



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original

## Impacto del tratamiento previo con estatinas sobre la supervivencia de los pacientes hospitalizados con COVID-19

Eduardo Barge-Caballero<sup>a,b,c,\*</sup>, Pedro J. Marcos-Rodríguez<sup>c,d</sup>, Nieves Domenech-García<sup>b,c</sup>, Germán Bou-Arévalo<sup>c,e</sup>, Javier Cid-Fernández<sup>c,f</sup>, Raquel Iglesias-Reinoso<sup>c</sup>, Paula López-Vázquez<sup>c</sup>, Javier Muñiz<sup>b,g</sup>, José M. Vázquez-Rodríguez<sup>a,b,c</sup> y María G. Crespo-Leiro<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, CHUAC, A Coruña, España

<sup>e</sup> Servicio de Microbiología, CHUAC, A Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Inmunología Clínica, CHUAC, A Coruña, España

<sup>g</sup> Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, A Coruña, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de enero de 2022

Aceptado el 22 de marzo de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Estatinas  
Supervivencia  
COVID-19  
SARS-CoV-2

### R E S U M E N

**Introducción:** El tratamiento con estatinas podría presentar un efecto pronóstico beneficioso en pacientes con COVID-19, dadas sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y estabilizadoras de la placa de ateroma. Nuestro propósito fue analizar esta hipótesis tomando como base el registro de COVID-19 de un hospital universitario español.

**Métodos:** Realizamos un estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes hospitalizados con COVID-19 diagnosticado mediante PCR entre marzo de 2020 y octubre de 2020 en un centro. Mediante regresión logística, diseñamos una puntuación de propensión para estimar la probabilidad de que un paciente recibiese tratamiento con estatinas antes del ingreso. Comparamos la supervivencia de los pacientes con y sin tratamiento con estatinas mediante la regresión de Cox ponderada por la inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento (IPT). La mediana de seguimiento fue de 406 días.

**Resultados:** Estudiamos 1.122 pacientes hospitalizados con COVID-19, cuya mediana de edad era de 71 años y de los cuales 488 (43,5%) eran mujeres. 451 (40,2%) pacientes recibían estatinas antes del ingreso. En el análisis de supervivencia ponderado por la IPT, el tratamiento previo con estatinas se asoció a una reducción significativa de la mortalidad (HR: 0,76; IC 95%: 0,59-0,97). El mayor beneficio del tratamiento previo con estatinas se observó en los subgrupos de pacientes con enfermedad arterial coronaria (HR: 0,32; IC 95%: 0,18-0,56) y enfermedad arterial extracardiaca (HR: 0,45; IC 95%: 0,28-0,73).

**Conclusiones:** Nuestro estudio mostró una asociación significativa entre el tratamiento previo con estatinas y una menor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. El beneficio pronóstico observado fue mayor en los pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria o extracardiaca previa.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Survival impact of previous statin therapy in patients hospitalized with COVID-19

### A B S T R A C T

**Introduction:** Statin therapy might have a beneficial prognostic effect in patients with COVID-19, given its immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties. Our purpose was to test this hypothesis by using the COVID-19 registry of a Spanish university hospital.

Keywords:

Statins  
Survival  
COVID-19  
SARS-CoV-2

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eduardo.barge.caballero@sergas.es](mailto:eduardo.barge.caballero@sergas.es) (E. Barge-Caballero).

**Methods:** We conducted a single-center, observational and retrospective study in which hospitalized patients with COVID-19 diagnosed by PCR between March 2020 and October 2020 were included. By means of logistic regression, we designed a propensity score to estimate the likelihood that a patient would receive statin treatment prior to admission. We compared the survival of COVID-19 patients with and without statin treatment by means of Cox regression with inverse probability of treatment weighting (IPTW). The median follow-up was 406 days.

**Results:** We studied 1122 hospitalized patients with COVID-19, whose median age was 71 years and of which 488 (43.5%) were women. 451 (40.2%) patients received statins before admission. In the IPTW survival analysis, prior statin treatment was associated with a significant reduction in mortality (HR: 0.76; 95% CI: 0.59-0.97). The greatest benefit of previous statin therapy was seen in subgroups of patients with coronary artery disease (HR: 0.32; 95% CI: 0.18-0.56) and extracardiac arterial disease (HR: 0.45; 95% CI: 0.28-0.73).

**Conclusions:** Our study showed a significant association between previous treatment with statins and lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. The observed prognostic benefit was greater in patients with previous coronary or extracardiac atherosclerotic disease.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus tipo 2 responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), conocida como COVID-19, constituye un reto de primera magnitud para el sistema sanitario. Pese a los avances realizados en su prevención y tratamiento, la COVID-19 continúa causando una significativa morbilidad. Existe, por tanto, la necesidad de buscar nuevas terapias que permitan mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Se ha propuesto que el tratamiento con estatinas podría conllevar un beneficio clínico significativo en pacientes con COVID-19<sup>1</sup>. La racionalidad de esta hipótesis de trabajo se fundamenta en sus conocidas propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidantes<sup>2</sup>. Se ha postulado que el tratamiento con estatinas podría limitar la descarga de citocinas y el daño pulmonar asociado a la enfermedad<sup>3</sup>; además, por su efecto estabilizador de la placa de ateroma<sup>4</sup>, también podría disminuir el significativo riesgo de complicaciones cardiovasculares que presentan estos pacientes<sup>5</sup>.

La información procedente de varios estudios observacionales y sus correspondientes metaanálisis sugiere que los pacientes con COVID-19 que reciben tratamiento previo con estatinas presentan un menor riesgo de mortalidad y complicaciones graves relacionadas con la enfermedad<sup>6-12</sup>. Otros autores, sin embargo, no han podido confirmar este supuesto beneficio clínico<sup>13</sup>. Cabe destacar que entre los estudios publicados existe una significativa heterogeneidad, lo que limita la validez de los análisis conjuntos para extraer conclusiones fiables. La gran mayoría de los estudios, además, se han centrado únicamente en la evolución clínica durante la fase hospitalaria, y existen pocos datos relativos al posible impacto del tratamiento con estatinas en el pronóstico a más largo plazo.

En vista de que existe información previa que apunta a un posible beneficio del tratamiento con estatinas en pacientes con COVID-19 y, a su vez, en vista de que aún existen lagunas de conocimiento con relación a esta hipótesis de trabajo, nos propusimos profundizar en el mismo, utilizando como base la información contenida en un registro clínico de pacientes con COVID-19 de un centro hospitalario universitario español de tercer nivel.

## Métodos

### Descripción del estudio

La información presentada en este manuscrito se obtuvo mediante una descarga anonimizada desde la base de datos del registro clínico pacientes con COVID-19 del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), perteneciente al Servicio

Galego de Saúde (SERGAS). Se trata de un registro observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de COVID-19 mediante alguno de los métodos microbiológicos validados (PCR, serología, test rápido antigénico) en nuestra área sanitaria desde marzo de 2020 en adelante. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad Autónoma de Galicia y la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes, por escrito o verbalmente, para su inclusión en el mismo.

Para el estudio que presentamos en este manuscrito, consideramos únicamente los pacientes con edad  $\geq 18$  años que fueron hospitalizados con un diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante PCR para SARS-CoV-2 en una muestra biológica del tracto respiratorio entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de octubre de 2020.

