



MEDISAN

ISSN: 1029-3019

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Montero López, Izaida Lis; Castillo López, Wardy;
Niño Escofet, Silvio; Miguel Soca, Pedro Enrique
Relación de riesgo entre dislipidemia y COVID-19
MEDISAN, vol. 26, núm. 4, e3999, 2022, Julio-Agosto
Centro Provincial de Ciencias Médicas

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368472483006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Relación de riesgo entre dislipidemia y COVID-19

Risk relationship between dyslipemia and COVID-19

Izaida Lis Montero López¹ <https://orcid.org/0000-0002-6896-7942>

Wardy Castillo López¹ <https://orcid.org/0000-0001-9468-5618>

Silvio Niño Escofet² <https://orcid.org/0000-0002-4272-7350>

Pedro Enrique Miguel Soca^{2*} <https://orcid.org/0000-0003-2416-2349>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: socahlg@infomed.sld.cu

RESUMEN

La presencia de dislipidemia en pacientes con la COVID-19 parece agravar el curso clínico de la enfermedad. En esta revisión bibliográfica se describen los principales mecanismos que las vinculan y sus implicaciones en el tratamiento de los pacientes afectados. Para realizar este trabajo se efectuó una búsqueda bibliográfica en bases de datos, tales como Google académico, SciELO, *Annual Reviews* y PMC. Los descriptores analizados fueron COVID-19, SARS-CoV-2, dislipidemia, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, hipercolesterolemia y lipoproteínas VLDL. Se revisaron preferentemente artículos de revistas arbitradas por pares y disponibles a texto completo, publicados en inglés y español. A pesar de las controversias, la dislipidemia es un factor de riesgo de pronóstico desfavorable en afectados con la COVID-19 y el tratamiento para los pacientes con esa condición desfavorable mejora dicho pronóstico.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; dislipidemia; LDL-colesterol; HDL-colesterol triglicéridos; hipercolesterolemia; lipoproteínas VLDL.

ABSTRACT

The presence of dyslipemia in patients with COVID-19 seems to increase the clinical course of the disease. In this literature review the main mechanisms that link them and their implications in the treatment of the affected patients are described. To carry out this work a literature search was made in databases, such as academic Google, SciELO, Annual Reviews and PMC. The analyzed descriptors were COVID-19, SARS-CoV-2, dyslipemia, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, hypercholesterolemia and VLDL lipoproteins. Articles of magazines arbitrated by pairs and available to complete text, published in English and Spanish were preferably revised. In spite of the controversies, dyslipemia is a risk factor of unfavorable prognosis in patients affected with COVID-19 and the treatment for the patients with that unfavourable condition improve this prognosis.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; dyslipemia; LDL-cholesterol; HDL-cholesterol triglycerides; hypercholesterolemia; VLDL lipoproteins.

Recibido: 18/01/2022

Aprobado: 27/02/2022

Introducción

El coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha propagado como pandemia desde su surgimiento en Wuhan, China, hace 2 años.⁽¹⁾ Hasta el 21 de diciembre de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había confirmado 274 628 461 casos positivos de COVID-19 y 5 358 978 fallecidos; sin embargo, la administración de 8 387 658 165 dosis de vacunas hasta la fecha, ha mostrado efectos promisorios.

Ahora bien, el SARS-CoV-2 es un ARN virus cuya estructura externa asemeja una corona, de ahí el nombre de coronavirus.⁽²⁾ El genoma viral codifica 4 proteínas estructurales: S (de la espícula o *spike*), M (membrana), N (nucleocápside) y E (envoltura), así como 16 proteínas no estructurales y accesorias.⁽³⁾

Como virus, el SARS-CoV-2 es un parásito intracelular obligado, que necesita entrar a sus células diana para replicarse. El reconocimiento celular se produce por la proteína S, que se une a su receptor de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); luego proteasas celulares escinden a S en 2 subunidades funcionales S1 y S2.^(4,5) La unión a ACE2 se produce específicamente por el dominio de unión al receptor (RBD) de S1. La función de S2 es fusionar las membranas del virus y la célula.⁽²⁾

Las dislipidemias se caracterizan por cambios en las concentraciones sanguíneas de lipoproteínas, colesterol y triglicéridos; representan un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (ECV).⁽⁶⁾ Cuando acompañan a la resistencia a la insulina forman parte del síndrome metabólico, aunque también son producidas por otras condiciones, tales como alcoholismo, malnutrición y algunas infecciones virales.^(7,8,9)

Se ha señalado una relación causal de las dislipidemias en el curso y gravedad de los pacientes con la COVID-19,^(3,5,6) por lo cual cabe esperar que la asociación dislipidemia e infección por el SARS-CoV-2 sea una relación de riesgo.^(10,11,12,13) Esto tiene implicaciones médicas en el tratamiento de los pacientes con ambas entidades.⁽¹⁴⁾

En este artículo se describe la relación entre la incidencia de los trastornos lipídicos y el pronóstico de los afectados con la COVID-19, atribuible al impacto de la infección por el SARS-CoV-2 en el metabolismo de los lípidos y el efecto del tratamiento en pacientes con dislipidemias en la evolución de la COVID-19.

Desarrollo

Métodos

Para la realización de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos, tales como Google académico (<https://scholar.google.com/cu>), SciELO (<https://search.scielo.org>), *Annual Reviews* (<https://www.annualreviews.org>) y PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>).

Los descriptores se obtuvieron de la base de datos Descriptores en Ciencias de la Salud (<https://decs.bvsalud.org/es>) y se seleccionaron COVID-19, SARS-CoV-2,

dislipidemia, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, hipercolesterolemia y lipoproteínas VLDL. Los términos en español e inglés.

También, se revisaron artículos publicados de revistas arbitradas por pares y disponibles a texto completo, en inglés y español.

