

Revisión

Estatinas y efectos pleiotrópicos en COVID-19: una revisión exploratoria

Statins and pleiotropic effects in COVID-19: a scoping review

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.61e2.002>

Juan Coronado-Sarmiento ¹

<https://orcid.org/0000-0002-0470-9370>

Eduardo Tuta-Quintero ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>

Alejandra Lozano ¹

<https://orcid.org/0000-0002-8582-4265>

Gabriela Guerron¹

<https://orcid.org/0000-0002-0457-8630>

Diego Rojas-Pardo ²

<https://orcid.org/0000-0002-9487-7158>

Recibido: 06/04/2021

Aceptado: 22/05/2021

Resumen

Introducción: La infección por SARS-COV-2 representa una grave emergencia de salud pública a nivel mundial; los adultos mayores comórbidos tienen una mayor riesgo de infección severa y mortalidad. Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares se benefician de los tratamiento hipolipemiantes con estatinas, debido a sus efectos anti-inflamatorios, antioxidantes e incluso antivirales. **Objetivo:** Explorar la evidencia médica acerca de la eficacia y seguridad de las estatinas en el tratamiento de pacientes con COVID-19. **Materiales y métodos:** Revisión sistemática exploratoria en PubMed y Scopus, incluyendo publicaciones con datos empíricos (estudios observacionales y experimentales) en inglés y español. Además, se buscaron ensayos clínicos registrados en 17 registros primarios de la Red de Registros de la organización mundial de la salud. **Resultados:** Se incluyeron documentos (n=12) y registros de ensayos clínicos (n=10). Estudios de cohorte retrospectivos (n= 11) e in silico (n= 1). El país de origen de los autores en su mayoría fue Estados Unidos (n= 6). El 60% de los registros de ensayos clínicos se encuentran reclutando, la suma total de los participantes en los registros es de 14,204 pacientes. **Conclusión:** La evidencia presentada en esta revisión exploratoria sugiere que las estatinas, dados sus efectos pleiotrópicos, podrían tener un beneficio en el manejo de la COVID-19. Sin embargo, no es suficiente para generar una recomendación como parte del manejo estandarizado, requiriendo conocer los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados en marcha.

Palabras clave: SARS-COV-2, COVID-19, estatinas, revisión sistemática.

Abstract

Introduction: The infection caused by SARS-COV-2 represents a major emergency in public health worldwide, morbid adults have an increased risk of severe infection and mortality. Metabolic and cardiovascular diseases have been managed with statins based on their anti-inflammatory, anti-oxidant and even antiviral effects. **Objective:** Explore the available medical literature until May 22nd, 2021, regarding the efficiency and safety of statins in the management of COVID-19. **Materials and methods:** Scoping review including Pubmed and SCOPUS, retrieving publications with empirical data (observational and experimental trials) in English and Spanish. Also, it was searched in the 17 primary registers from the WHO Register Net. **Results:** There were included documents (n=12) and clinical trial registers (n=10). Retrospective cohort studies (n=11) and in silico (n=1). Most of the articles were from the United States. 60% of the clinical trials registers are recruiting, and those evaluate a total population of 14.204 patients. **Conclusion:** The evidence shown in this scoping review suggests statins, based on its pleiotropic effects, might have a benefit in the management of COVID-19. However, the available data is not enough for encouraging their use as standard management, as be needed to know the result of the current randomized clinical trials.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, statins, systematic review.

1. Facultad de medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

2. Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Eduardotuqu@unisabana.edu.co

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el nuevo coronavirus responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), actual emergencia de salud pública mundial (Huang *et al.*, 2020). La COVID-19 se manifiesta por una clínica variable, que va desde pacientes asintomáticos o síndrome respiratorio leve, hasta una condición grave complicada por neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica (Yang *et al.*, 2020). Aproximadamente del 80% al 90% de las infecciones son leve o moderadas que pueden asemejarse a la gripe estacional, cuyos síntomas más comunes incluyen fiebre, tos, dificultad respiratoria, astenia, adinamia, mialgias, odinofagia, y anosmia, sin requerimiento de hospitalización (Huang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Los adultos mayores comórbidos tienen un mayor riesgo de infección, daño alveolar masivo e insuficiencia respiratoria aumentando la mortalidad en aproximadamente el 15-20% (Huang *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020).

Las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y el cáncer se asocian con una peor evolución clínica en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 debido al constante estado inflamatorio crónico y gasto energético (Huang *et al.*, 2020; Madjid *et al.*, 2020 y Qin *et al.*, 2020). La hiperreactividad del sistema inmunológico, liberación de citocinas proinflamatorias y el estado de hipercoagulabilidad son pilares fundamentales en la fisiopatología y desarrollo del SDRA, disfunción multiorgánica y muerte por la COVID-19 (Tuta-Quintero *et al.*, 2020). Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 genera una disfunción vasculoendotelial y respuesta inflamatoria excesiva en estas células, predisponiendo a estados de hipercoagulabilidad y trombosis, incluso en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (Bikdeli *et al.*, 2020).