### Objetivos del estudio

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar un posible efecto positivo del tratamiento previo con estatinas sobre la supervivencia de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Adicionalmente, nos propusimos evaluar el potencial impacto del mantenimiento o la suspensión del tratamiento previo con estatinas sobre la supervivencia de los pacientes hospitalizados por COVID-19, así como explorar el potencial beneficio pronóstico del tratamiento con estatinas en diferentes subgrupos clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19.

### Tratamiento con estatinas

La variable independiente principal de este estudio fue el tratamiento con estatinas previo a la hospitalización con COVID-19. Se consideró cualquier estatina de entre las comercializadas en nuestro país. Se definió tratamiento con estatinas de alta potencia a las pautas iguales o superiores a 40 mg diarios de atorvastatina o 20 mg diarios de rosuvastatina<sup>14</sup>. Los pacientes que no recibían estatinas con anterioridad a la hospitalización se consideraron el grupo control, independientemente de si se inició o no una estatina durante el ingreso.

### Variables de desenlace

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos hasta la fecha de su fallecimiento o, en su defecto, hasta octubre de 2021. La mortalidad por cualquier causa fue la variable de desenlace principal.

Además de la mortalidad, se analizó también la incidencia de desenlaces clínicos adversos durante la fase hospitalaria, tales como distrés respiratorio agudo, necesidad de ventilación mecánica (invasiva y/o no invasiva), necesidad de ingreso en unidades de cuidados críticos, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca aguda, daño renal agudo, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

### Análisis estadístico

En este manuscrito, las variables categóricas se presentan como número de pacientes y proporciones, mientras que las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE).

En algunas variables de laboratorio existe un número relevante de valores perdidos, que se especifican en las tablas correspondientes. En este trabajo no se ha aplicado ningún método de imputación de valores perdidos, por lo que los datos que se presentan corresponden al subgrupo de pacientes con valores conocidos.

Mediante análisis de regresión logística multivariante, construimos una puntuación de propensión que nos permitió estimar la probabilidad de que un paciente recibiese tratamiento con estatinas con anterioridad a la hospitalización con diagnóstico de COVID-19 en función de sus características clínicas basales. El modelo incluyó 14 variables clínicas —categorías de edad, sexo, historia de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial coronaria, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasia—, 5 variables relativas a prescripciones previas al ingreso —antiagregantes, anticoagulantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina 2— y una variable de interacción —sexo \* prescripción de betabloqueantes—. La inclusión de variables en el modelo de propensión se basó fundamentalmente en un criterio clínico y bibliográfico, buscando seleccionar aquellas características clínicas relevantes que pudiesen condicionar la probabilidad de que un paciente recibiese estatinas con anterioridad al ingreso hospitalario. La selección de la variable de interacción sexo \* prescripción de betabloqueantes se basó en un criterio estadístico, ya que se constató que su inclusión en el modelo mejoraba el balance entre los grupos.

La decisión de incorporar la edad como una variable categorizada y no como una variable continua se tomó tras constatar que esta no cumplía la asunción de linealidad necesaria para su inclusión en el modelo de regresión logística, motivado por la baja frecuencia de prescripción de estos fármacos en los segmentos de edad más extremos de la población. Las variables relativas a medidas terapéuticas adicionales adoptadas durante el ingreso —p.ej., prescripción de corticosteroides i.v., ingreso en críticos— no se tuvieron en cuenta para la estimación de la puntuación de propensión, dado que reflejaban decisiones clínicas tomadas en un momento temporal posterior a la prescripción de estatinas. Por una razón similar, no se incluyeron variables analíticas en el modelo, ya que estas fueron determinadas en el momento de la hospitalización y, por tanto, posteriormente a la exposición al grupo farmacológico en estudio.

La posible influencia de la exposición a estatinas previa a la hospitalización sobre el riesgo de muerte de los pacientes se estudió mediante un análisis de regresión de Cox ponderado por la inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento (IPT)<sup>15</sup>. Para ello, atribuimos un peso específico a cada caso que se determinó en base a su puntuación de propensión para recibir estatinas. Así, para los pacientes que efectivamente recibieron tratamiento con estatinas, el peso individual de cada caso se calculó como «1 / puntuación de propensión», mientras que en el grupo control el peso individual de cada caso se calculó como «1 / (1 – puntuación de propensión)».

Para evitar un incremento desproporcionado del tamaño muestral, los pesos individuales de cada caso se estabilizaron, multiplicando su valor por la probabilidad marginal de recibir el tratamiento<sup>16</sup>.

El balance de las características basales entre el grupo de tratamiento con estatinas y el grupo control se evaluó teniendo en cuenta la diferencia estandarizada de las medias (DEM). De acuerdo a la regla de Austin<sup>17</sup>, y teniendo en cuenta el tamaño muestral del estudio, se consideró que las variables con una DEM < 0,10 estaban bien balanceadas entre los dos grupos a estudio.

Para reforzar la consistencia del resultado principal del análisis de supervivencia ponderado por la IPT, planteamos dos análisis de sensibilidad con sendos modelos multivariantes de ajuste en el que se incluyeron la edad como variable continua (modelo 1) y las variables relativas a medidas terapéuticas adoptadas durante el ingreso que quedaron desbalanceadas entre los grupos —empleo de tocilizumab, empleo de remdesivir, empleo de lopinavir-ritonavir, empleo de hidroxicloquina, ingreso en unidad de críticos, empleo de ventilación mecánica invasiva— (modelo 2).

Las curvas de supervivencia, tanto sin ponderación como ponderadas por la IPT, de los pacientes con o sin tratamiento previo con estatinas se construyeron con el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de rangos logarítmicos.

Por último, realizamos un análisis exploratorio del efecto del tratamiento previo con estatinas en varios subgrupos de pacientes hospitalizados con COVID-19 de especial relevancia clínica, en función de la edad (<70 años vs. 12  $\geq$  70 años) y sexo, así como de la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus o historia previa de enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial extracardiaca, mediante la introducción en el modelo estadístico de los correspondientes términos de interacción.

La significación estadística para los contrastes de hipótesis se definió como un valor  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con SPSS 25 y Stata 14.

## Resultados

### Pacientes

La población del presente estudio incluyó a 1.122 pacientes con edad  $\geq$  18 años que fueron hospitalizados con COVID-19 en nuestro centro entre marzo de 2020 y octubre de 2020. El proceso de selección de pacientes para el trabajo se detalla en la [figura 1](#).

De los 1.122 pacientes estudiados, 451 (40,2%) recibían tratamiento con estatinas antes del ingreso. Concretamente, 243 (21,7%) pacientes recibían atorvastatina, 113 (10,1%) simvastatina, 36 (3,2%) pravastatina, 33 (2,9%) rosuvastatina, 18 (1,6%) pitavastatina, 6 (0,5%) fluvastatina y 1 (0,1%) lovastatina. En total, 241 (21,5%) pacientes recibían tratamiento con estatinas de alta potencia y 205 (18,3%) recibían tratamiento con estatinas de potencia baja o media. En 1 (0,1%) paciente no se registró el tipo de estatina prescrito y en 5 (0,4%) pacientes no se registró la dosis.

El tratamiento previo con estatinas se mantuvo durante la hospitalización por COVID-19 en 182 (40,4%) pacientes, mientras que se suspendió en 269 (59,6%). Además, durante el ingreso se inició tratamiento con estatinas en 17 (2,5%) de los pacientes que previamente no las recibían.