Inflamación crónica de bajo grado

Un mecanismo que puede vincular la dislipidemia con la COVID-19 es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en personas obesas y condiciones como el envejecimiento y la diabetes *mellitus*.^(12,15,16) La COVID-19 puede exacerbar el proceso inflamatorio, puesto que expone al organismo a niveles más elevados de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos delgados.^(12,15)

Esta inflamación produce trastornos metabólicos que conducen a dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* de tipo 2, hipertensión arterial y ECV, considerados factores de riesgo de la COVID-19.⁽²⁾ Además, el tejido adiposo sirve de reservorio, puesto que expresa la proteína ACE2, utilizada por el SARS-CoV-2 como puerta de entrada celular.^(15,17) La sobreexpresión de ACE2 y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) en obesos con alteraciones metabólicas incrementa el riesgo de infección por el SARS-CoV-2.⁽¹⁸⁾ Otro mecanismo involucrado es la disfunción del sistema inmunitario.⁽¹⁶⁾

Dichos factores favorecen un estado protrombótico y proinflamatorio conocido como síndrome metabólico.⁽¹⁶⁾ Al respecto, un metaanálisis mostró que afecciones, tales como obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes *mellitus* (componentes del síndrome metabólico) están involucradas en el agravamiento de la COVID-19. También reveló, que la ECV asociada al síndrome metabólico está implicada en dicho agravamiento.⁽¹¹⁾

La resistencia a la insulina en los adipocitos provoca la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), que recluta macrófagos y crea un entorno proinflamatorio, el cual puede agravar la tormenta de citocinas en pacientes obesos con la COVID-19, debido a la resistencia a la insulina inducida por el SARS-CoV-2. En consecuencia, los niveles altos de citocinas proinflamatorias potencian el

daño celular, inducen la insuficiencia multiorgánica y contribuyen a un pronóstico desfavorable en estos pacientes.⁽¹⁸⁾

Dislipidemia

La dislipidemia es una alteración del metabolismo de los lípidos, caracterizada por la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) y el aumento del colesterol total, los triglicéridos, así como del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol).^(19,20)

De hecho, las HDL se modifican en respuesta a diferentes condiciones, lo que origina HDL disfuncionales. Los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), por ejemplo, dalcetrapib y anacetrapib, así como el ácido nicotínico, los fibratos y las estatinas, aumentan las HDL.⁽²¹⁾

Por otra parte, las HDL actúan como la principal fuente de vitamina E, antioxidante en las células epiteliales alveolares de tipo II, y promueven el crecimiento de los fibroblastos pulmonares, así como la producción de surfactante pulmonar.⁽¹⁹⁾ Como evento contribuyente en las enfermedades pulmonares crónicas, la dislipidemia también puede estar implicada en la patogénesis de la COVID-19 grave causada por la obesidad.^(10,19)

Por otro lado, la hipercolesterolemia altera las propiedades y la función del surfactante pulmonar, conduce a la acumulación de colesterol en los macrófagos y otras células inmunitarias, lo que afecta negativamente la respuesta inmunitaria pulmonar. En la obesidad inducida por la dieta, el exceso de grasa se almacena en los tejidos magros, tales como músculo esquelético, hígado y corazón.⁽¹⁹⁾

El tejido adiposo adicional conduce a un aumento de hasta 40 % del colesterol en el pulmón, el órgano más afectado por la COVID-19. Además, la hipercolesterolemia hace que el colesterol circulante se cargue en las células a través de la apolipoproteína E (apo E), mientras que la inflamación crónica inducida por la obesidad inhibe el proceso de descarga, se aumenta sinérgicamente el colesterol en las células y se forman balsas lipídicas.⁽¹⁹⁾

Cabe agregar que en la COVID-19, el colesterol elevado facilita la infección por el SARS-CoV-2 mediante el aumento de la formación de balsas lipídicas y de los sitios de entrada del virus, así como la posterior unión de ACE2 con el virus. En personas

obesas, la hipercolesterolemia aumenta la carga viral, lo que es validado por estudios donde la disminución del colesterol total y del LDL en la sangre se asocia negativamente con la gravedad y la muerte por COVID-19.⁽¹²⁾

El LDL-colesterol elevado puede aumentar la infectividad del SARS-CoV-2. El colesterol en las células epiteliales a través de la apoE aumenta la agregación de los receptores de furina y ACE2 en áreas focales de la membrana (balsas lipídicas). Esta agregación de ACE2 y furina en las balsas lipídicas aumenta la infectividad del SARS-CoV-2. Asimismo, al extraer experimentalmente el colesterol de las membranas se inhibió la entrada de más de 90 % de las partículas del SARS-CoV-2.⁽¹²⁾

Además de promover el transporte reverso del colesterol desde la periferia hasta el hígado, la HDL tiene otras propiedades como la neutralización del lipopolisacárido y el ácido lipoteicoico presentes en agentes patógenos. Igualmente, presentan propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antioxidantes, antiapoptosis y de protección del endotelio.^(19,22)

Las HDL también regulan los receptores de tipo Toll (TLR), el complejo mayor de histocompatibilidad II y los receptores de células T al afectar la utilización del colesterol en las balsas lipídicas, lo cual sirve como plataforma para la inmunidad innata y adquirida. En los estados de dislipidemia e inflamación inducidos por la obesidad, las HDL se reducen en número y presentan defectos funcionales.⁽¹⁹⁾

Las personas obesas infectadas por el SARS-CoV-2 podrían empeorar por las HDL disfuncionales, según una hipótesis basada en la disminución brusca de HDL-colesterol después de la infección y el cambio pronóstico en los pacientes en estado crítico. Cabe destacar, que el nivel sérico de HDL se correlaciona positiva y negativamente con el recuento de linfocitos y la proteína C reactiva, respectivamente.⁽¹⁹⁾

Por otro lado, durante el proceso inflamatorio la LDL y su principal apoproteína apoB se oxidan en LDL oxidada, lo que disminuye los niveles de LDL.⁽²²⁾ Esto aumenta la permeabilidad vascular causada por el SARS-CoV-2 y favorece la salida de LDL a los espacios alveolares para formar exudado con gran cantidad de proteínas y colesterol.⁽²³⁾

La inflamación disminuye la esterificación del colesterol y su retorno al hígado, ya sea por la interacción con el receptor eliminador hepático de clase B y tipo 1 o

indirectamente por la transferencia a LDL por la proteína de transferencia de éster de colesterol y la inclusión por los receptores de LDL hepáticos. Adicionalmente, el daño hepático producido por el SARS-CoV-2 podría interferir en el consumo de LDL y reducir la apoproteína A1 (apo A1) de las HDL.⁽²²⁾

