido, que se sabe que perjudica la función del NO. (44)

Reducción de la Proteína C Reactiva (PCR): La PCR es un marcador de inflamación sistémica. Los efectos diferenciales de las estatinas se explican, al menos en parte, por la reducción de la PCR.

No se comprende bien cómo las estatinas pueden interferir con la respuesta inflamatoria evidenciada por PCR. Un posible mecanismo es el deterioro de la adhesión de las células inflamatorias por inhibición de la principal integrina beta-2, LFA-1. (45)

Otros factores contribuyentes pueden incluir la reducción de la lipidiación de las proteínas intracelulares y la reducción de la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en las células presentadoras de antígeno en respuesta al interferón, disminuyendo la activación posterior de los linfocitos T. (46)

La caída de la PCR inducida por las estatinas puede estar mediada en parte por la expresión reducida de los monocitos de las citocinas proinflamatorias que estimulan la liberación de proteínas de fase aguda.

Disminución de la trombogénesis: El tratamiento con estatinas, tiene diversos efectos que pueden reducir la formación de trombos. (47). Éstas incluyen:

- Expresión reducida del factor tisular en células endoteliales y por macrófagos en la placa aterosclerótica. (48)
- Disminución de la activación de protrombina y generación de trombina. (49)
- Perfil fibrinolítico mejorado. (50)
- Disminución de la activación plaquetaria, quizás mediada en parte por un efecto antioxidante. (51)

Estos cambios son independientes de o sólo se explican parcialmente por la reducción del colesterol.

Los mecanismos moleculares por los que ocurren estos eventos son cada vez más claros. Tanto el ligando CD40 soluble como el unido a la membrana (sCD40L) interactúan con el CD40 expresado en las células vasculares, lo que da lugar a respuestas inflamatorias y protrombóticas. Los niveles elevados de sCD40L se han implicado en síndromes coronarios agudos y predicen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares futuros en sujetos sanos. (52)

En resumen, los mecanismos por los cuales la terapia con estatinas resulta beneficiosa no se conocen por completo.

Las estatinas no solo podrían bloquear la replicación viral, sino también disminuir la inflamación sistémica y estabilizar la placa de ateroma, todos estos mecanismos relacionados con el daño miocárdico.

Se cree que están involucrados otros mecanismos que incluyen la estabilización de la placa, la reducción de la inflamación, la reversión de la disfunción endotelial y la disminución de la trombogenicidad. La reducción de la adhesión de los monocitos al endotelio, la reducción de la modificación oxidativa de LDL y el aumento de la movilización y diferenciación de las células progenitoras endoteliales también se han considerado como posibles beneficios de la reducción de lípidos.

II. JUSTIFICACIÓN

La actual pandemia ocasionada por el COVID-19 ha cambiado la manera en que nos desarrollamos como sociedad. A nivel sanitario a puesto a prueba los diferentes sistemas de salud en el mundo.

Se estima que más del 20% de la raza humana ha sido infectada por este nuevo coronavirus, aproximadamente 1500 millones de personas. En México, hasta la fecha, se reportan más de 3 millones de casos confirmados, con más de 280 mil decesos por enfermedad confirmada, traduciéndose una mortalidad superior cercana al 10%, lo cual se encuentra por encima de la mortalidad reportada a nivel mundial.

Esta investigación cuenta con gran relevancia social ya que gran parte de la población independientemente del estado socioeconómico se beneficiarían, pudiendo llegar a reducir tanto los contagios, como la presencia de complicaciones e incluso la muerte de personas infectadas por SARS-COV-2.

La investigación planteada podría revelar el beneficio clínico que un grupo de fármacos accesibles, relativamente baratos, de fácil posología y amplio perfil de seguridad, tienen en el curso de la enfermedad ocasionada por SARS-COV 2. De manera alterna podrá determinar las bases para ensayos clínicos amplios, los cuales podrán disminuir el impacto en la mortalidad ocasionada por el SARS COV-2.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué comportamiento tienen los biomarcadores relacionados con daño miocárdico entre pacientes con consumo de atorvastatina vs pacientes sin consumo de atorvastatina en pacientes hospitalizados por infección por SARS COV-2 del Hospital Juárez de México?