En la [tabla 1](#) se presentan las características basales de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en nuestro estudio, en virtud de la presencia o no de tratamiento previo con estatinas. Puede observarse que existían numerosas variables clínicas basales con un desbalance significativo entre ambos grupos de pacientes, detectado mediante el criterio definido de una DSM > 0,10. Así, los pacientes tratados con estatinas eran más frecuentemente varones, presentaban una edad media más avanzada y una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, como

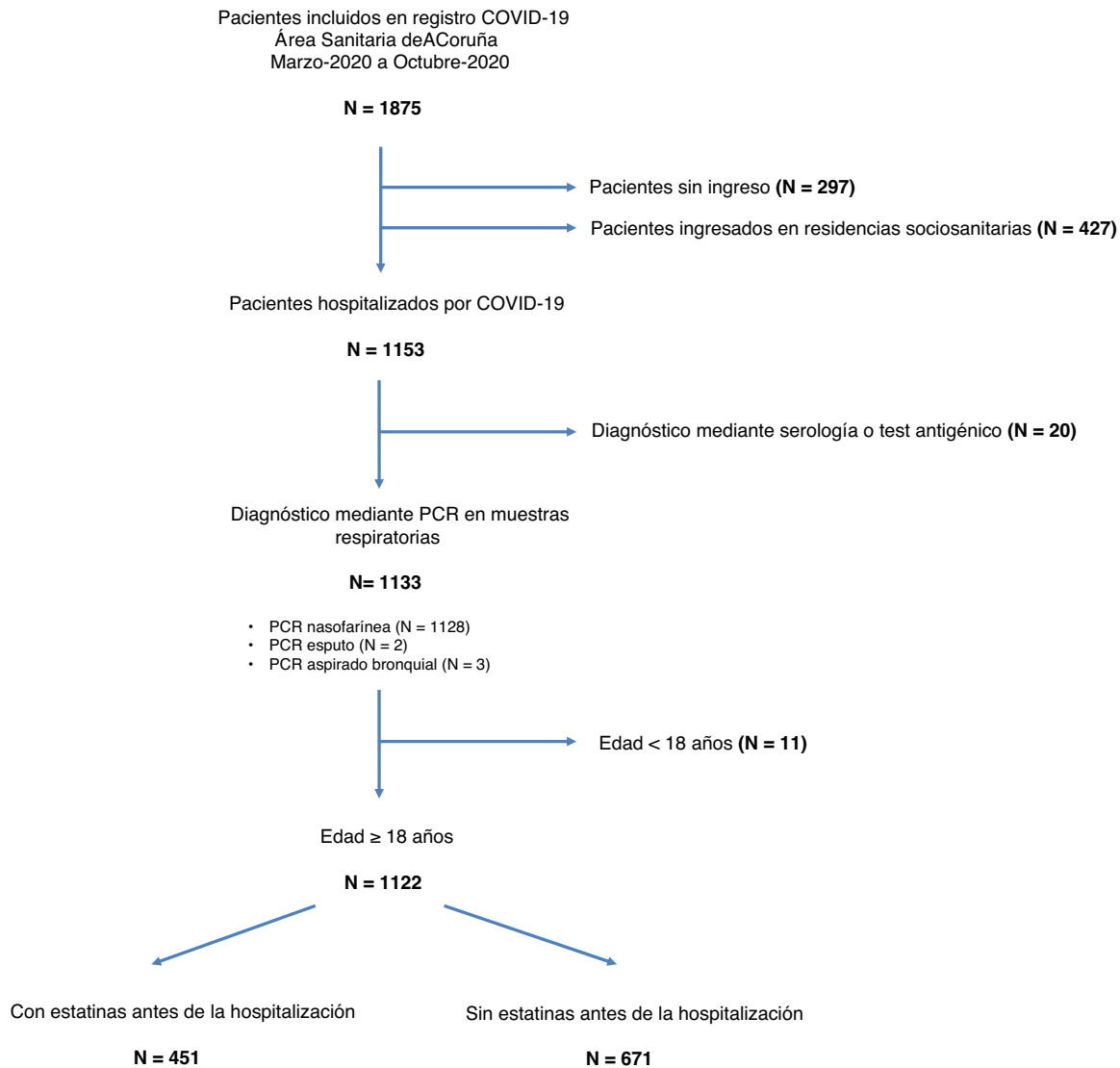


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

enfermedad aterosclerótica coronaria, cerebrovascular o periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neoplasias.

En la [tabla 2](#) se presentan las características clínicas basales de los pacientes con y sin exposición previa a estatinas tras la ponderación de la muestra por la IPT con pesos individuales estabilizados. En este análisis, la gran mayoría de las variables clínicas relevantes presentaban un valor absoluto  $|DEM| < 0,10$ , esto es, un buen balance entre los dos grupos a estudio. La única variable clínica basal que mostró un desbalance significativo entre los grupos a estudio fue la edad analizada como una variable continua [ver explicación previa en el apartado de Metodología]; sin embargo, sí se alcanzó una distribución balanceada de los pacientes de acuerdo con las categorías etarias definidas.

En el apartado [Material adicional](#) se presenta la distribución de las puntuaciones de propensión en los pacientes del estudio, tanto en la población no ponderada como en la población ponderada por la IPT.

### Supervivencia

La mediana del periodo de seguimiento de los pacientes fue de 406 días (rango intercuartílico 338 a 548 días). Durante el mismo,

se registraron 130 (27,8%) muertes en el grupo de pacientes con prescripción de estatinas previa al ingreso y 131 (20%) muertes en el grupo control.

La [figura 1](#) muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier sin ponderación en ambos grupos. El análisis de regresión de Cox sin ponderación mostró un incremento significativo del riesgo de muerte entre los pacientes que recibían tratamiento con estatinas previo a la hospitalización (*hazard ratio* [HR]: 1,50; IC 95%: 1,18-1,91).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier ponderadas por la IPT se muestran en la [figura 2](#), panel A). En el análisis de regresión de Cox ponderado por la IPT, el tratamiento con estatinas previo al ingreso se asoció a una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento (HR: 0,76; IC 95%: 0,59-0,97).