Dislipidemia en la evolución de la COVID-19

El colesterol puede aumentar indirectamente la susceptibilidad y el riesgo de muerte por la COVID-19, aunque cuando está presente en la membrana celular, en el virus y en la sangre también participa directamente en el proceso de entrada del virus en la célula, pero el mecanismo específico aún se encuentra en estudio.^(10,24)

Al respecto, en un estudio *in vitro*, el agotamiento del colesterol unido a la membrana en las células que expresan ACE2 redujo la transmisión del SARS-CoV-2, puesto que la unión de la proteína S se redujo en 50 %. En los pacientes con dislipidemia, el aumento del colesterol puede acrecentar el número de receptores ACE2 en las células y facilitar la penetración del SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾

Se indica que el colesterol, al influir en la configuración de S del SARS-CoV-2, puede aumentar la afinidad por el ACE2 y, por tanto, la infectividad de este coronavirus. Al mismo tiempo, se sugiere un papel importante para el receptor *scavenger*, clase B de tipo 1 (SR-B1) en la penetración del SARS-CoV-2 en la célula huésped. En estudios experimentales se encontró que el uso del antagonista SR-B1 redujo la infectividad viral.⁽¹⁰⁾

Un metaanálisis mostró que los pacientes con dislipidemia afectados por la COVID-19 presentaron 49 % de riesgo más alto de la enfermedad grave que aquellos con un perfil lipídico normal. Por otra parte, el aumento de la concentración de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en el suero estaba inversamente correlacionado con la gravedad de los pacientes con COVID-19.⁽¹⁰⁾

En otro metaanálisis realizado por Liu *et al*,⁽²⁵⁾ de 12 995 pacientes con COVID-19 se encontró, que la dislipidemia aumentó el riesgo de evolución grave y de muerte por COVID-19 en 2,13 veces.

Yoshikawa *et al*,⁽⁶⁾ en un estudio sobre los efectos causales de los lípidos y el riesgo de COVID-19, sugirieron que los niveles séricos de apoB o de LDL-colesterol no se asociaban con dicho riesgo, pero sí los niveles de triglicéridos. Esto indica

que existe un efecto causal de la hipertrigliceridemia sobre el riesgo de gravedad en Europa; sin embargo, como los mecanismos siguen sin estar claros, se justifican más estudios para validar estos hallazgos.

Otra investigación⁽²⁶⁾ de 1 411 pacientes encontró que un nivel bajo de HDL y alto de triglicéridos medidos antes o durante la hospitalización fueron predictores de la COVID-19 grave. Resultados opuestos se obtuvieron en un estudio⁽²⁷⁾ de 5 279 pacientes, donde no se halló que la dislipidemia se asociara significativamente a un mayor riesgo de ingresos ni de mortalidad por la COVID-19.

Tampoco se halló relación entre la dislipidemia y la evolución de la COVID-19. Se evaluó el impacto del sobrepeso/obesidad y la dislipidemia en el riesgo de iniciar la ventilación artificial en 124 pacientes. Hubo una relación significativa entre el aumento de peso (evaluado mediante el índice de masa corporal IMC) y el riesgo de empeoramiento de la COVID-19, pero no se encontró correspondencia con la dislipidemia.⁽²⁸⁾

Independientemente de los resultados inconsistentes de los estudios observacionales sobre la influencia de la dislipidemia en pacientes con la COVID-19, se ha demostrado una alteración del metabolismo de los lípidos en el curso de esta enfermedad y la mejoría del pronóstico con el uso de estatinas.

En personas con neumonía causada por el SARS-CoV-2 desciende el colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol hasta el noveno día del inicio de los síntomas, y posteriormente aumentan hasta el día 16 en los sujetos egresados del hospital. La infección por SARS-CoV-2 genera una inflamación sistémica que consume lipoproteínas.⁽²²⁾

Wei *et al*⁽²⁹⁾ examinaron los niveles séricos de LDL-colesterol, HDL-colesterol y colesterol en 597 pacientes con la COVID-19, quienes se encontraban hospitalizados y encontraron que los niveles de LDL-colesterol y colesterol fueron más bajos en pacientes infectados comparados con sujetos normales. También se halló una correlación inversa entre las cifras de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de LDL, colesterol total y HDL, así como entre la interleucina 6 (IL-6), LDL-colesterol y el colesterol total, siendo un determinante de gravedad en este grupo de sujetos.^(22,29)

Se ha planteado una correlación inversa entre los niveles de HDL y la gravedad de la COVID-19,^(10,23) donde se asocian los niveles bajos con un mayor riesgo de

resultados graves.⁽³⁰⁾ Algunos estudios revelaron que las HDL se unen al SARS-CoV-2 a través de la proteína S^(30,31) y, en determinadas condiciones, como las bajas concentraciones de HDL, facilitan la unión del SARS-CoV-2 a la ACE2. En cambio, se ha planteado que las HDL suprimieron la infección por el SARS-CoV-2. En ambos casos, la capacidad de las HDL de aumentar o suprimir la infección del virus parece depender de la expresión del receptor scavenger clase B de tipo 1 (SR-B1) en las células objetivo. El SR-B1 y las HDL representan mediadores cruciales del metabolismo del colesterol.⁽³⁰⁾

Asimismo, se ha descrito mayor riesgo de hospitalizaciones relacionadas con la infección y los niveles bajos de HDL-colesterol,⁽³²⁾ lo cual respalda hallazgos de que el HDL-colesterol participa en la defensa del huésped.⁽³¹⁾ El análisis retrospectivo mostró mejores resultados en los pacientes con la COVID-19, que fueron medicados con estatinas. De igual manera, en una investigación *in vitro* se encontró una menor infección por el SARS-CoV-2 en pacientes tratados con estos fármacos.⁽²⁰⁾

En una exploración se seleccionaron 1 489, de un total de 2 038 pacientes consecutivos con la COVID-19, quienes tenían un perfil lipídico antes del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Durante el seguimiento se redujo el colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol en 28,6, 42,9 y 30,4 % de los pacientes, respectivamente, así como se produjo hipertrigliceridemia en 76,8 %. En la UCI se encontró un mayor ingreso en pacientes con valores más bajos de colesterol, HDL-colesterol y LDL-colesterol. Los valores más altos de colesterol, HDL-colesterol y LDL-colesterol mostraron un efecto protector sobre la mortalidad.⁽³¹⁾

Li *et al*⁽³²⁾ evaluaron durante 3-6 meses a 107 pacientes con COVID-19, quienes fueron dados de alta. Los niveles de LDL-colesterol y HDL-colesterol resultaron significativamente mayores en el seguimiento que en el ingreso en los casos graves y críticos.