IV. HIPÓTESIS

- La atorvastatina disminuye niveles de biomarcadores relacionados con daño miocárdico en pacientes que presentan infección por SARS COV-2.

V. OBJETIVOS

Objetivo Primario

- Determinar la disminución de los biomarcadores relacionados con daño miocárdico en pacientes con consumo de Atorvastatina con infección por SARS COV-2 del Hospital Juárez de México.

Objetivo Secundario

- Observar diferencias en mortalidad general entre pacientes con consumo de Atorvastatina con infección por SARS COV-2 del Hospital Juárez de México

VI. METODOLOGÍA

Diseño de la Investigación

- Tipo de estudio: Observacional, ambispectivo y descriptivo.
- Localización de la Intervención: Unicéntrico. Área de hospitalización para pacientes con infección por SARS COV-2 del Hospital Juárez de México

Definición de la Población

Número de participantes: 30 pacientes con consumo de atorvastatina y 30 pacientes sin consumo de atorvastatina previo a ingreso hospitalario.

Criterios de Inclusión

- Mayor de 18 años
- Infección por SARS COV-2
- Consumo de atorvastatina a dosis de alta intensidad previo a hospitalización

Criterios de Exclusión

- Historia de consumo de warfarina
- Historia de consumo de digoxina.
- Historia de consumo de fibratos.
- Embarazo o lactancia.
- Diagnóstico previo de enfermedad hepática

Criterios de Eliminación

- Enfermedad hepática aguda.
- Miopatía

Definición de variables.

- Infección por SARS COV-2: Persona que cumpla con la definición de Caso de Infección Respiratoria Aguda Grave (Toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Leve y además presente dificultad para respirar y esté hospitalizado), puede contar o no, de diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE.
- Historia de consumo de atorvastatina: Consumo de atorvastatina, independientemente de la indicación, 80 mg cada 24 hrs, previo a la hospitalización.
- Historia de consumo de warfarina: Consumo de cualquier dosis de warfarina en los 7 días previos al ingreso hospitalario.
- Historia de consumo de digoxina: Consumo de cualquier dosis de digoxina en los 7 días previos al ingreso hospitalario.
- Historia de consumo de fibratos: Consumo de cualquier fibrato, a cualquier dosis, dentro de los 7 días previos al ingreso hospitalario.
- Enfermedad Hepática: Diagnóstico documentado, por médico internista o gastroenterólogo, de cualquier tipo de enfermedad hepática.
- Enfermedad hepática aguda: Elevación de transaminasas hepáticas 3 veces o más del basal del paciente: Incremento de AST y/o ALT en el paciente, 3 veces o mas, sobre la primera determinación hospitalaria.
- Miopatía: Espectro clínico que comprende dolores musculares o debilidad muscular, hasta la rabdomiólisis.
- Rabdomiólisis: Mialgias, orina de color rojizo y elevación de CK al menos diez veces el límite superior de lo normal, con pico medio de 10,000 a 25,000.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso al proyecto, se recolectaron resultados de estudios de laboratorio solicitados casi de manera generalizada para los pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-COV 2. Dichos paraclínicos, relacionados con daño miocárdico, fueron: CK, CK-MB. Y también se recolectaron determinaciones de estudios de laboratorio para evaluar el daño hepático: TGO/AST, TGP/ALT, DHL.

Las determinaciones se realizaron durante su hospitalización en el servicio de "Cardiología COVID" en el grupo con consumo de atorvastatina y en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos en el grupo que no recibió atorvastatina. Se recabaron los resultados al ingreso hospitalario del paciente y posteriormente cada 3 a 5 días, hasta

egreso del servicio, ya sea a área de convalecencia, alta domiciliaria o deceso del paciente.

Al ingreso del paciente al servicio de “Cardiología COVID” se continuó dosis de atorvastatina (80 mg vía oral cada 24 horas), dicho medicamento fue administrado por el hospital. A los pacientes con necesidad de utilización de sonda gástrica, el medicamento se administró por medio de esta vía.

VII. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Los pacientes fueron registrados del 1ro de septiembre del 2020 al 30 de Junio del 2021.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron 62 en el grupo con consumo de atorvastatina y 48 en el grupo sin consumo de atorvastatina.