El efecto protector del tratamiento previo con estatinas se mantuvo cuando los resultados de la regresión de Cox ponderada por la IPT se ajustaron adicionalmente mediante un primer modelo multivariante que incluyó la edad (HR: 0,75; IC 95%: 0,59-0,96) y mediante un segundo modelo multivariante en el que, además de la edad, también se incluyeron variables relativas a medidas terapéuticas adoptadas durante la hospitalización que presentaban un desbalance significativo entre los dos grupos a estudio —empleo de

**Tabla 1**  
Características clínicas de 1.122 pacientes hospitalizados con COVID-19, en base a si recibían o no tratamiento previo con estatinas

	Muestra no ponderada			Muestra ponderada por la IPT		
	Sin estatinas (n = 671)	Con estatinas (n = 451)	DEM <sup>a</sup>	Sin estatinas	Con estatinas	DEM <sup>a</sup>
<b>Historia clínica previa</b>						
Edad (años), media ± DE	63,6 ± 18,9	74,7 ± 10,4	<b>+0,730</b>	68,6 ± 17,7	70,5 ± 12,7	<b>+0,127</b>
Grupos de edad, n (%)			<b>+0,668</b>			<b>+0,017</b>
18 a 59 años	274 (40,8%)	39 (8,6%)		185 (27,1%)	111 (25,3%)	
60 a 69 años	122 (18,2%)	122 (27,3%)		98 (14,6%)	91 (20,8%)	
70 a 79 años	127 (18,9%)	164 (36,4%)		175 (25,7%)	118 (26,9%)	
80 años ó más	148 (22,1%)	150 (33,3%)		188 (27,6%)	118 (26,9%)	
Mujer, n (%)	309 (46,1%)	179 (39,7%)	<b>-0,129</b>	219 (32,6%)	280 (62,1%)	<b>-0,033</b>
Hipertensión arterial	243 (36,2%)	308 (68,3%)	<b>+0,678</b>	337 (50,1%)	231 (52,6%)	<b>+0,063</b>
Diabetes mellitus	81 (12,1%)	155 (34,4%)	<b>+0,547</b>	139 (20,4%)	97 (22,1%)	<b>+0,043</b>
Historia de tabaquismo	179 (26,7%)	173 (38,4%)	<b>+0,251</b>	222 (32,6%)	145 (33%)	<b>+0,009</b>
Enfermedad arterial coronaria	23 (3,4%)	80 (17,7%)	<b>+0,478</b>	62 (9,1%)	40 (9,1%)	<b>-0,003</b>
Insuficiencia cardiaca	56 (8,3%)	91 (20,2%)	<b>+0,343</b>	88 (12,9%)	58 (13,2%)	<b>+0,011</b>
Fibrilación auricular	63 (9,4%)	75 (16,6%)	<b>+0,216</b>	79 (11,6%)	54 (12,3%)	<b>+0,023</b>
Enfermedad cerebrovascular	42 (6,3%)	58 (12,9%)	<b>+0,226</b>	59 (8,7%)	41 (9,3%)	<b>+0,022</b>
Arteriopatía periférica	26 (3,9%)	43 (9,5%)	<b>+0,228</b>	48 (7,1%)	28 (6,4%)	<b>-0,029</b>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	39 (5,8%)	42 (9,3%)	<b>+0,133</b>	53 (7,8%)	32 (7,3%)	<b>-0,018</b>
Asma bronquial	54 (8%)	35 (7,8%)	<b>-0,011</b>	49 (7,2%)	29 (6,6%)	<b>-0,022</b>
Enfermedad renal crónica	55 (8,2%)	91 (20,2%)	<b>+0,348</b>	96 (14,1%)	59 (13,4%)	<b>-0,015</b>
Hepatopatía crónica	23 (3,4%)	21 (4,7%)	<b>+0,068</b>	33 (4,8%)	16 (3,7%)	<b>-0,054</b>
Neoplasia	116 (17,3%)	102 (22,6%)	<b>+0,134</b>	136 (20%)	92 (21%)	<b>+0,027</b>
<b>Otros fármacos</b>						
Betabloqueantes	52 (8%)	120 (27%)	<b>+0,516</b>	118 (17,3%)	70 (15,9%)	<b>-0,040</b>
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	78 (12%)	85 (19%)	<b>+0,202</b>	89 (13,1%)	68 (15,5%)	<b>+0,070</b>
Antagonistas del receptor de angiotensina 2	103 (15%)	153 (34%)	<b>+0,436</b>	160 (23,5%)	103 (23,5%)	<b>-0,001</b>
Antiagregantes	56 (8%)	151 (34%)	<b>+0,649</b>	134 (19,7%)	84 (19,1%)	<b>-0,015</b>
Anticoagulantes	57 (9%)	73 (16%)	<b>+0,235</b>	73 (10,7%)	51 (11,6%)	<b>+0,028</b>

DE: desviación estándar; DEM: desviación estandarizada de las medias; IPT: inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento.

<sup>a</sup> Un valor positivo de DEM indica que la media de la variable es mayor en el grupo tratado con estatinas que en el grupo control, mientras que un valor negativo de DEM indica que la media de la variable es mayor en el grupo control que en el grupo tratado con estatinas. Los valores absolutos |DEM| > 0,10, marcados en **negrita**, identifican variables que presentan un desbalance significativo entre los dos grupos a estudio.

tocilizumab, empleo de remdesivir, empleo de lopinavir-ritonavir, empleo de hidroxiclороquina, ingreso en unidad de críticos, empleo de ventilación mecánica invasiva— (HR: 0,76; IC 95%: 0,59-0,97).

El efecto protector del tratamiento con estatinas se observó fundamentalmente en los pacientes en los que el fármaco se mantuvo durante el ingreso (HR: 0,64; IC 95%: 0,43-0,94); sin embargo, la asociación entre la exposición previa a estatinas y una menor mortalidad no alcanzó la significación estadística en el subgrupo de pacientes en los que el fármaco se suspendió en el momento de la hospitalización (HR: 0,80; IC 95%: 0,61-1,06). La [tabla suplementaria S1](#) muestra las características clínicas basales de ambos subgrupos de pacientes.

La asociación entre tratamiento previo con estatinas y un menor riesgo de muerte se obtuvo a expensas del subgrupo de pacientes tratados con estatinas de potencia baja o moderada (HR: 0,63; IC 95%: 0,45-0,88); sin embargo, no observamos una asociación significativa entre el tratamiento previo con estatinas de alta potencia y el riesgo de muerte por cualquier causa (HR: 0,88; IC 95%: 0,65-1,18).

#### Análisis por subgrupos

En la [figura 2](#), panel B, se presenta la asociación estadística observada entre la exposición previa a estatinas y el riesgo de muerte por cualquier causa en diferentes subgrupos de pacientes hospitalizados con COVID-19, estimada mediante análisis de regresión de Cox ponderado por la IPT.

Se detectó una interacción estadísticamente significativa entre la existencia de enfermedad aterosclerótica, tanto coronaria (p=0,002) como extracardiaca —cerebrovascular o periférica— (p=0,012), y la asociación observada entre tratamiento con

estatinas y supervivencia. El tratamiento previo con estatinas se asoció a una marcada reducción del riesgo de muerte en los subgrupos de pacientes con enfermedad arterial coronaria (HR: 0,32; IC 95%: 0,18-0,56) y con enfermedad arterial extracardiaca (HR: 0,45; IC 95%: 0,28-0,73).

No observamos una interacción significativa entre la exposición a estatinas y la supervivencia de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en base a la edad, al sexo o a la presencia o ausencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus ([fig. 3](#)).

#### Otros desenlaces clínicos adversos durante la hospitalización

En la [tabla 3](#) se detalla la incidencia acumulada de diferentes desenlaces clínicos adversos registrados durante la fase hospitalaria en función de la presencia o ausencia de tratamiento previo con estatinas.

En el análisis univariante sin ponderación, los pacientes tratados con estatinas presentaron una mayor incidencia acumulada de diferentes desenlaces clínicos adversos, incluyendo distrés respiratorio agudo, insuficiencia cardiaca aguda y daño renal agudo. Sin embargo, tras la ponderación del análisis por la IPT, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a los principales desenlaces clínicos adversos analizados.