Por su parte, Dai *et al*⁽³³⁾ investigaron la asociación entre la alteración del nivel de triglicéridos y la mortalidad en 600 pacientes hospitalizados por COVID-19. El valor de los triglicéridos al ingreso se consideró la línea de base y el pico se definió como el nivel más alto notificado durante el periodo de internamiento. No hubo diferencias en los niveles basales de triglicéridos entre los fallecidos (n=109) y los

supervivientes (n=491); sin embargo, los primeros tuvieron niveles de triglicéridos más altos y la hipertrigliceridemia se asoció independientemente con la mortalidad.

Zhang *et al*⁽³⁴⁾ realizaron un análisis de aleatorización mendeliana para explorar los efectos de los lípidos sanguíneos sobre la susceptibilidad y la gravedad de la COVID-19. Con datos de biobancos del Reino Unido se observaron posibles efectos causales positivos de la dislipidemia, el colesterol total y la ApoB sobre la susceptibilidad a la COVID-19.

Sun *et al*⁽³⁵⁾ investigaron el perfil lipídico en 99 pacientes con la COVID-19. Los niveles de HDL-colesterol y de apoAI eran más bajos en los graves y fallecidos. Además, los pacientes con concentraciones séricas más bajas de apoAI o de HDL-colesterol tuvieron mayores tasas de mortalidad y sus niveles fueron inversamente proporcional a la gravedad. Al finalizar la hospitalización en los sobrevivientes se halló una recuperación de los niveles de apoAI, los cuales fueron continuamente más bajos en los fallecidos.

Dislipidemia y coagulopatía en la COVID-19

Se postula que el LDL-colesterol contribuye a la vasculopatía en pacientes con COVID-19. Las lesiones de las células endoteliales que desencadenan los eventos trombóticos pueden resultar directamente de la infección viral o indirectamente de un efecto sobre el endotelio de las áreas ateroscleróticas.⁽³⁶⁾ En el primer caso, la lesión endotelial aguda inducida por el SARS-CoV-2 podría ser un factor, puesto que el colesterol es necesario para la replicación viral en una fase temprana.

La alta virulencia del SARS-CoV-2 en las células endoteliales infectadas podría causar lesiones agudas y locales en los vasos sanguíneos, lo cual desencadena coagulopatías como secuelas clínicas importantes. En el segundo escenario, la acumulación subendotelial de LDL, donde se producen modificaciones oxidativas en las LDL, es una etapa inicial en la aterogénesis. Las placas vulnerables con enriquecimiento de células inflamatorias y lípidos liberarán sustancias trombogénicas y, al romperse, desencadenarán una oclusión aterotrombótica.⁽³⁶⁾

Se especula, que las placas ateroscleróticas en el endotelio son más vulnerables a la infección por el SARS-CoV-2 o a la tormenta inflamatoria, lo que provoca una

ruptura de dichas placas y un alto riesgo de presentar coagulopatía en pacientes con condiciones previas asociadas al sistema cardiovascular.⁽³⁶⁾

La hiperlipidemia es un factor importante, que favorece la disfunción endotelial y la aterosclerosis. La disminución de los niveles de LDL-colesterol reducirá el grado de vasculopatía y, por tanto, protegerá la integridad endotelial del SARS-CoV-2.⁽³⁶⁾ Como el SARS-CoV-2 utiliza el colesterol para su multiplicación, si este disminuye puede mitigar la replicación y la carga viral en los pacientes. El tratamiento con estatinas se asocia a efectos antiplaquetarios y anticoagulantes, independientemente de la disminución del colesterol.⁽³⁷⁾

Los estudios futuros deben investigar la correlación entre los niveles plasmáticos elevados de LDL-colesterol y el desarrollo de síntomas graves, así como los mecanismos por los que las LDL pueden acelerar la vasculopatía sinérgica con el SARS-CoV-2.

La proteína transportadora ABC de tipo 1 (ABCA1) media la salida de colesterol desde los macrófagos, de manera tal que previene la generación de placas en el subendotelio. Este receptor también se expresa en las células endoteliales y se regula por el aumento de los niveles de LDL. Así, en un modelo animal de hipercolesterolemia, las células endoteliales aumentaron la expresión de ABAC1 y la secreción de óxido nítrico, lo que protege la vasculatura.⁽³⁸⁾

La ecto-F1-ATPasa es un complejo enzimático hepático que promueve la endocitosis de las HDL, cuya expresión en la membrana endotelial parece implicada en el transporte de HDL y la inhibición de la apoptosis. Las HDL inhiben las citocinas proinflamatorias y reducen la expresión de moléculas de adhesión endotelial como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y la E-selectina.⁽³⁸⁾

Por consiguiente, la regulación del fenotipo endotelial por las HDL reduce el reclutamiento de leucocitos y la trombosis.⁽³⁹⁾ De hecho, las HDL poseen también propiedades anticoagulantes y reducen la expresión en las células endoteliales.⁽⁴⁰⁾ El factor tisular está implicado en la actividad procoagulante endotelial y su disminución se asocia a menor depósito de fibrina y activación plaquetaria. Las HDL preservan la viabilidad endotelial y contrarrestan los efectos perjudiciales de las LDL oxidadas.⁽³⁸⁾

Los efectos anticoagulantes de las HDL se correlacionan con su composición lipídica y proteica que podría influir en la coagulación y modular los activadores e inhibidores de la proteasa.⁽³⁸⁾ La coagulación es el principal mecanismo para evitar la pérdida de sangre en un sitio de lesión y está mediada por varios eventos proteolíticos, que conducen a la activación de la trombina y la formación de coágulos insolubles.