Además de sus efectos hipolipemiantes, las estatinas se destacan en diferentes enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de injerto contra huésped, debido a sus efectos pleiotrópicos antiinflamatorios y antioxidantes (Zeiser *et al.*, 2018). Laidler *et al.* (2015), en un estudio cohorte evidenciaron que los sujetos bajo tratamiento con estatinas presentaron menor mortalidad durante la temporada de influenza 2007-2008; datos similares, incluyen a sujetos con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (Garnacho-Montero *et al.*, 2018). El aumento de la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la inhibición de la vía del receptor tipo Toll (TLR) son uno de los principales mecanismos implicados en la inmunomodulación de las estatinas en pacientes con COVID-19 (Lee *et al.*, 2020). El aumento de la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la inhibición de la vía del receptor tipo Toll (TLR) son algunos de los mecanismos implicados en la inmunomodulación de las estatinas en pacientes con COVID-19 (Lee *et al.*, 2020), pero, se consideran pilares de los efectos pleiotrópicos de las estatinas frente al COVID-19, la disminución de los mediadores de la vía del L-mevalonato, inhibiendo la prenilación proteica, y regulando positivamente los niveles de la enzima convertidora de angiotensina (Parihar *et al.*, 2019).

Millones de personas en el mundo con enfermedades metabólicas y cardiovasculares se benefician del tratamiento hipolipemiantes con estatinas, debido a su fácil acceso y perfil de seguridad (Collins *et al.*, 2016). Sin embargo, hasta el momento no existen suficientes estudios acerca de los efectos en la COVID-19, esta revisión exploratoria tiene como objetivo el impacto del uso de estatinas en el manejo de la COVID-19.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática exploratoria siguiendo los métodos propuestos por Arksey y O'Malley, (2005) y modificados por Levac. (2010): (i) definir la pregunta de investigación; (ii) buscar e identificar los estudios relevantes; (iii) graficar los datos; y (iv) resumir y reportar los resultados. Se respondió a la pregunta de investigación: ¿cuál es la evidencia disponible sobre los efectos de las estatinas en el tratamiento y desenlaces clínicos de pacientes con diagnóstico de COVID -19?

Se incluyó cualquier artículo realizados entre los años 2019 a 2021, en idioma inglés o español, independiente del diseño del estudio; publicaciones teóricas (estudios *in silico*) y publicaciones con datos empíricos (series de casos, estudios observacionales y experimentales, estudios *in vitro* o *in vivo*). Se excluyeron guías de manejo clínico, comentarios, cartas al editor, opinión de los expertos, revisiones narrativas y protocolos de revisión, además, publicaciones sin disponibilidad de resúmenes.

Se realizaron búsquedas en Pubmed y Scopus, utilizando operadores booleanos y términos de búsqueda según cada base de datos. La búsqueda inicial fue el 22 de mayo del año 2021 realizada por 1 autor (ET), sin embargo, ante la dinámica del contenido temático, se decidió realizar una actualización de la búsqueda el día 22 de febrero del año 2021. Simultáneamente, se buscaron ensayos clínicos registrados en 17 registros primarios de la Red de Registros de la organización mundial de la salud (WHO), (2020), los cuales cumplían criterios de calidad, validez y accesibilidad; y se registraron 10 ensayos clínicos incluidos en la base de datos U.S. National Library of Medicine.

Dos revisores de forma independiente, abordaron los títulos y resúmenes, aplicando los criterios de selección; otro revisor exploró los registros clínicos de las bases de datos de la OMS. Se realizaron reuniones con todos los autores periódicamente para discutir el progreso y generar un consenso sobre los documentos de texto completo y registro incluidos, asegurando la claridad y equilibrio de la revisión. Para los documentos, se extrajeron los siguientes datos de los estudios elegibles: autores; tipo de estudio, objetivo, país de los autores y hallazgos principales; y eventos adversos informados. Para los registros de ensayos clínicos, sintetizamos en identificador del ensayo, el diseño del ensayo, el país, el tamaño de la muestra, grupo intervención y control, el resultado primario, la fecha de registro o fecha de inicio y la fecha de aproximada de finalización.

Por último, se crearon dos tablas para mostrar una descripción general de los estudios y registros de ensayos clínicos; además, una síntesis narrativa de los hallazgos más importantes. En este artículo, nos adherimos a la extensión PRISMA para informar revisiones de alcance (PRISMA - ScR) (Tricco *et al.*, 2018).

Resultados

Se incluyeron documentos (n=12) y registros de ensayos clínicos (n=10) como se observa en la figura 1., incluyendo las referencias.