Se excluyeron 32 pacientes en el grupo con consumo de atorvastatina y 18 pacientes en el grupo sin consumo de atorvastatina, la mayoría por falta de seguimiento por ausencia de resultados de parámetros de laboratorio.

1 paciente del grupo con consumo de atorvastatina fue excluido por presentar daño hepático agudo.

Al final se incluyeron 30 pacientes en el grupo con consumo de atorvastatina y 30 pacientes en el grupo sin consumo de atorvastatina.

Las características basales de la población se muestran en la Tabla 1. El rango de edad fue de 33 a 81 años (promedio de 60.2) en el grupo de consumo de atorvastatina y de 25 a 81 años (promedio de 52.9) en el grupo sin consumo de atorvastatina. 73.3% de los pacientes fueron del sexo masculino en el grupo con consumo de atorvastatina y 76.6% en el grupo sin consumo de atorvastatina.

Características basales de los pacientes		
	Pacientes con consumo de atorvastatina (n=30)	Pacientes sin consumo de atorvastatina (n=30)
Rango de edad (promedio)	33 a 81 (60.2)	25 a 81 (52.9)
Sexo		
Masculino n(%)	22 (73.3)	23 (76.6)
Femenino n(%)	8 (26.6)	7 (23.3)
Obesidad n (%)	9 (30)	8 (26.6)
HAS n (%)	13 (43.3)	12 (40)
DM2 n (%)	10 (33.3)	11 (36.6)
Cardiopatía Isquémica n (%)	1 (3.3)	0 ()
EVC n (%)	2 (6.6)	0 ()
Tabaquismo n (%)	5 (16.6)	4 (13.3)
Ventilación Mecánica n (%)	12 (40)	21 (70)

Obesidad: IMC de 30 o mas. HAS: Hipertensión Arterial Sistémica. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. EVC: Evento Vascular Cerebral

Tabla 1. Características basales de la población.

Objetivo primario

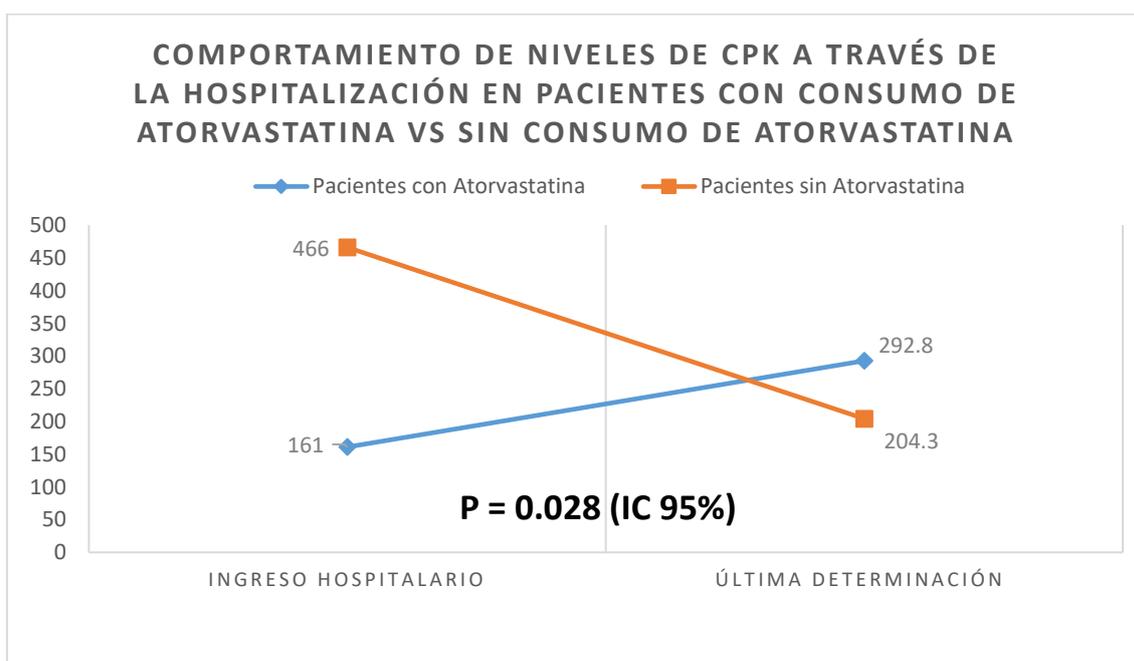
Los niveles promedio de biomarcadores cardiacos de pacientes con consumo de atorvastatina al ingreso fueron de 161 U/L de CPK y de 19.2 U/L de CPK MB, mientras que la última determinación fue de 292.8 U/L de CPK y de 26.1 U/L de CPK MB, mostrando un incremento de 81% y 73% respectivamente, en comparación con la determinación obtenida al ingreso hospitalario.