Mecanismo propuesto de la dislipidemia asociada a la COVID-19

El SARS-CoV-2 se une a la ACE2 a través de la proteína S, lo cual facilita la entrada en la célula y el daño por parte de los macrófagos alveolares. Posteriormente, el microambiente tisular libera citosinas proinflamatorias (IL-6, MCP1 y MIP) que promueven la atracción de macrófagos, neutrófilos y células T. Esta activación celular conduce a una inflamación incontrolada y a una desregulación inmunitaria con mayor acumulación de eicosanoides, tales como prostaglandina E2 (PGE2), tromboxano B2 (TXB2), leucotrieno B4 (LTB4) y lipoxina 4 (LXA4).⁽⁴¹⁾

La inflamación persistente culmina en la modulación de las apolipoproteínas asociadas a las HDL, como una disminución de la ApoAI, ApoE y un aumento de la proteína amiloide sérica A, que afecta negativamente a la función antiinflamatoria, antioxidante e inmunomoduladora de las HDL.⁽⁴¹⁾

El deterioro de la función de la enzima paraoxonasa 1 (PON1) en las HDL y la excesiva respuesta inflamatoria conducen a una mayor oxidación de los lípidos. El exceso de LDL y HDL oxidadas altera el transporte de las lipoproteínas y deteriora la vía de transporte inverso del colesterol, caracterizado por una interacción insuficiente de la apoAI con el transportador de casetes de unión a adenosín trifosfato A1 (ABCA1) en los macrófagos y una disminución de la esterificación del colesterol por la lecitina colesterol aciltransferasa.⁽⁴¹⁾

Lo anterior culmina en una disminución del retorno de los ésteres de colesterol al hígado, ya sea directamente tras la interacción con los receptores hepáticos de scavenger-B1 (SR-B1) o indirectamente después de la transferencia a las LDL por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y la captación por los receptores hepáticos de LDL (LDL-R). Los niveles bajos de apoE y apolipoproteína CIII (apoCIII) en las HDL provocan una disminución de la actividad de la

lipoproteína lipasa (LPL), lo que a su vez conduce a la acumulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (fig.).⁽⁴¹⁾

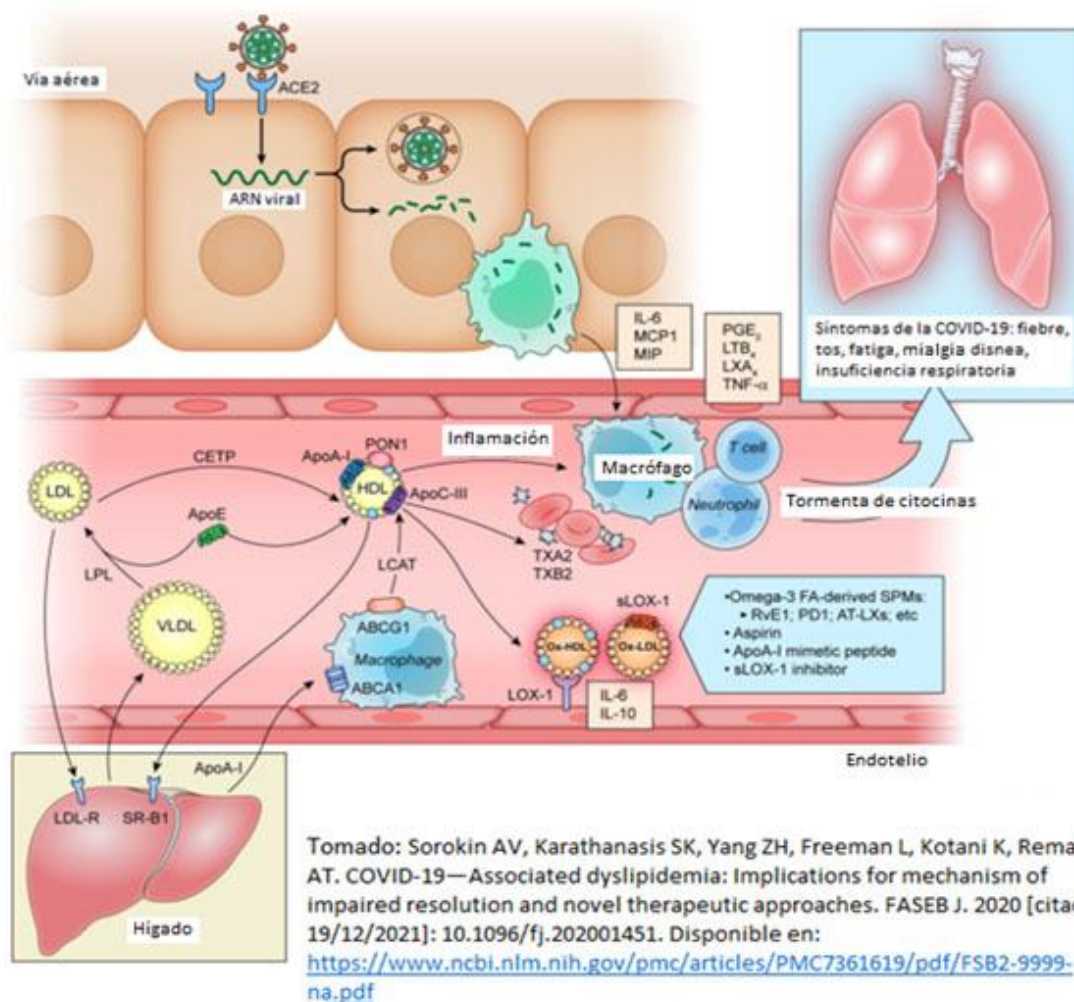


Fig. Mecanismo propuesto de la dislipidemia asociada al SARS-CoV-2

Los lípidos como objetivo terapéutico de pacientes con la COVID-19

Los lípidos están implicados en la patogénesis y la progresión de la COVID-19. Así pues, pueden utilizarse como agentes farmacológicos terapéuticos o las vías lipídicas pueden ser diana de fármacos.⁽²⁰⁾ Un panel de expertos de la Asociación Corazón del Reino Unido recomienda el tratamiento de pacientes con dislipidemias durante la infección del SARS-CoV-2.⁽¹⁴⁾