#### Discusión

El presente estudio observacional, basado en una cohorte de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en un hospital universitario español, sugiere que el tratamiento previo con estatinas se asocia a una disminución del riesgo de muerte por cualquier causa en esta población. De acuerdo a nuestros resultados, el

**Tabla 2**  
Situación clínica de los pacientes con COVID-19 y medidas terapéuticas implementadas durante el ingreso

	Muestra no ponderada			Muestra ponderada por la IPT		
	Sin estatinas (n = 671)	Con estatinas (n = 451)	DEM <sup>a</sup>	Sin estatinas (n = 681)	Con estatinas (n = 439)	DEM <sup>a</sup>
<b>Situación clínica al ingreso<sup>b</sup></b>						
Presión arterial sistólica (mmHg), media ± DE	129,4 ± 21,9	133,1 ± 22,8	<b>+0,166</b>	129 ± 21,8	133 ± 21,9	<b>+0,186</b>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	71,9 ± 27,1	67,7 ± 19,1	<b>-0,182</b>	72,1 ± 26,2	69,5 ± 21	<b>-0,108</b>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,8 ± 7	36 ± 7,2	+0,027	35,9 ± 7,4	35,8 ± 6,6	-0,014
pH	7,45 ± 0,10	7,44 ± 0,06	-0,099	7,45 ± 0,06	7,45 ± 0,05	-0,051
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	281 ± 126,1	260 ± 102,5	<b>-0,183</b>	277,3 ± 117,6	272,4 ± 100,6	-0,045
<b>Laboratorio al ingreso<sup>b</sup></b>						
Plaquetas (×10 <sup>9</sup> /l)	214,9 ± 107	202,3 ± 85,3	<b>-0,131</b>	207,4 ± 99,7	201,3 ± 83,3	-0,067
Leucocitos (×10 <sup>9</sup> /l)	7,1 ± 4,2	7,5 ± 6,3	+0,068	7,2 ± 4,2	7,2 ± 6	-0,002
Linfocitos (×10 <sup>9</sup> /l)	1,14 ± 0,79	1,18 ± 2,88	+0,018	1,1 ± 0,8	1,2 ± 2,7	+0,054
Neutrófilos (×10 <sup>9</sup> /l)	5,5 ± 3,7	5,9 ± 3,8	+0,083	5,7 ± 3,6	5,8 ± 3,8	+0,030
Hemoglobina (g/dl)	13,3 ± 1,9	13,1 ± 2,0	<b>-0,132</b>	13,2 ± 2,0	13,3 ± 1,9	+0,096
Creatinina (mg/dl)	0,99 ± 0,54	1,26 ± 1,09	<b>+0,309</b>	1,11 ± 0,71	1,11 ± 0,87	-0,008
GOT (UI/l)	44,0 ± 40,2	47,2 ± 40,8	+0,079	44,6 ± 40	47,2 ± 38,2	+0,067
GPT (UI/l)	46,6 ± 50,0	41,9 ± 34,4	<b>-0,111</b>	44,3 ± 47,5	43,8 ± 32,6	-0,014
VSG (mm)	49,0 ± 27,3	54,7 ± 28,3	<b>+0,204</b>	50,7 ± 29,2	51,1 ± 28,3	+0,012
Proteína C reactiva (mg/l)	7,9 ± 7,2	8,1 ± 6,8	+0,038	8,0 ± 6,9	8,0 ± 6,9	+0,007
Ferritina (ng/ml)	623,2 ± 702,7	675,7 ± 749,0	+0,072	603,4 ± 658,1	694,5 ± 717	<b>+0,132</b>
Dímeros D	1.382,4 ± 2.815,7	2.015,8 ± 7.921,3	<b>+0,107</b>	1.758,6 ± 3.069	1.627,2 ± 7.280,8	-0,023
Interleucina 6	34,8 ± 79,1	33,2 ± 56,2	-0,023	38,8 ± 77	29 ± 43,7	<b>-0,156</b>
<b>Medidas terapéuticas durante el ingreso</b>						
Lopinavir-ritonavir, n (%)	275 (41%)	193 (42,8%)	+0,037	274 (40,2%)	213 (48,5%)	<b>+0,167</b>
Hidroxicloroquina	307 (45,8%)	227 (50,3%)	+0,092	322 (47,2%)	239 (54,4%)	<b>+0,144</b>
Tocilizumab	59 (8,8%)	63 (14%)	<b>+0,163</b>	59 (8,7%)	71 (16,2%)	<b>+0,228</b>
Remdesivir	65 (9,7%)	31 (6,9%)	<b>-0,102</b>	61 (9%)	27 (6,2%)	<b>-0,109</b>
Heparina de bajo peso molecular	609 (90,8%)	410 (90,9%)	+0,005	625 (91,8%)	404 (92%)	+0,013
Corticosteroides i.v.	353 (52,6%)	258 (57,2%)	+0,092	367 (53,9%)	238 (54,2%)	+0,005
Ingreso en unidad de críticos	64 (9,5%)	62 (13,7%)	+0,131	66 (9,7%)	61 (13,9%)	<b>+0,130</b>
Ventilación mecánica no invasiva	80 (11,9%)	50 (11,1%)	-0,026	85 (12,5%)	47 (10,7%)	-0,053
Ventilación mecánica invasiva	51 (7,6%)	49 (10,9%)	<b>+0,113</b>	48 (7%)	49 (11,2%)	<b>+0,146</b>

DE: desviación estándar; DEM: diferencia estandarizada de medias; GOT: glutamato-oxalato-transaminasa; GPT: glutamato-piruvato-transaminasa; IPT: inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento; VSG: velocidad de sedimentación globular.

<sup>a</sup> Un valor positivo de DEM indica que la media de la variable es mayor en el grupo tratado con estatinas que en el grupo control, mientras que un valor negativo de DEM indica que la media de la variable es mayor en el grupo control que en el grupo tratado con estatinas. Los valores absolutos |DEM| > 0,10, marcados en **negrita**, identifican variables que presentan un desbalance significativo entre los dos grupos a estudio.

<sup>b</sup> Valores perdidos: presión arterial sistólica (n = 779), PaO<sub>2</sub> (n = 287), PaCO<sub>2</sub> (n = 289), pH (n = 292), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (n = 718), plaquetas (n = 15), leucocitos (n = 15), linfocitos (n = 15), neutrófilos (n = 15), hemoglobina (n = 14), creatinina (n = 27), GOT (n = 50), GPT (n = 96), VSG (n = 744), proteína C reactiva (n = 368), ferritina (n = 615), dímeros D (n = 466), interleucina 6 (n = 343).