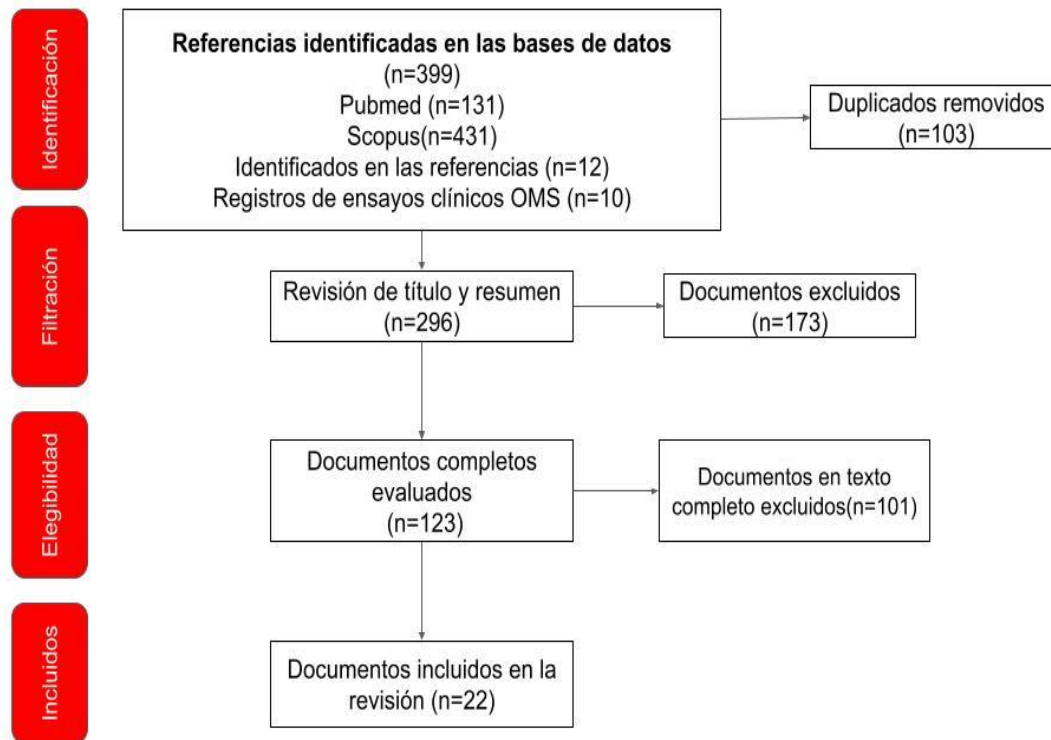


Figura 1. Flujograma para la revisión sistemática de literatura científica

Síntesis de los hallazgos de las publicaciones incluidas en la revisión

En esta revisión se incluyeron estudios de cohorte retrospectivos (n= 11) e in silico (n= 1). Todos los documentos encontrados se encuentran redactados en inglés. El país de origen de los autores en su mayoría fue Estados Unidos (n= 6), China (n= 1), Croacia (n= 1), Francia (n= 1), Singapur (n= 1), Irán (n= 1), Eslovenia (n= 1), Dinamarca (n=1). Los hallazgos principales de cada uno de estos documentos se describen en la tabla 1.

Estudios de cohorte retrospectivos

Zhang *et al.* (2020 a), analizaron la asociación entre el uso intrahospitalario de estatinas y los resultados clínicos en 13.981 pacientes diagnosticados con COVID-19 en 21 hospitales de la provincia de Hubei, China. El 83,2% de la población total recibió atorvastatina 20 mg al día. En el grupo bajo tratamiento con estatinas presentó una tasa de incidencia de muerte durante un seguimiento de 28 días fue de 0,21 casos por 100 días-persona frente a 0,27 por 100 días-persona en el grupo sin estatinas (IC del 95%, 0,61-0,996; $p=0,046$). En el análisis por el Propensity Score Matching Model (PSM), la incidencia bruta de muerte en el grupo de estatinas (RI, 0,20 casos por 100 días-persona; tasa de muerte 5,2%) fue marcadamente más baja que en el grupo sin estatinas (RI, 0,37 por 100 días-persona ; tasa de mortalidad 9,4%). Utilizando un modelo de Cox de efectos mixtos sin tener en cuenta las exposiciones variables en el tiempo en las cohortes de PSM, el tratamiento con estatinas también se asoció con una menor incidencia de muerte (IC del 95%, 0,43-0,80; $p= 0,001$). El estudio concluyó que el uso de estatinas en sujetos hospitalizados con COVID-19 está asociado con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días y con un perfil de recuperación favorable.

Cariou *et al.* (2020), encontraron que el estudio CORONADO realizado entre el 10 de marzo y 10 de abril del 2020, evidencia que el tratamiento rutinario con estatinas en los pacientes diabéticos con COVID-19 incrementa la mortalidad. El estudio tenía como objetivo estudiar el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus tipo II (DM2) y COVID-19. Se incluyeron 68 hospitales franceses y un total de 2449 sujetos con diabetes mellitus tipo 2. El resultado fue un incremento en la mortalidad en los usuarios de estatinas entre los 7 (12,8% frente al 9,8%, respectivamente; $P = 0,02$) y 28 días (23,9% frente al 18,2%, respectivamente; $p < 0,001$). El tratamiento con estatinas se relaciona con mayor tasa de mortalidad en pacientes con DM2 hospitalizados, datos similares a los encontrados por Maric' *et al.* (2021).