Resulta importante señalar, que los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) reducen el riesgo de complicaciones graves en

pacientes con la COVID-19.^(41,42) Este tratamiento debe administrarse hasta disminuir el LDL-colesterol, reducir el riesgo cardiovascular y la inflamación. Se recomienda la terapia con ezetimiba e inhibidores de PCSK9 en pacientes con intolerancia o no respuesta a las estatinas.⁽⁴³⁾

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son precursores de los mediadores pro-resolución especializados (SPM) por los macrófagos y los neutrófilos. El tratamiento con estos ácidos aumenta los niveles de SPM en la circulación. Los principales SPM derivados de los ácidos omega-3 son la resolvina E1 procedente del ácido eicosapentaenoico (EPA) y resolvinas D1, protectinas y maresinas procedentes del ácido docosahexaenoico (DHA).⁽⁴¹⁾

Ahora bien, la resolvina E1 promueve la fagocitosis de neutrófilos y reduce la inflamación pulmonar aguda en modelos murinos y la protectina D1 suprime la replicación viral. El EPA es un inhibidor más potente de la respuesta inflamatoria que el DHA en los macrófagos alveolares en pacientes con asma y es más eficaz en la reducción de los productos del ácido araquidónico.⁽⁴¹⁾

Davies *et al*⁽⁴⁴⁾ midieron la dimerización de ACE2, con vistas a identificar fármacos para el tratamiento de pacientes con el SARS-CoV-2. El fenofibrato y el ácido fenofíbrico (metabolito activo) redujeron la infección viral hasta 70% en células cultivadas. Este estudio identifica al fenofibrato como un agente terapéutico potencial para tratar a los pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

Estatinas y COVID-19

Las estatinas poseen acciones beneficiosas pleiotrópicas, antioxidantes, antiinflamatorias, anticoagulantes y antitumorales^(5,13,21,45) mediante mecanismos de acción directos e indirectos en la infección por el SARS-CoV-2.^(10,13) Las estatinas no sustituyen a otros fármacos en el tratamiento de los pacientes con la COVID-19, solo complementan la terapia en algunos de ellos.

El efecto de las estatinas en el pronóstico de los pacientes con la COVID-19 ha sido estudiado en un metaanálisis.⁽²⁵⁾ En tal sentido, un estudio en 10 448 pacientes con la COVID-19 mostró que el uso de estos fármacos se correlacionó con una menor mortalidad, lo cual coincide con los hallazgos en los pacientes con neumonía, quienes participaron en un estudio de cohorte.⁽¹⁰⁾

Dichos fármacos también pueden disminuir algunas complicaciones de la COVID-19 como la trombosis y la fibrosis pulmonar, al reducir los niveles séricos del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo I (PAI-1); atenuar el factor de crecimiento transformante β y factor de crecimiento endotelial vascular en el tejido pulmonar, así como mejorar la función endotelial.⁽¹³⁾

Cabe decir que los efectos antiinflamatorios de las estatinas han sido confirmados en ensayos clínicos como *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS) al reducir biomarcadores inflamatorios agudos como la proteína C reactiva (PCR), independientemente de la reducción de las LDL. Además, JUPITER demostró que el tratamiento con rosuvastatina reduce la incidencia de neumonía en adultos sanos;⁽⁵⁾ por tanto, las estatinas pueden modular otras respuestas celulares independiente de su acción principal en la reducción de lípidos.

De igual manera, dichos fármacos reducen la sobreexpresión de citosinas proinflamatorias. Los niveles elevados de IL-6 en el suero contribuyen a la tormenta de citocinas y al síndrome de activación de macrófagos, una inflamación grave causada por macrófagos activados. Un metaanálisis de 6 214 pacientes con insuficiencia cardíaca demostró, que las estatinas son capaces de reducir los niveles séricos de IL-6 y la PCR.⁽¹⁰⁾

En ratones y fibroblastos de pulmón humano, la atorvastatina redujo la fibrosis y la acumulación de colágeno en un tejido intersticial debido a la COVID-19.⁽¹⁰⁾ Las estatinas fortalecen las defensas del huésped y promueven la estabilización de las placas ateroscleróticas, que podrían desestabilizarse con la COVID-19.⁽²¹⁾

Algunas aclaraciones necesarias

Aunque hay resultados contradictorios, la mayoría de los estudios apuntan a una asociación entre la dislipidemia y la gravedad en pacientes con la COVID-19. No obstante, deben tenerse en cuenta algunas precauciones:

- Sobre el desenlace de la COVID-19 influyen muchos factores genéticos o no, entre los cuales figuran: susceptibilidad genética, estado nutricional, hábitos tóxicos como el tabaquismo, enfermedades concomitantes,

contaminantes ambientales y carga viral, que pueden propiciar un pronóstico favorable o desfavorable a los pacientes con la infección viral.

- Las dislipidemias son un grupo de alteraciones cuantitativas o cualitativas de los lípidos y las lipoproteínas sanguíneas; para diagnosticarlas se emplean diferentes criterios.
- Las dislipidemias con frecuencia acompañan comorbilidades, tales como diabetes *mellitus*, hipertensión arterial y obesidad, conocidos factores de riesgo de infección por el SARS-CoV-2 grave, que pueden constituir variables de confusión.
- Algunos factores de riesgo que se relacionan con las dislipidemias producen un estado inflamatorio crónico de bajo grado y resistencia a la insulina, lo cual empeora el pronóstico de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2.
- Algunas comorbilidades se diagnostican con métodos indirectos e imprecisos, entre ellas la obesidad, que se mide rutinariamente por el índice de masa corporal (IMC), una técnica inadecuada para valorar el exceso de grasa corporal en personas musculosas y en edades extremas de la vida.
- En el curso de la infección por el SARS-CoV-2 se producen cambios en el metabolismo de los lípidos, lo que dificulta la interpretación acerca de si la dislipidemia se produjo antes o durante la COVID-19.
- El tratamiento de los pacientes con la COVID-19 y sus complicaciones, así como de aquellos con dislipidemia puede tener influencia sobre la evolución clínica de dichos pacientes.
- La infección por el SARS-CoV-2 muestra un espectro amplio de presentaciones clínicas, que van desde pacientes asintomáticos hasta aquellos que fallecen, aunque la mayoría son asintomáticos o leves y pueden pasar desapercibidos, a pesar de que transmiten la enfermedad.