**Tabla 3**  
Eventos clínicos adversos durante el ingreso hospitalario por COVID-19 en pacientes con tratamiento previo con estatinas y en pacientes del grupo control, tanto en el análisis no ponderado como en el IPT

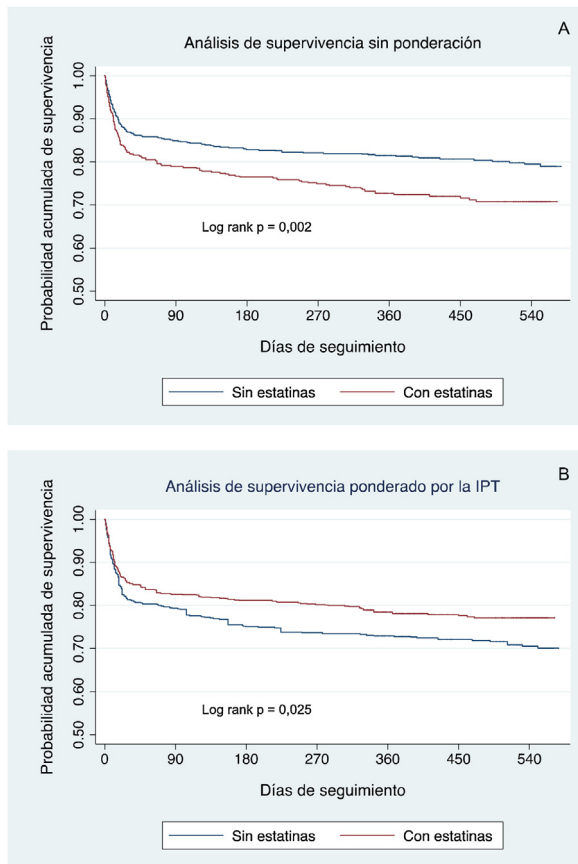
	Muestra no ponderada			Muestra ponderada por la IPT		
	Sin estatinas (n = 671)	Con estatinas (n = 451)	OR (IC 95%)	Sin estatinas (n = 681)	Con estatinas (n = 439)	OR (IC 95%)
Distrés respiratorio agudo	152 (22,7%)	134 (29,7%)	<b>1,44 (1,10-1,89)</b>	163 (23,9%)	119 (27,1%)	1,18 (0,90-1,55)
Infarto agudo de miocardio	2 (0,3%)	2 (0,4%)	1,49 (0,21-10,6)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	1,03 (0,81-13,24)
Insuficiencia cardiaca aguda	13 (1,9%)	19 (4,2%)	<b>2,23 (1,09-4,05)</b>	14 (2,1%)	14 (3,2%)	1,47 (0,69-3,10)
Accidente cerebrovascular	4 (0,6%)	7 (1,6%)	2,63 (0,77-9,03)	4 (0,6%)	4 (0,9%)	1,53 (0,37-6,35)
Tromboembolismo pulmonar	25 (3,7%)	21 (4,7%)	1,26 (0,70-2,28)	34 (5%)	23 (5,2%)	1,04 (0,60-1,79)
Trombosis venosa profunda	6 (0,9%)	7 (1,6%)	1,75 (0,28-5,73)	10 (1,5%)	11 (2,5%)	1,76 (0,74-4,20)
Daño renal agudo	69 (10,3%)	83 (18,4%)	<b>1,97 (1,39-2,78)</b>	94 (13,8%)	62 (14,1%)	1,02 (0,72-1,44)

IPT: inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento; OR: odds ratio.  
En **negrita**, resultados estadísticamente significativos.

beneficio del tratamiento con estatinas sería mayor en pacientes en los que el fármaco se mantuvo durante la hospitalización y en pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad aterosclerótica coronaria o extracardiaca —cerebrovascular o periférica—.

En primer lugar, nos gustaría destacar las notables diferencias en cuanto a las características clínicas basales que presentaban los pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibían tratamiento previo con estatinas en relación a aquellos que no recibían estos fármacos, hecho que ha sido una constante en otros estudios publicados con anterioridad<sup>18-20</sup>. En el grupo tratado con estatinas se

incluyeron pacientes de mayor edad, preferentemente varones y con una mayor prevalencia de comorbilidades en las esferas cardiovascular, renal, broncopulmonar y neoplásica. No es de extrañar, por tanto, que en el análisis de supervivencia sin ponderación el grupo tratado presentase una mortalidad significativamente mayor que el grupo control. Fue precisamente la gran cantidad de variables clínicas basales que presentaban un desbalance significativo entre ambos grupos a estudio el motivo por el que optamos por utilizar el método de ponderación por la IPT para el ajuste estadístico de los resultados, ya que, como es sabido, esta técnica es apropiada



**Figura 2.** Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier en pacientes hospitalizados con COVID-19, en función de la presencia o ausencia de prescripción de estatinas anterior al ingreso. A) Análisis de supervivencia no ponderado. B) Análisis de supervivencia ponderado por la inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento (IPT).

para controlar de forma simultánea el posible efecto confusor de múltiples covariables en estudios de tamaño muestral intermedio que proporcionan un poder estadístico limitado para el empleo de otros métodos de ajuste, como el ajuste por puntuación de propensión o la regresión multivariable simple<sup>15</sup>. En nuestro estudio, el empleo del método de IPT con pesos estabilizados<sup>17</sup> permitió alcanzar un adecuado balance de las variables clínicas basales consideradas como posibles factores de confusión, con la excepción de un discreto desbalance de la edad. Tal y como se ha expuesto, los modelos de análisis de supervivencia ponderada por la IPT, con o sin ajuste adicional por la edad o por el empleo de otros tratamientos concomitantes, mostraron un efecto protector estadísticamente significativo y clínicamente relevante del tratamiento con estatinas en los pacientes hospitalizados con COVID-19, con una reducción del riesgo de muerte de aproximadamente un 25% a lo largo de un seguimiento algo superior a 1 año tras el diagnóstico de la infección.