En el grupo sin consumo de atorvastatina los niveles al ingreso fueron de 466 U/L de CPK y de 37.2 U/L de CPK MB, mientras que la última determinación fue de 204.3 U/L de CPK y de 20.39 U/L de CPK MB, mostrando una reducción de 56% y 45% respectivamente, en comparación con la determinación obtenida al ingreso hospitalario.

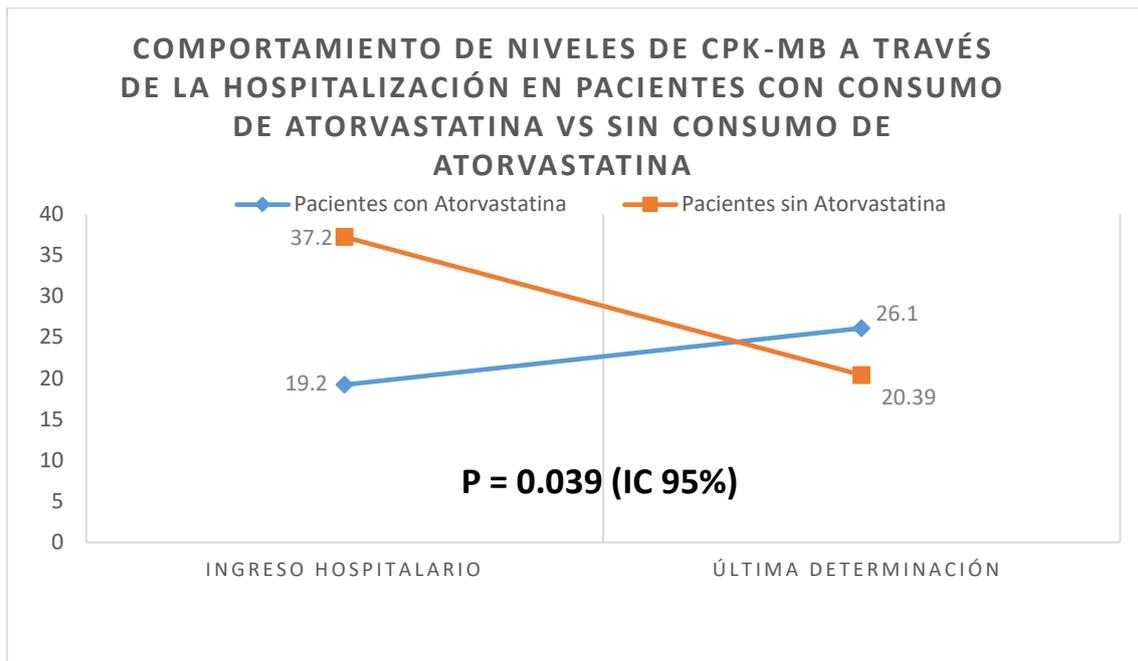
Niveles de Biomarcadores Cardiacos				
	Pacientes con consumo de atorvastatina (n=30)		Pacientes sin consumo de atorvastatina (n=30)	
	Muestra al Ingreso	Última muestra	Muestra al Ingreso	Última muestra
CPK (promedio)	161	292.8	466	204.3
CPK-MB (promedio)	19.2	26.1	37.2	20.39

Nota: Valores de CPK y CPK MB en U/L.

Tabla 2. Niveles de biomarcadores cardiacos a lo largo de la hospitalización en pacientes con infección por SARS COV 2.