Tabla 1. Características de artículos explorados

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Revista	País de los autores	Hallazgo principal / contribución
Zhang <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar los resultados clínicos del uso hospitalario de estatinas en paciente con COVID-19	<i>Cell metabolism</i>	China	Estatinas en sujetos hospitalizados con COVID-19 se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días
Reiner <i>et al.</i> , (2020)	<i>In silico</i>	Evaluar las capacidad de las estatinas para inhibir la Mpro del SARS-CoV-2	<i>Arch Med Sci.</i>	Croacia	La pitavastatina podría inhibir de manera eficaz la Mpro del SARS-CoV-2
Saeed <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte Retrospectivo	Evaluar los resultados clínicos del uso hospitalario de estatinas en paciente con COVID-19	<i>J Am Heart Assoc.</i>	Estados Unidos	El uso de estatinas se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria por COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus.
Marić <i>et al.</i> , (2021)	Estudio de cohorte Retrospectivo	Evaluar los efectos de las estatinas en paciente con COVID-19	<i>Front Med</i>	Estados Unidos	El uso de estatinas se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria por COVID-19
Cariou <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte Retrospectivo	Evaluar la asociación entre el uso de estatinas y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19 y diábetes mellitus tipo II	<i>Diabetes Metab.</i>	Francia	Estatinas se asoció a una ayor tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 y antecedente de diabetes
Daniels <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudiar la la asociación entre el uso de estatinas en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2	<i>Am J Cardiol.</i>	Estados Unidos	Estatinas se asoció con un menor riesgo de desarrollar COVID-19 grave y estancia hospitalaria
Gupta <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte retrospectivo	Determinar si las estatinas se asocia con una menor tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19	<i>Res Sq</i>	Estados Unidos	El uso previo de estatinas en pacientes hospitalizados con COVID-19 se asoció con una menor mortalidad
Tan <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte retrospectivo	Estudiar la asociación de la hiperlipidemia y el uso de estatinas con la gravedad de COVID-19	<i>Sci Rep.</i>	Singapur	Pacientes con trastornos metabólicos se benefician de continuar manejo con estatinas en la infección por SARS-CoV-2
Rodriguez-Nava <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte retrospectivo	Evalúa la reducción del riesgo de mortalidad con estatinas a dosis de 40 mg diarios en pacientes COVID	<i>Crit Care</i>	Estados Unidos	Atorvastatina se asoció a una reducción en la mortalidad en pacientes COVID hospitalizados en la UCI
Song <i>et al.</i> , (2020)	Estudio de cohorte retrospectivo	Evidencia la relación entre el uso de estatinas y la gravedad en pacientes hospitalizado por COVID 19	<i>Pathogens</i>	Estados Unidos	Estatinas reducen la presentación grave de la COVID 19
Peymani <i>et al.</i> , (2021)	Estudio de cohorte retrospectivo	Analizar la relación entre el uso de estatinas en pacientes con COVID y el impacto en la mortalidad	<i>Transl Med Commun</i>	Irán	El uso de estatinas se asoció a reducción en la necesidad de ventilación mecánica
Butt <i>et al.</i> , (2019)	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar la relación entre la exposición reciente estatinas y el riesgo de infección severa por COVID-19	BMJ open	Dinamarca	Las estatinas no se asociaron con una disminución en la mortalidad y progresión a la enfermedad grave

Mpro, main proteasa;SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 ; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019.

Estudios in silico

Željko Reiner *et al.* (2020), diseñaron un estudio in silico para evaluar las capacidades de las estatinas de inhibir la main protease (Mpr) del SARS-CoV-2 con el fin de identificar nuevos blancos terapéuticos. El equipo preparó todas las moléculas con el programa ChemDraw v2015 y se usó el programa de acoplamiento molecular computacional AutoDock / Vina para realizar el análisis. Se analizaron la afinidad de siete estatinas (simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, pitavastatin, lovastatin, fluvastatin y atorvastatin), un ligando estándar e inhibidores de proteasa con el COVID-19 Mpro; y los resultados de acoplamiento basados en la energía de unión de pitavastatina, rosuvastatina, lovastatina y fluvastatina sugieren que estas estatinas podrían ser inhibidores potenciales de COVID-19 Mpro. Se concluyó que hay un fuerte efecto de algunas estatinas, especialmente pitavastatina, con una energía de unión incluso mayor que la de los inhibidores de proteasa ya conocidos, sugiriendo que las estatinas pueden afectar directamente la partícula del virus, especialmente la pitavastatina.

Registros de ensayos clínicos explorando la eficacia y seguridad de las estatinas

En esta revisión se incluyeron 10 ensayos clínicos, distribuidos en Estados Unidos (n=2), España (n=2), Colombia (n=1), Francia (n=1), Inglaterra (n=1), Líbano (n=1), Irán (n=1) y Australia (n=1). El 100% de los estudios actualmente se encuentran activos, y un 60% (6/10) se encuentran reclutando, la suma de los participantes en los ensayos es de 14,204 pacientes. Los hallazgos principales de cada uno de estos registros se describen en la tabla 2.

El resultado primario en la mayoría de los estudios (NCT04486508, NCT04631536, NCT04359095, NCT04333407, NCT02735707, NCT04380402) es evaluar la mortalidad a 30 días, independiente de su causa, dos de ellos (NCT04407273 y NCT04472611) evaluarán la progresión de severidad de la COVID-19 de acuerdo a la escala de severidad de la OMS. Los registros (NCT04486508 y NCT04380402) evaluarán la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y (NCT04466241) el impacto de las estatinas en los niveles de proteína C reactiva (PCR) y disminución de la carga viral.

El estudio de australiano Implementation of the Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for COVID-19 (REMAP-COVID) (Bonten *et al.*, 2016), con 7100 pacientes, posee la población muestral más grande del registro incluidos en esta revisión. Inicialmente, en 2016 se buscaba evaluar el impacto de múltiples medicaciones en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad severa, sin embargo, en el año 2020 se incluyeron sujetos con diagnóstico de COVID-19 y el consecuente impacto farmacológico en el resultado clínico. Por otro lado, el estudio español (NCT04348695) implementó un inhibidor de kinasa ruxolitinib junto a una estatina con la finalidad de mitigar síntomas hiperinflamatorios e inhibir la tormenta de citoquinas asociado a la infección por SARS-CoV-2.