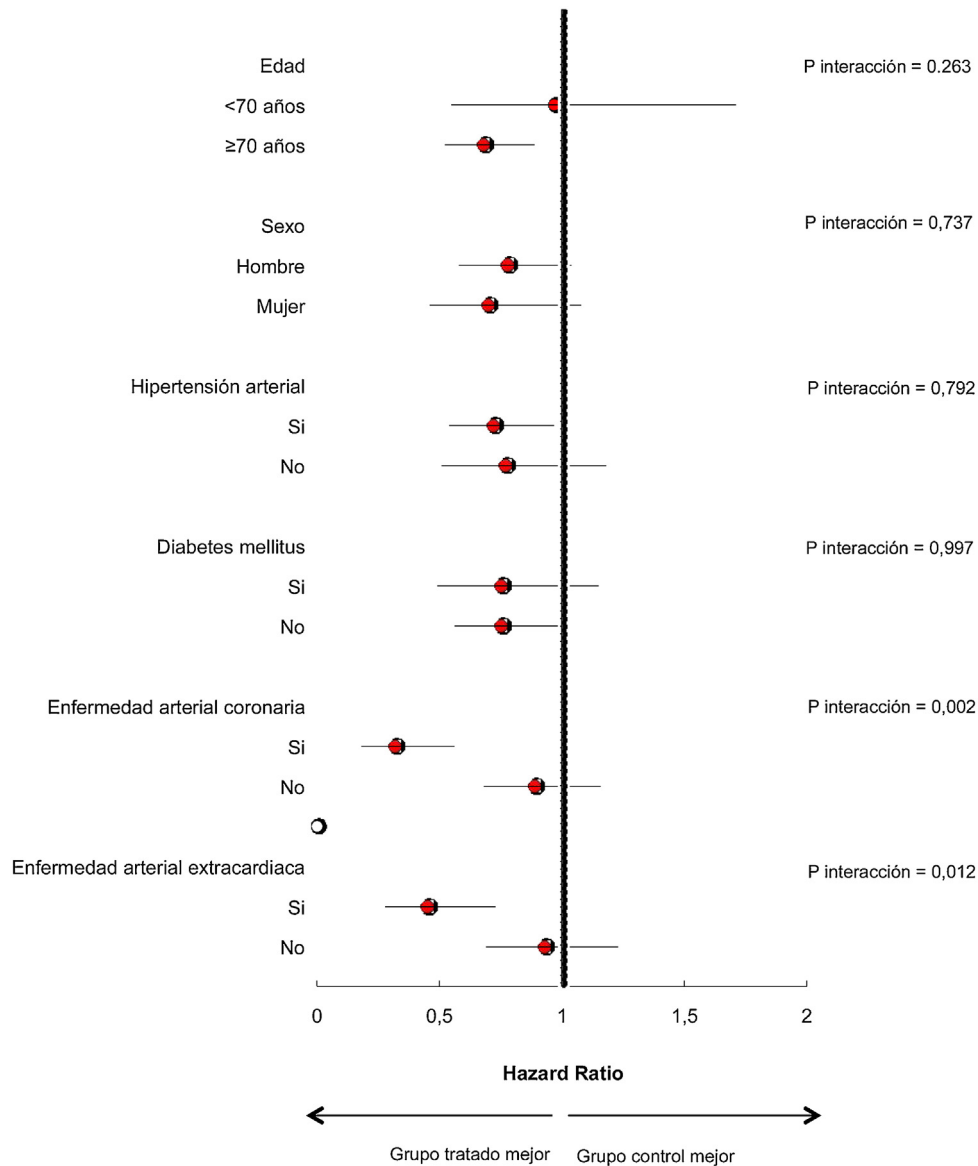
Hasta la fecha, se han publicado más de 40 estudios observacionales y varios metaanálisis que han intentado discernir si el tratamiento con estatinas puede tener un efecto pronóstico positivo en pacientes con COVID-19<sup>6,18–21</sup>. Los metaanálisis publicados presentan una significativa heterogeneidad en cuanto al tipo de estudios y de pacientes que se incluyeron y a su metodología; cabe destacar, además, que la validez de alguno de ellos<sup>13</sup> se ha cuestionado abiertamente<sup>22</sup>. El reciente metaanálisis actualizado de Vahedian-Azimi et al.<sup>9</sup> es, probablemente, el más completo de los publicados hasta la fecha, ya que incluyó datos de 47 estudios observacionales con una muestra agregada total superior a los 3 millones de pacientes —si bien más del 90% de los casos procedían de un único gran estudio poblacional británico de pacientes con

COVID-19 y diabetes mellitus<sup>23</sup>—. En este metaanálisis<sup>9</sup>, los autores no observaron una asociación general entre el empleo de estatinas y un menor riesgo de muerte o de ingreso en unidades de críticos entre los pacientes con COVID-19, aunque sí un menor riesgo de intubación orotraqueal; adicionalmente, los autores describen una reducción significativa del 46% en la mortalidad por cualquier causa entre los usuarios de estatinas en los que el tratamiento se mantuvo de forma efectiva durante la hospitalización por COVID-19. El metaanálisis de Chow et al.<sup>6</sup>, basado en 13 estudios observacionales que incluyeron a más de 110.000 pacientes con COVID-19, alcanzó una conclusión similar, al observar una reducción significativa de la mortalidad entre los usuarios de estatinas en los que el tratamiento se mantuvo durante la hospitalización, pero no así en el resto de pacientes. Sin embargo, Chow et al.<sup>6</sup> no observaron un beneficio significativo del tratamiento con estatinas entre los pacientes con COVID-19 que precisaron ingreso en una unidad de críticos. Por su parte, Díaz-Arocutipa et al.<sup>10</sup> analizaron conjuntamente 25 estudios observacionales que incluyeron más de 147.000 pacientes con COVID-19, concluyendo que el tratamiento con estatinas se asocia con una reducción del riesgo de muerte significativo en el análisis ajustado, que se observó a expensas fundamentalmente de los usuarios crónicos de este tipo de fármacos. Otros metaanálisis de estudios observacionales<sup>7,8,11</sup> han mostrado conclusiones similares. Destaca por su calidad metodológica el metaanálisis de Zeim et al.<sup>12</sup>, basado en 8 estudios observacionales que emplearon técnicas de ajuste basadas en puntuaciones de propensión y que incluyeron más de 14.000 pacientes con COVID-19. Los autores de este trabajo<sup>12</sup> concluyeron que el tratamiento con estatinas parece asociarse a un beneficio pronóstico significativo en pacientes con COVID-19, con una reducción del riesgo de muerte del 28% que resulta independiente de la edad, del sexo o de la historia previa de hipertensión arterial o diabetes. Por último, cabe destacar que dos estudios multicéntricos españoles<sup>19,20</sup> también han sugerido un beneficio pronóstico significativo del tratamiento con estatinas en pacientes con COVID-19.

En nuestra cohorte, el aparente beneficio pronóstico del tratamiento con estatinas en pacientes hospitalizados con COVID-19 se observó fundamentalmente en el grupo en el que estos fármacos se mantuvieron durante el ingreso; sin embargo, el efecto observado en pacientes en los que el tratamiento se suspendió en el momento de la hospitalización no alcanzó la significación estadística. Esta observación resulta coherente con la información publicada previamente, ya que, tal y como ya hemos comentado, el mantenimiento del tratamiento previo con estatinas durante la hospitalización con COVID-19 se ha asociado con un impacto pronóstico significativo en este tipo de pacientes de forma más consistente que la historia de prescripción de estos fármacos anterior al ingreso<sup>6,8,9</sup>.

En nuestro estudio, el análisis por subgrupos reveló un mayor beneficio pronóstico del tratamiento con estatinas en pacientes con COVID-19 que presentaban antecedentes de enfermedad aterosclerótica coronaria o extracardiaca establecida, esto es, en los subgrupos de pacientes con una indicación de tratamiento hipolipemiente en prevención secundaria. Este resultado invita a pensar que el hipotético efecto protector del tratamiento con estatinas en pacientes con COVID-19 podría venir dado por su efecto estabilizador de las placas de ateroma en los pacientes que presentan, a priori, un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas a la enfermedad. De forma similar, otros autores han observado un beneficio clínico del tratamiento con estatinas especialmente marcado en pacientes con COVID-19 y enfermedad arterial coronaria<sup>18</sup>. Si bien algunos autores han sugerido que el posible beneficio del tratamiento con estatinas en pacientes con COVID-19 podría estar mediado por sus propiedades inmunomoduladoras, que podrían mitigar las consecuencias de la respuesta inflamatoria sistémica y el daño pulmonar asociados a la enfermedad<sup>3,24</sup>, no hemos observado una reducción de la incidencia de distrés respiratorio en estos





**Figura 3.** Hazard-ratio para la mortalidad por cualquier causa en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibían tratamiento con estatinas previo al ingreso vs. pacientes sin tratamiento con estatinas: análisis de regresión de Cox ponderado por la inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento.

casos; al contrario, incluso tras el análisis ponderado por la IPT los pacientes que recibían estatinas en nuestra cohorte presentaron una necesidad más frecuente de ventilación mecánica y de ingreso en unidades de críticos que los pacientes no tratados con estatinas.