Grafica 1. Comportamiento de niveles de CPK a través de la hospitalización en pacientes con consumo de atorvastatina vs sin consumo de atorvastatina.

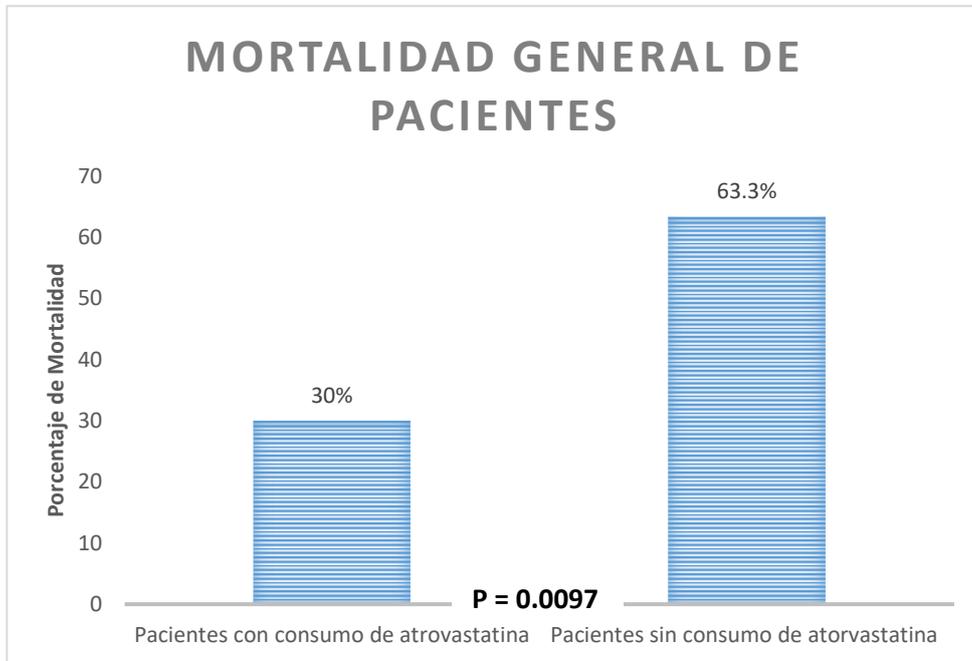


Grafica 2. Comportamiento de niveles de CPK MB a través de la hospitalización en pacientes con consumo de atorvastatina vs sin consumo de atorvastatina.

Se utilizó la prueba T de Student para determinar la significancia de las medias entre los valores de CPK y CPK MB obtenidos en el grupo con consumo de atorvastatina vs el grupo sin consumo de atorvastatina, las cuales fueron estadísticamente significativas ($p = 0.028$ [IC 95%] para CPK y $p = 0.039$ [IC 95%] para CPK MB).

Objetivo secundario

El objetivo secundario de mortalidad fue alcanzado en 9 pacientes (30%) en el grupo con consumo de atorvastatina vs 19 pacientes (63.3%) en el grupo sin consumo de atorvastatina.



Gráfica 3. Mortalidad general en los pacientes con consumo de atorvastatina y sin consumo de atorvastatina.

A dichas cifras de mortalidad se les aplicó la distribución de X² para variables aleatorias independientes con distribución normal estándar, obteniéndose un valor de p de 0.0097 (IC 95%).

VIII. CONCLUSIONES

Los biomarcadores cardiacos CPK y CPK MB mostraron un comportamiento opuesto a lo planteado siendo además estadísticamente significativo. Esto podría deberse al incremento de estos marcadores por medio de vías diferentes a la del daño miocárdico, ya que no son específicas del músculo miocárdico.

En un futuro podría utilizarse biomarcadores mas sensibles y específicos para la evaluación del daño miocárdico, como lo son las troponinas, tanto I como T, y mejor aún con la utilización de troponinas de alta sensibilidad.

La mortalidad general fue mas alta en el grupo que no consumía atorvastatina, en más del doble, respecto al grupo con consumo de atorvastatina. Aunque dicha mortalidad resultó estadísticamente significativa, la aleatorización heterogénea de los pacientes (principalmente grandes diferencias de pacientes con ventilación mecánica invasiva y por ende mortalidad per se incrementada), podría explicar perfectamente los resultados obtenidos.