Discusión

Esta revisión exploratoria buscó determinar los efectos pleiotrópicos y la capacidad de las estatinas de impactar en los desenlaces clínicos en la COVID-19. Las propiedades antiinflamatorias, antivirales e inmunomoduladoras disminuyen las complicaciones cardiovasculares y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Bonten *et al.*, 2015; Cariou. *et al.*, 2020; Mitacchione *et al.*, 2020; Reiner *et al.*, 2020; Rodriguez-Nava *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020 a y Marić *et al.*, 2021); además, una regulación en la disfunción vascular endotelial y trombogénesis es considerado benéfico en la enfermedad (Bonten *et al.*, 2015; Cariou. *et al.*, 2020; Mitacchione *et al.*, 2020 y Onorato *et al.*, 2021). Debido a que son medicamentos de bajo costo y con un amplio uso en enfermedades metabólicas y cardiovasculares, las cuales generan susceptibilidad a la enfermedad grave, juegan un papel significativo en la protección de complicaciones cardiovasculares y reducir la mortalidad en la COVID-19.

Uno de los principales efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre la infección por el SARS-CoV-2 es el aumento en los niveles de la ECA2 soluble, que a su vez estimula el péptido angiotensina (1-7) y el receptor Mas (MAS-R) disminuyendo la fibrosis pulmonar e inflamación vascular y tisular, claves en la fisiopatología de las complicaciones como el SDRA (Lima Martínez *et al.*, 2018). Asimismo, la bicapa lipídica en las membranas de las células epiteliales alveolares y miocárdicas juegan un importante rol en la endocitosis del SARS-CoV-2 a través de la unión de la proteína S viral y el receptor de ECA2, generando complicaciones miocárdicas directas como el síndrome coronario agudo, miocarditis, arritmias e insuficiencia cardíacas (Radenkovic *et al.*, 2020).

Gran parte de los efectos antivirales de las estatinas consiste en la alteración de los acúmulos lipídicos (lipid rafts), que son esenciales en varios aspectos del virus (Barkas *et al.*, 2018). Una disminución en los niveles de colesterol disponible genera un bloqueo eficiente tanto de la unión como la internalización del virus medida por los lipid rafts, visto principalmente en el bloqueo de los mediadores del L-mevalonato, que genera un bloqueo en la producción de colesterol (Paribar *et al.*, 2020). Este efecto, disminuye los puntos de unión del virus al receptor de ACE2 y limitar la acción de la furina, enzima colesterol- dependiente para activar la inserción de la membrana del SARS-CoV-2 (Zhang *et al.*, 2020 b).

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos explorando el efecto de las estatinas y sus efectos pleiotrópicos en relación COVID-19

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de muestra	Intervención	Control †	Ocurrencia primaria	Fecha inicio/registro	Fecha esperada de fin
NCT04407273	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^a	España	1200	Estatinas	Placebo	Severidad de infección de SARS-CoV-2	Mayo de 2020 (b)	Diciembre de 2020
NCT04486508	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^b	Irán	600	Estatinas 20 mg día + enoxaparina/ heparina no fraccionada	Manejo estándar COVID-19	Incidencia de trombosis venosa profunda, trombosis arterial, necesidad de terapia ECMO y mortalidad en los últimos 30 días	Julio de 2020	Abril de 2021
NCT04472611	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^a	Estados Unidos	466	Rosuvastatina 40 mg día + colchicina	Manejo estándar COVID-19	Severidad de infección de SARS-CoV-2	Agosto de 2020	Agosto de 2022
NCT04631536	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado, doble ciego ^a	Líbano	80	Atorvastatina 40 mg cada día + nebivolol + ácido fólico + L-Arginina	Manejo estándar COVID-19	Mejoría clínica y mortalidad	Agosto de 2020	Mayo 1 de 2021
NCT04348695	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^b	España	94	Simvastatina 40mg cada día por 14 días + ruxolitinib	Manejo estándar COVID-19	Porcentaje de pacientes que desarrollan SDR al día 7	Abril de 2020	Mayo de 2020
NCT04359095	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^b	Colombia	1200	Brazo 1: Emtricitabine + tenofovir Brazo 2: Colchicina + rosuvastatina 40mg cada día por 14 días. Brazo 3: Emtricitabine + tenofovir + colchicina + rosuvastatina 40mg día por 14 días.	Manejo estándar COVID-19	Mortalidad al día 28	Abril de 2020	Mayo 31 de 2021
NCT04333407	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^b	Inglaterra	3170	Atorvastatina 40mg día + aspirina + clopidogrel + ribaroxavan + omeprazol	Manejo estándar COVID-19	Mortalidad a los 30 días	Abril de 2020	Marzo de 2021
NCT02735707	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^b	Australia	7100	Simvastatina 80mg día por 28 días	Manejo estándar COVID-19	Mortalidad por todas las causas a los 90 días	Abril 13 de 2016	Octubre de 2020
NCT04380402	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^a	Estados Unidos	300	Atorvastatina 40mg cada día	Manejo estándar COVID-19	Proporción de pacientes que progresó a COVID-19 severo e ingreso a UCI. Mortalidad a los 30 días	Fecha	Mayo de 2022
NCT04466241	Ensayo clínico, paralelo, aleatorizado ^b	Francia	294	Brazo 1: Lopinavir / Ritonavir + telmisartán Brazo 2: Lopinavir / Ritonavir + atorvastatina 20mg cada día	Lopinavir/ Ritonavir	Proporción de pacientes con hisopado nasofaríngeo negativo a los 11 días.	Julio de 2020	Marzo de 2021

Notas: a, no reclutando; b, reclutando; †, Los detalles del manejo convencional no son descritos en los registros; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 ; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019 ; UCI, unidad de cuidados intensivos .