Conclusiones

Los trastornos lipídicos pueden aumentar el riesgo de una evolución grave de los afectados con la COVID-19, pero, por otra parte, la infección por el SARS-CoV-2

puede causar trastornos lipídicos en algunos pacientes, sobre todo al alterar la función de las lipoproteínas.

El tratamiento de los pacientes con dislipidemia, quienes fueron infectados con la COVID-19, resulta beneficioso de manera general al reducir el riesgo de curso grave y de muerte por la infección viral.

Referencias bibliográficas

1. Díaz Armas MT, Sánchez Artigas R, Matute Respo TZ, Llumiquinga Achi RA. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. Rev. inf. cient. 2021 [citado 19/12/2021]; 100 (5). Disponible en: <http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633>
2. Expósito Lara A, Feria Díaz GE, González Benítez SN, Miguel Soca PE. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. Medisan (Santiago de Cuba). 2021 [citado 19/12/2021]; 25 (6). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3878>
3. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, Sahebkar A, Banach M. Cholesterol in relation to COVID-19: Should we care about It? J. Clin. Med. 2020 [citado 19/12/2021]; 9: 1909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356583/pdf/jcm-09-01909.pdf>
4. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. Circ Res. 2021 [citado 19/12/2021]; 128(8): 1214-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8048382/pdf/res-128-1214.pdf>
5. Rodrigues Diez RR, Tejera Muñoz A, Marquez Exposito L, Rayego Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V, et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? Br J Pharmacol. 2020 [citado 19/12/2021]; 177:4873-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323198/pdf/BPH-177-4873.pdf>

6. Yoshikawa M, Asaba K, Nakayama T. Estimating causal effects of atherogenic lipid-related traits on COVID-19 susceptibility and severity using a two-sample Mendelian randomization approach. BMC Medical Genomics. 2021 [citado 19/12/2021]; 14(269). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01127-2>
7. Rufín Gómez LÁ, Rufín Bergado AM, Martínez Morejón A, Vega Socorro MN. Desórdenes del metabolismo glucídico y síndrome metabólico en pacientes de covid-19. Rev. méd. electrón. 2021 [citado 19/12/2021]; 43(5):1395-1408. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000501395&lng=es
8. Kao TW, Huang CC. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. Int J Mol Sci. 2021 [citado 19/12/2021]; 22(13): 6862. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/6862/htm>
9. Ouedraogo E, Allard L, Bihan H, de Bouillé JG, Giroux Leprieur B, Sutton A, et al. The association of metabolic syndrome and COVID-19 deterioration. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 [citado 19/12/2021]; 31 (11): 3236-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939475321004075>
10. Surma S, Banach M, Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. Lipids Health Dis. 2021 [citado 19/12/2021]; 20(141). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01563-0>
11. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. Cardiol Res. 2020 [citado 19/12/2021]; 11(6): 360-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7666594/pdf/cr-11-360.pdf>
12. Khatchadourian C, Sisliyan C, Nguyen K, Poladian N, Tian Q, Tamjidi F, et al. Hyperlipidemia and Obesity's Role in Immune Dysregulation Underlying the Severity of COVID-19 Infection. Clin Pract. 2021 [citado 19/12/2021]; 11(4):694-707. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/clinpract11040085>
13. Ortega Torres YY, Valdés Martín A, Armas Rojas NB, Llanes Echevarría JR, García García YY. Estatinas en Covid 19, Rol y beneficios. Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc. 2021 [citado 19/12/2021]; 27(3). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1255>

14. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D, et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020 [citado 19/12/2021]; 313: 126-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>
15. Petrova D, Salamanca Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria*. 2020 [citado 19/12/2021]; 52(7):496-500. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0212656720301657?token=382D69F2D37F5C4DE853935FDB6F99C25B7CC267573F3700168FCF096FFAE517ABB3543328EB2C5BD2C51BDE068102A0&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220614155219>
16. Shin CH, Kim KH, Jeeva S, Kang SM. Towards Goals to Refine Prophylactic and Therapeutic Strategies Against COVID-19 Linked to Aging and Metabolic Syndrome. *Cells*. 2021 [citado 19/12/2021]; 10(6):1412. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10061412>
17. Pawlos A, Niedzielski M, Gorzelak Pabis P, Broncel M, Wozniak E. COVID-19: Direct and Indirect Mechanisms of Statins. *Int. J. Mol. Sci*. 2021 [citado 19/12/2021]; 22(8): 4177. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4177>
18. Westheim AJF, Bitorina AV, Theys J, Shiri Sverdlov R. COVID-19 infection, progression, and vaccination: Focus on obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev*. 2021 [citado 19/12/2021]; 22(10):e13313. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34269511/>
19. Yan TT, Xiao R, Wang N, Shang R, Lin G. Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities. *Theranostics*. 2021 [citado 19/12/2021]; 11(17): 8234-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343994/pdf/thnov11p8234.pdf>
20. Casari I, Manfredi M, Metharom P, Falasca M. Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2. *Prog Lipid Res*. 2021 [citado 19/12/2021]; 82: 101092.