Cabe destacar que la mortalidad reportada en el grupo con consumo de atorvastatina (30%) fue menor a la mortalidad general reportada para pacientes hospitalizados a lo largo del territorio mexicano la cual ronda el 45%. Mostrando una reducción en mortalidad en pacientes con infección por SARS COV 2 grave en pacientes con consumo de atorvastatina a dosis altas.

Es necesario la inclusión de una muestra mayor, con población bien homogenizada y realizando su seguimiento mediante pruebas que evalúen el daño miocárdico de manera mas sensible y específica.

IX. RECURSOS.

Recursos humanos:

- Médico residente 3er año de Cardiología
- Médico residente de 2do año de Cardiología
- Tutor de tesis
- Asesor metodológico

Recursos materiales:

- Material bibliográfico recopilado.
- Hoja de recolección de datos

Recursos financieros:

- No se requieren recursos financieros especiales para el estudio.

Instalaciones y personal participante:

- Servicios del Hospital Juárez de México: Urgencias, Cardiología COVID, unidad de cuidados intensivos adultos COVID.
- Residentes y médicos de cardiología.

X. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Aspectos éticos

El presente estudio es considerado como un estudio sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS), al ser un estudio observacional, basado en revisión de expedientes clínicos. El estudio se llevó a cabo en apego a las normas institucionales en materia de investigación científica y al título segundo, capítulo primero, artículos 16 y 17 fracción I, II, III del RLGSMIS. El cual fue sometido, evaluado y aceptado por el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México, otorgándole el número de registro HJM 070/21-R.

La Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de los Sujetos Obligados define como datos personales a cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable. También estipula que los datos personales sensibles son aquellos que se refieran a la esfera más íntima de su titular, o cuya utilización indebida pueda dar origen a discriminación o conlleve un riesgo grave para éste. Por lo anterior, la información obtenida de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se manejó de forma confidencialidad por parte del Investigador Principal, quien asignó un número de folio a cada paciente para evitar su identificación y registró en una base de datos electrónica únicamente los datos (variables) necesarios para dar cumplimiento al objetivo de la presente investigación.

Aspectos de bioseguridad

El análisis planteado es un estudio observacional por lo que presenta un riesgo menor al mínimo para la salud del paciente.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Disminución de daño miocárdico con uso de Atorvastatina en Pacientes con Infección por SARS COV-2 del Hospital Juárez de México.															
Núm	Tarea	Inicio	Final	09/20	10/20	11/20	12/20	01/21	02/21	03/21	04/21	05/21	06/21	07/21	08/21
1	Pacientes con criterios de inclusión	01/09/20	30/06/21												
2	Revisión de expedientes	01/07/21	14/07/21												
3	Análisis de datos	15/07/21	31/07/21												
4	Reporte de resultados	01/08/21	14/08/21												
5	Conclusiones	15/08/21	31/08/21												

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Observaciones del Director General en la rueda de prensa sobre 2019-nCoV el 11 de febrero de 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> (Accessed on February 12, 2020).
3. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
5. Muhammad A, Suliman K, Abeer K, Nadia B, Rabeea S. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020; 91-98.
6. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
9. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10229):1014-1015. doi:10.1016/S0140-6736(20)30633-4.
10. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012; 2012():256294.
11. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Dec; 295(6):H2373-9.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062.
13. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May; 17(5):259-260.
14. Qin JJ, Cheng X, Zhou F, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension* 2020; 76:1104.

15. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Sep;9(6):665-677. doi: 10.1177/2048872620937165.
16. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, Fox KA, Lopez-Sendon J, Montalescot G, Budaj A, Kennelly BM.
17. Gore JM, Allegro J, Granger CB, Gurfinkel EP, GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006; 151:654–60.
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2231.
19. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:1244.
20. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation* 2020; 141:1930.
21. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:628.
22. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:957.
23. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2334.
24. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
25. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: Case report and insights. *Preprints* 2020; 2020030180.
26. Stvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1160-4. doi: 10.1126/science.1059344. PMID: 11349148.
27. Ness GC, Zhao Z, Lopez D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic low-density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys*. 1996 Jan 15;325(2):242-8. doi: 10.1006/abbi.1996.0030. PMID: 8561503.
28. Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Lovastatin therapy reduces low density lipoprotein apoB levels in subjects with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J Lipid Res*. 1990 Apr;31(4):567-82. PMID: 2351867.
29. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, Lei F, Chen MM, Yang H, Bai L, Song X, Lin L, Xia M, Zhou F, Zhou J, She ZG, Zhu L, Ma X, Xu Q, Ye P, Chen G, Liu L, Mao W,

- Yan Y, Xiao B, Lu Z, Peng G, Liu M, Yang J, Yang L, Zhang C, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Wei X, Zhang BH, Zhang X, Yang J, Zhao GN, Zhang P, Liu PP, Loomba R, Ji YX, Xia J, Wang Y, Cai J, Guo J, Li H. 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.
30. Reiner, Ž., Hatamipour, M., Banach, M., Pirro, M., Al-Rasadi, K., Jamialahmadi, T., Radenkovic, D., Montecucco, F., & Sahebkar, A. (2020). Statins and the COVID-19 main protease: *in silico* evidence on direct interaction. *Archives of medical science: AMS*, 16(3), 490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
 31. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio.* 2015;6(4):e01120. Published 2015 Aug 11. doi:10.1128/mBio.01120-15.
 32. Deguine J, Barton GM. MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep.* 2014;6:97. Published 2014 Nov 4. doi:10.12703/P6-97.
 33. Jialal, I., Stein, D., Balis, D., Grundy, S. M., Adams-Huet, B., & Devaraj, S. (2001). Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*, 103(15), 1933–1935. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.15.1933>.
 34. Plenge, J. K., Hernandez, T. L., Weil, K. M., Poirier, P., Grunwald, G. K., Marcovina, S. M., & Eckel, R. H. (2002). Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*, 106(12), 1447–1452. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029743.68247.31>.
 35. McCarey, D. W., McInnes, I. B., Madhok, R., Hampson, R., Scherbakov, O., Ford, I., Capell, H. A., & Sattar, N. (2004). Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 363(9426), 2015–2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16449-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16449-0).
 36. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711.
 37. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495.
 38. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307.
 39. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995;332(8):488-493. doi:10.1056/NEJM199502233320802.
 40. John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-

- controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998;98(3):211-216. doi:10.1161/01.cir.98.3.211.
41. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998;101(12):2711-2719. doi:10.1172/JCI1500.
 42. Van Nieuw Amerongen GP, Vermeer MA, Nègre-Aminou P, Lankelma J, Emeis JJ, van Hinsbergh VW. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation*. 2000;102(23):2803-2809. doi:10.1161/01.cir.102.23.2803.
 43. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation*. 2002;105(8):933-938. doi:10.1161/hc0802.104283.
 44. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7:687.
 45. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med* 2001; 345:1419.
 46. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6:1399.
 47. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1643-50. doi: 10.1001/jama.279.20.1643. PMID: 9613915.
 48. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation*. 2002 Apr 16;105(15):1756-9. doi: 10.1161/01.cir.0000015465.73933.3b. PMID: 11956113.
 49. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2248-53. doi: 10.1161/01.cir.103.18.2248. PMID: 11342472.
 50. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, Meraj P, Fier C, Fallon JT, Ambrose JA. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1294-304. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00018-2. PMID: 10193730.
 51. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, Nocella C, Basili S, Violi F. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):92-103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095554. Epub 2012 May 21. PMID: 22615342.
 52. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, Kroczeck RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998 Feb 5;391(6667):591-4. doi: 10.1038/35393. PMID: 9468137.

XIII. ANEXO.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

EDAD	SEXO	EXP.	INICIO DE SINTOMAS	DIAS PREHOSPITALARIO	INGRESO A URGENCIAS	EGRESO DE CARDIOLOGÍA	PCR COVID 19	DEFUNCIÓN	VMI	COMÓRBIDOS	ELIMINACIÓN	MEDICAMIENTOS	CPK	CPK-MB	AST	ALT	DHL