Los pacientes con antecedentes de DM2 son susceptibles a peores desenlaces clínicos tras la infección por SARS-CoV-2, debido a las comorbilidades cardiovasculares y el compromiso renal preexistente (Madjid *et al.*, 2020 y Qin *et al.*, 2020). La diabetes es una enfermedad inflamatoria crónica, la cual ante una infección viral aguda puede desencadenar una respuesta mediada por glucocorticoides y catecolaminas, lo que conduce a una variabilidad anormal de la glucosa (Hussain *et al.*, 2020). Un estado de hipoglucemia, presenta en aproximadamente el 10% de los pacientes con DM2 y COVID-19, genera una respuesta pro inflamatoria mediada por monocitos y reactividad plaquetaria³¹. La hiperglucemia inhibe la inmune celular mediada por linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos, además, de una disfunción de la activación del complemento (Knapp *et al.*, 2013). Por otro lado, la resistencia a la insulina se asocia con disfunción vascular endotelial favoreciendo el desarrollo de un estado protrombótico con peores resultados clínicos en pacientes con diabetes (Ilyas *et al.*, 2011 y Knapp *et al.*, 2013).

Los estudios in silico son estudios en los que se usan programas computacionales y herramientas de simulación y de reproducción de condiciones que son objeto de interés para los investigadores, formando un software que muestre un modelo real del fenómeno a estudio y brindando la posibilidad de intervenir y hacer modificaciones en dicho software (Cereto-Massagué *et al.*, 2015). Un estudio In silico sugiere que las estatinas podrían ser inhibidores eficientes de la Mpro del SARS-CoV-2, la principal proteasa en el arsenal enzimático del coronavirus que actúa en la maduración proteolítica del mismo, escindiendo secuencias de polipéptidos después de un residuo de glutamina y promete ser un blanco terapéutico (Onorato *et al.*, 2021).

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis son fundamentales para condensar la información científica y tomar decisiones clínicas basadas en la evidencia (Pal *et al.*, 2021), sintetizaron la evidencia médica actual, disponible en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science hasta el 18 de diciembre de 2020, sobre el impacto del uso de estatinas en pacientes con COVID-19. Se incluyeron 14 estudios observacionales con un total de 19.988 pacientes; de los cuales en 5 estudios que involucraron a 2.909 pacientes se evidenció una disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares (OR 0,51; IC del 95%: 0,41 a 0,63; $p < 0,005$). Los autores mencionan que pacientes con consumo de estatinas previo a la infección por SARS-CoV-2 obtuvieron mejores resultados clínicos. Vuorio *et al.*, (2021) en otra revisión temática, mencionan la capacidad de las estatinas en impactar a nivel trombogénico, limitando la expresión del factor tisular, disminuyendo la producción de trombina y modulando las reacciones procoagulantes.

El impacto de las estatinas en las enfermedades aterotrombóticas había sido evaluado en el estudio Jupiter (Glynn *et al.*, 2009); en pacientes a quienes les fue administrada rosuvastatina, tuvieron una disminución del 43% en la incidencia de trombosis venosa profunda (HR: 0.57, IC del 95%: 0.37–0.86); y, en relación con la COVID-19, la disminución en la carga de complicaciones cardiovasculares se da en relación a la temprana administración de las estatinas durante la hospitalización. En el estudio iraní Inspiration/ Inspiration-S, Lima Bikedeli *et al.*, (2020), demostraron que con la implementación de las estatinas mitigarían el efecto trombo-inflamatorio en la infección por SARS-CoV-2. Según el modelo proyectado, el impacto corresponde a una disminución del 25% del riesgo relativo de complicaciones utilizando estatinas en pacientes con COVID-19 que estén en la UCI; dicho estudio refiere un poder estadístico del 69% para determinar un impacto significativo en la aplicación de este grupo farmacológico. Adicional a esto, las estatinas tendrían como finalidad en esta combinación inhibir la proliferación del virus, con la consecuente disminución en los niveles de TNF- α , y de la IL-6, de acuerdo a lo descrito en el estudio de Sultana *et al.*, (2020), respecto a los nuevos propósitos para algunos medicamentos en relación con la COVID-19; adicionalmente mostró en un análisis superficial respecto al modelo de este estudio (que corresponde a la gran mayoría de los estudios clínicos presentados) que podría conllevar a sesgos, dado que pese a ser aleatorizado, no es doble ciego.

A nivel endotelial de las estatinas (Nägele *et al.*, 2020), favorecen en la homeostasis del sistema de coagulación y plaquetario, sin embargo, este impacto puede variar de acuerdo a la genética del paciente (Vuorio *et al.*, 2021), por lo que se requiere de mayores estudios farmacogenómicos que permitan determinar el alcance real del efecto de las estatinas en cada paciente. Si bien se ha determinado el impacto antiviral, antiinflamatorio e inmunomoduladores de las estatinas, se requiere determinar a través de estudios experimentales, observacionales y estudios clínicos con un mayor tiempo de seguimiento, una muestra poblacional más significativa, para determinar de forma más objetiva el impacto de dichos fármacos sobre los desenlaces en la COVID-19.