Disponible

en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7869689/pdf/main.pdf>

21. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021 [citado 19/12/2021]; 1866(2): 158849. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849>

22. Medina Espitia ÓL, Mendoza Beltrán F, Anaya Almanza AM, Molano Salazar ÓA. COVID-19 y metabolismo: una mirada más allá del sistema respiratorio y de la enfermedad trombótica. *Rev Colomb Cardiol*. 2021 [citado 06/12/2021]; 28(4): 366-73. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332021000400366&lng=es

23. Cho KH, Kim JR, Lee IC, Kwon HJ. Native High-Density Lipoproteins (HDL) with Higher Paraoxonase Exerts a Potent Antiviral Effect against SARS-CoV-2 (COVID-19), while Glycated HDL Lost the Antiviral Activity. *Antioxidants*. 2021 [citado 06/12/2021]; 10(2): 209. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/antiox10020209>

24. Tang Y, Hu L, Liu Y, Zhou B, Qin X, Ye J, et al. Possible mechanisms of cholesterol elevation aggravating COVID-19. *Int. J. Med. Sci*. 2021 [citado 06/12/2021]; 18(15): 3533-43. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8436106/pdf/ijmsv18p3533.pdf>

25. Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virol J*. 2021 [citado 06/12/2021]; 18(1): 157. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315474/>

26. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021 [citado 06/12/2021]; 11(1):7217. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86747-5>

27. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in new York City: prospective cohort study. *BMJ*.

2020 [citado 06/12/2021]; 369:1966. Disponible en:
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>

28. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020 [citado 06/12/2021]; 28(7):1195-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>

29. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020 [citado 06/12/2021]; 14(3): 297-304. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192140/pdf/main.pdf>

30. Kluck GEG, Yoo JA, Sakarya EH, Trigatti BL. Good Cholesterol Gone Bad? HDL and COVID-19. *Int. J. Mol. Sci*. 2021 [citado 06/12/2021]; 22(19): 10182. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms221910182>

31. Sampedro Nuñez M, Aguirre Moreno N, García Fraile Fraile L, Jiménez Blanco S, Knott Torcal C, et al. Finding answers in lipid profile in COVID-19 patients. *Endocrine*. 2021 [citado 06/12/2021]; 74:443–54. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-021-02881-0>

32. Li G, Du L, Cao X, Wei X, Jiang Y, Lin Y, Nguyen V, Tan W, Wang H. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 [citado 06/12/2021]; 21(299). Disponible en:
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-05984-1>

33. Dai W, Lund H, Chen Y, Zhang J, Osinski K, Jones SZ, et al. Hypertriglyceridemia during hospitalization independently associates with mortality in patients with COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2021 [citado 06/12/2021]; 15(5):724-31. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933287421001227?via%3Dihub>

34. Zhang K, Dong SS, Guo Y, Tang SH, Wu H, Yao S, et al. Causal Associations Between Blood Lipids and COVID-19 Risk: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 [citado 06/12/2021]; 41(11): 2802-10. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8545250/pdf/atv-41-2802.pdf>

35. Sun JT, Chen Z, Nie P, Ge H, Shen L, Yang F, et al. Lipid Profile Features and Their Associations With Disease Severity and Mortality in Patients With COVID-19.

Front. Cardiovasc. Med. 2020 [citado 06/12/2021];7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746652/pdf/fcvm-07-584987.pdf>

36. Cao X, Yin R, Albrecht H, Fan D, Tan W. Cholesterol: A new game player accelerating vasculopathy caused by SARS-CoV-2? Am J Physiol Endocrinol Metab. 2020 [citado 06/12/2021]; 319(1): E197–E202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347957/?report=reader#>

37. Ferrara F, Vitiello A. The advantages of drug treatment with statins in patients with SARS-CoV-2 infection. Wien Klin Wochenschr. 2021 [citado 06/12/2021]; 133. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01845-8>

38. Stasi A, Franzin R, Fiorentino M, Squicciarro E, Castellano G, Gesualdo L. Multifaced Roles of HDL in Sepsis and SARS-CoV-2 Infection: Renal Implications. Int. J. Mol. Sci. 2021 [citado 06/12/2021]; 22(11):5980. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22115980>

39. Proto MC, Fiore D, Piscopo C, Pagano C, Galgani M, Bruzzaniti S, et al. Lipid homeostasis and mevalonate pathway in COVID-19: Basic concepts and potential therapeutic targets. Prog Lipid Res. 2021 [citado 06/12/2021]; 82: 101099. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074527/pdf/main.pdf>

40. Pérez Torres I, Guarner Lans V, Soria Castro E, Manzano Pech L, Palacios Chavarría A, Valdez Vázquez RR, et al. Alteration in the Lipid Profile and the Desaturases Activity in Patients With Severe Pneumonia by SARS-CoV-2. Front Physiol. 2021 [citado 06/12/2021]; 12:667024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8144632/pdf/fphys-12-667024.pdf>

41. Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang ZH, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19—Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. FASEB J. 2020 [citado 19/12/2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361619/pdf/FSB2-9999-na.pdf>

42. Zhang Y, Wang M, Zhang X, Liu T, Libby P, Shi GP. COVID-19, the Pandemic of the Century and Its Impact on Cardiovascular Diseases. Cardiol Discov. 2021 [citado 19/12/2021]; 1(4): 233–58. Disponible en:

<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1566076>

43. Frías Vargas M, Díaz Rodríguez A, Díaz Fernández B. Tratamiento hipolipemiente en la era COVID-19. Semergen. 2020 [citado 19/12/2021]; 46(7):497-502. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359320302069?via%3Dihub>

44. Davies SP, Mycroft West CJ, Pagani I, Hill HJ, Chen YH, Karlsson R, et al. The Hyperlipidaemic Drug Fenofibrate Significantly Reduces Infection by SARS-CoV-2 in Cell Culture Models. Front Pharmacol. 2021[citado 19/12/2021]; 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8377159/pdf/fphar-12-660490.pdf>

45. Schmidt NM, Wing PAC, McKeating JA, Maini MK. Cholesterol-modifying drugs in COVID-19. Oxf Open Immunol. 2020 [citado 19/12/2021]; 1(1):iqaa001. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337782/pdf/iqaa001.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores no refieren presentar conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Izaida Lis Montero López: conceptualización, investigación, metodología, supervisión y redacción (25 %)

Wardy Castillo López: investigación, visualización, redacción, revisión y edición (25 %)

Silvio Niño Escofet: investigación, visualización, redacción, revisión y edición (25 %)

Pedro Enrique Miguel Soca: investigación, visualización, redacción, revisión y edición (25 %)