Finalmente, nos gustaría realizar un comentario sobre un resultado llamativo del presente estudio, que es el aparente efecto diferencial de la intensidad de la terapia hipolipemiente sobre el pronóstico de los pacientes con COVID-19. De forma inesperada, la mayor reducción del riesgo de muerte se observó entre los pacientes que recibían tratamiento con estatinas de potencia baja o intermedia, mientras que la reducción del riesgo de muerte observado entre los pacientes que recibían estatinas de potencia alta fue menor cuantitativamente y no alcanzó la significación estadística. Si bien este resultado exploratorio debe ser tomado con cautela y requiere confirmación, podría tener relación con el mayor riesgo de efectos adversos y de interacciones farmacológicas y, quizá, de una mayor tendencia a la suspensión del tratamiento que conllevan los regímenes hipolipemiantes de alta intensidad, y que podrían tener especial relevancia clínica en un periodo clínico especialmente vulnerable como es el de la fase hospitalaria de la COVID-19.

Contrariamente a lo observado en nuestro trabajo, otros autores<sup>18</sup> no han constatado diferencias en cuanto al beneficio del tratamiento con estatinas de alta intensidad y el tratamiento con estatinas de moderada o baja intensidad en pacientes con COVID-19.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y retrospectivo que, por tanto, está expuesto a sesgos inherentes de selección, información y confusión. En la base de datos empleada para el estudio existe un número significativo de valores perdidos, que afecta sobre todo a las variables analíticas basales y, en menor medida, a las dosis y al tipo de estatina utilizada. Además, la información sobre la prescripción previa de estatinas y su mantenimiento o suspensión en el momento del ingreso hospitalario se obtuvo a partir de la historia clínica, pero no tenemos datos sobre la dispensación y cumplimentación efectiva del tratamiento. Concretamente, la prescripción de estatinas durante la hospitalización a 17 pacientes del grupo control podría haber limitado la capacidad del estudio para demostrar el objetivo propuesto; sin embargo, nuestra opinión es que este hecho probablemente no ha resultado en una modificación

significativa de los resultados del trabajo, dado el pequeño número de casos afectados. La metodología estadística empleada, con ponderación de contrastes de hipótesis y del análisis de supervivencia por la IPT, permitió balancear un buen número de variables clínicas basales entre ambos grupos de estudio, con el objetivo de hacerlos más comparables. Sin embargo, esta técnica no permite controlar posibles sesgos de confusión motivados por covariables no medidas, ni tampoco asegura un buen balance de las covariables medidas en los subgrupos explorados a posteriori. Por último, cabe reconocer que la validez externa del estudio no está garantizada, al haber incluido pacientes pertenecientes a un único centro.

En resumen, mediante técnicas de ponderación por la IPT hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento previo con estatinas y un menor riesgo de muerte en una cohorte retrospectiva de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en un hospital universitario español. El beneficio pronóstico del tratamiento con estatinas fue mayor en los pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad aterosclerótica coronaria o extracardiaca —cerebrovascular o periférica— y en aquellos en los que estos fármacos se mantuvieron durante el ingreso por el cuadro infeccioso. Nuestros resultados sugieren que, en ausencia de contraindicación o de efectos adversos relevantes, el tratamiento previo con estatinas debería mantenerse en la medida de lo posible durante la hospitalización en pacientes con COVID-19 que presentan una indicación consolidada para recibirlo.

## Financiación

Este proyecto de investigación se financió con una ayuda de la Fundación Mutua Madrileña para investigación biomédica centrada en la infección por coronavirus (COVID-19) en su convocatoria extraordinaria PRI-2020-13 de abril de 2020. La actuación fue cofinanciada por la Consellería de Sanidade, el Servizo Galego de Saúde y ACIS mediante el Programa de refuerzo de la investigación sanitaria de Galicia Traslaciona COVID-19 con cargo a las partidas de mecenazgo social dentro de la campaña “Botemos unha man” de la Xunta de Galicia (Nº Expediente CT850A - 8).

## Conflicto de intereses

No se declaran.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2022.03.015>.

## Bibliografía

1. Lima Martínez M, Contreras MA, Marín W, Marco DL. Statins in COVID-19: Is there any foundation? *Clin Invest Arterioscler*. 2020;32:278–81.
2. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154:69–75.
3. Bifulco M, Gazzero P. Statin therapy in patients with COVID-19: Much more than a single pathway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:410–1, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa055>.
4. Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, Hotta D, Nomura R, Nakagaki Y, et al. Stabilization of symptomatic carotid atherosclerotic plaques by statins: A clinico-pathological analysis. *Heart Vessels*. 2018;33:1311–24.
5. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys M, de Luca G, de Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: A consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res*. 2021;117:2705–29, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab298>.
6. Chow R, Im J, Chiu N, Chiu L, Aggarwal R, Lee J, et al. The protective association between statins use and adverse outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2021;16:e0253576.
7. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;134:153–5.
8. Permana H, Huang I, Purwiga A, Kusumawardhani NY, Sihite TA, Martanto E, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality in coronavirus-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2020;73:769–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s43440-021-00233-3>.
9. Vahedian-Azimi A, Mohamadi S, Banach M, Beni FH, Guest PC, al-Rasadi K, et al. Improved COVID-19 outcomes following statin therapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1901772.
10. Diaz-Arocutipa C, Melgar-Talavera B, Alvarado-Yarasca A, Saravia-Bartra, Cazorla P, Belzusarri I, et al. Statins reduce mortality in patients with COVID-19: An updated meta-analysis of 147,824 patients. *Int J Infect Dis*. 2021;110:374–81.
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Kyriakoulis IG, Nitsotolis T, Poulakou G, Stergiou GS, et al. Statin use and mortality in COVID-19 patients: Updated systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;330:114–21.
12. Zeim AF, Sulistiyanana CS, Khasanah U, Wibowo A, Lim MA, Pranata R. Statin and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of pooled adjusted effect estimates from propensity-matched cohorts. *Postgrad Med J*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140409>.
13. Hariyanto TI, Kurniawan A. Statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1662–70.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–934.
15. Elze MC, Gregson J, Baber U, Williamson E, Sartori S, Mehran R, et al. Comparison of propensity score methods and covariate adjustment: Evaluation in 4 cardiovascular studies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:345–7.
16. Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C, Smith D, et al. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value Health*. 2010;13:273–7.
17. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28:3083–107.
18. Choi D, Chen Q, Goonewardena SN, Pacheco H, Mejia P, Smith RL, et al. Efficacy of statin therapy in patients with hospital admission for COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-021-07263-2>.
19. Masana L, Correig E, Rodríguez-Borjabad R, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related mortality in hospitalized patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;8:157–64, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa128>.
20. Torres-Peña J, Pérez-Belmonte L, Fuentes-Jiménez F, López-Carmona MD, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, et al. Prior treatment with statins is associated to improved outcomes of patients with COVID-19: Data from the SEMI-COVID Registry. *Drugs*. 2021;81:685–95.
21. Bergqvist R, Ahlqvist VH, Lundberg M, Hergens MP, Sundström J, Bell M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and COVID-19 mortality in Stockholm, Sweden: A registry-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18:e1003820, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003820>.
22. Tandaju JR, Ij W, Barati-Boldaji R, Raeisi-Dehkordi H. Meta-analysis of statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Reconsideration is needed. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:2737–9.
23. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19 related mortality in patients with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:823–33.
24. Kashour T, Halwani R, Arabi YM, Sohail MR, O’Horo JC, Badley AD, et al. Statins as adjunctive therapy for COVID-19: The biological and clinical plausibility. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020;43:37–50.