Conclusiones

La evidencia presentada en esta revisión exploratoria sugiere que las estatinas, dados sus efectos pleiotrópicos, podrían tener un beneficio en el manejo de la COVID-19, tanto en la progresión de la enfermedad como en la mortalidad por esta. La información disponible sin embargo no es suficiente para generar una recomendación que incluya las estatinas como parte del manejo estandarizado del paciente con COVID-19, por lo que se requieren mayores estudios clínicos aleatorizados, y los resultados de los actuales que permitan vislumbrar y soportar estos hallazgos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Agradecimiento

Ninguno

Referencias

- Arksey H, O'Malley L: Scoping studies: Towards a Methodological Framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005, 8:19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Barkas, F., Milionis, H., Anastasiou, G., & Liberopoulos, E. (2021). Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019?. *Medical hypotheses*, 146:110452. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110452>
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., Fareed, J., Caprini, J. A., Tafur, A. J., Burton, J. R., Francese, D. P., Wang, E. Y., Falanga, A., McLintock, C., Hunt, B., Spyropoulos, A. C., Barnes, G. D., Eikelboom, J. W., Weinberg, I., Schulman, S., Carrier, M., Piazza, G., Beckman, J. A., Steg, G., Stone, G. W., Rosenkranz, S., Goldhaber, S. Z., Parikh, S. A., Monreal, M., Krumholz, H. M., Konstantinides, S. V., Weitz, J. & Lip, G. YH. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bikdelia, B., Talasazd, A. H., Rashidie, F., Sharif-Kashanif, B., Farrokhpourh, M., Bakhshandehi, H., Sezavarj, H., Dabbaghk, A., Taghi Beigmohammadil, M., Payandemehrm, P., Yadollahzadehh, M., Riahi, T., Khalilin, H., Jamalkhanio, S., Rezaeifare, P., Abedinip, A., Lookzadehp, S., Shahmirzaeim, S., Tahamtane, O., Matine, S., Amini, A., Parhizgari, S. E., Jimenezq, D., Gupta, A., Madhavan, M.V., Parikh, S. A., Monrealu, M., Hadavandi, N., Hajjghasemid, A., Malekii, M., Saeed S., Bahram Mohebbii, Gregory Piazzaa, Ajay J. Kirtanec, t, Gregory Y.H. Lipv,w, Harlan M. Krumholz, S. Z., Goldhabera, A. & Sadeghipourz, P.(2020). Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thromb Res*, 96:113. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.027>
- Bonten MJM. (2015). Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia *ClinicalTrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02735707> (Acceso marzo 2021)
- Cariou, B., Goronflot, T., Rimbart, A., Boullu, S., Le May, C., Moulin, P., Pichelin, M., Potier, L., Smati, S., Sultan, A., Tramunt, B., Wargny, M., Gourdy, P., Hadjadj, S., & CORONADO investigators (2021). Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes & metabolism*, 47(2):101202. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.001>
- Cereto-Massagué, A., Ojeda, M. J., Valls, C., Mulero, M., Pujadas, G., & Garcia-Vallve, S. (2015). Tools for in silico target fishing. *Methods (San Diego, Calif.)*, 71:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.09.006>
- Collins, R., Reith, C., Emberson, J., Armitage, J., Baigent, C., Blackwell, L., Blumenthal, R., Danesh, J., Smith, G. D., DeMets, D., Evans, S., Law, M., MacMahon, S., Martin, S., Neal, B., Poulter, N., Preiss, D., Ridker, P., Roberts, I., Rodgers, A., Danesh, J., Smith, G. D., DeMets, D., Evans, E., MacMahon, S., Neal, B., Poulter, N., Preiss, D., Ridker, P., Roberts, I., Sandercock, P., Schulz, K., Sever, P., Simes, J., Smeeth, L., Wald, N., Yusuf, S. & Peto, R. (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet (London, England)*, 388(10059):2532–2561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
- Garnacho-Montero, J., Barrero-García, I., Gómez-Prieto, M. G., & Martín-Loeches, I. (2018). Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert review of anti-infective therapy*, 16(9):667–677. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1512403>
- Glynn, R.J., Danielson, E., Fonseca, F.A., Genest, J., Gotto, A.M., Jr., Kastelein, J.J., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A.J., MacFadyen, J.G., Nordestgaard, B.G., Shepherd, J., Willerson, J.T. & Ridker, P.M. (2009). Un ensayo aleatorio de rosuvastatina en la prevención del tromboembolismo venoso. *The New England Journal of Medicine*, 360 (18): 1851–1861. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900241>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R.,

- Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes research and clinical practice*, 162:108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- Ilyas, R., Wallis, R., Soilleux, E. J., Townsend, P., Zehnder, D., Tan, B. K., Sim, R. B., Lehnert, H., Randeve, H. S., & Mitchell, D. A. (2011). High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*, 216(1-2):126–131. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.06.002>
- Knapp S. (2013). Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology*, 59(2):99–104. <https://doi.org/10.1159/000345107>
- Laidler, M. R., Thomas, A., Baumbach, J., Kirley, P. D., Meek, J., Aragon, D., Morin, C., Ryan, P. A., Schaffner, W., Zansky, S. M., & Chaves, S. S. (2015). Statin treatment and mortality: propensity score-matched analyses of 2007-2008 and 2009-2010 laboratory-confirmed influenza hospitalizations. *Open forum infectious diseases*, 2(1):ofv028. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv028>
- Lee, K., Sewa, D.W. & Phua, G.C. (2020). Papel potencial de las estatinas en COVID-19. *Revista internacional de enfermedades infecciosas: IJID: publicación oficial de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas*, 96: 615–617. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.115>
- Lima Martínez, M. M., Contreras, M. A., Marín, W., & D'Marco, L. (2020). Statins in COVID-19: is there any foundation?. *Estatinas en COVID-19: ¿existe algún fundamento?. Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 32(6):278–281. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.06.003>
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S.D. & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):831-840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Marić, I., Oskotsky, T., Kostić, I., Le, B., Wong, R. J., Shaw, G. M., Sirota, M., & Stevenson, D. K. (2021). Decreased Mortality Rate Among COVID-19 Patients Prescribed Statins: Data From Electronic Health Records in the US. *Frontiers in medicine*, 8:639804. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639804>
- Mitacchione, G., Schiavone, M., Curnis, A., Arca, M., Antinori, S., Gasperetti, A., Mascioli, G., Severino, P., Sabato, F., Caracciolo, M. M., Arabia, G., D'Erasmus, L., Viecca, M., Mancone, M., Galli, M., & Forleo, G. B. (2021). Impact of prior statin use on clinical outcomes in COVID-19 patients: data from tertiary referral hospitals during COVID-19 pandemic in Italy. *Journal of clinical lipidology*, 15(1): 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.12.008>
- Nägele, M., Haubner, B., Tanner, F.C., Ruschitzka, F., Flammer, A.J. & Matthias, P.N. (2020). Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 314:58–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
- O'Brien, K.K., Colquhoun, H., Levac, D., Baxter, L., Tricco, A.C., Straus, S., Wickerson, L., Nayar, A., Moher, D. & O'Malley, L. (2016). Avanzando en la metodología del estudio de alcance: una encuesta y consulta en línea de percepciones sobre terminología, definición y pasos metodológicos. *Investigación de servicios de salud de BMC*, 16 :305. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1579-z>
- Onorato, D., Pucci, M., Carpena, G., Henry, B. M., Sanchis-Gomar, F., & Lippi, G. (2021). Protective Effects of Statins Administration in European and North American Patients Infected with COVID-19: A Meta-Analysis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 47(4): 392–399. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722307>
- Pal, R., Banerjee, M., Yadav, U., & Bhattacharjee, S. (2021). Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*, postgradmedj-2020-139172. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139172>
- Parihar, S. P., Guler, R., & Brombacher, F. (2019). Statins: a viable candidate for host-directed therapy against infectious diseases. *Nature reviews. Immunology*, 19(2):104–117. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0094-3>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., & Tao, Y. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 28;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

- Radenkovic, D., Chawla, S., Pirro, M., Sahebkar, A., & Banach, M. (2020). Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It?. *Journal of clinical medicine*, 9(6): 1909. <https://doi.org/10.3390/jcm9061909>
- Reiner, Ž., Hatampour, 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>
- Rodriguez-Nava, G., Trelles-Garcia, D. P., Yanez-Bello, M. A., Chung, C. W., Trelles-Garcia, V. P., & Friedman, H. J. (2020). Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: A retrospective cohort study. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03154-4>
- Saeed, O., Castagna, F., Agalliu, I., Xue, X., Patel, S. R., Rochlani, Y., Kataria, R., Vukelic, S., Sims, D. B., Alvarez, C., Rivas-Lasarte, M., Garcia, M. J., & Jorde, U. P. (2020). Statin Use and In-Hospital Mortality in Patients With Diabetes Mellitus and COVID-19. *Journal of the American Heart Association*, 9(24):, e018475. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018475>
- Sultana, J., Crisafulli, S., Gabbay, F., Lynn, E., Shakir, S., & Trifirò, G. (2020). Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. *Frontiers in pharmacology*, 11: 588654. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588654>
- Tricco, A.C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K.K., Colquhoun, H., & Levac, D. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 169:467. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Tuta-Quintero, E., Vega-Corredor, M. C., Perdomo-Rodríguez, L. S., & Pimentel, J. (2021). Colchicina, perspectivas de un viejo amigo para la reumatología en la COVID-19: una revisión exploratoria. *Revista Colombiana de Reumatología*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.02.002>
- Vuorio, A., & Kovanen, P. T. (2021). Statins as Adjuvant Therapy for COVID-19 to Calm the Stormy Immunothrombosis and Beyond. *Frontiers in pharmacology*, 11: 579548. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579548>
- Vuorio, A., Raal, F., Kaste, M. y Kovanen, PT (2021). Hipercolesterolemia familiar y COVID-19: un escenario de dos efectos para la disfunción endotelial susceptible de tratamiento. *Atherosclerosis*, 320: 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.021>
- World Health Organization. (2020). WHO Registry Network. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/> (Acceso marzo 2021)
- Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., Dai, J., Sun, Q., Zhao, F., Qu, J., & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *The Journal of infection*, 80(4): 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
- Zeiser R. (2018). Immune modulatory effects of statins. *Immunology*, 154(1), 69–75. <https://doi.org/10.1111/imm.12902>
- Zhang, X. J., Qin, J. J., Cheng, X., Shen, L., Zhao, Y. C., Yuan, Y., Lei, F., Chen, M. M., Yang, H., Bai, L., Song, X., Lin, L., Xia, M., Zhou, F., Zhou, J., She, Z. G., Zhu, L., Ma, X., Xu, Q., Ye, P. & Li, H. (2020 a). In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell metabolism*, 32(2): 176–187.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>
- Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., Xie, J., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>