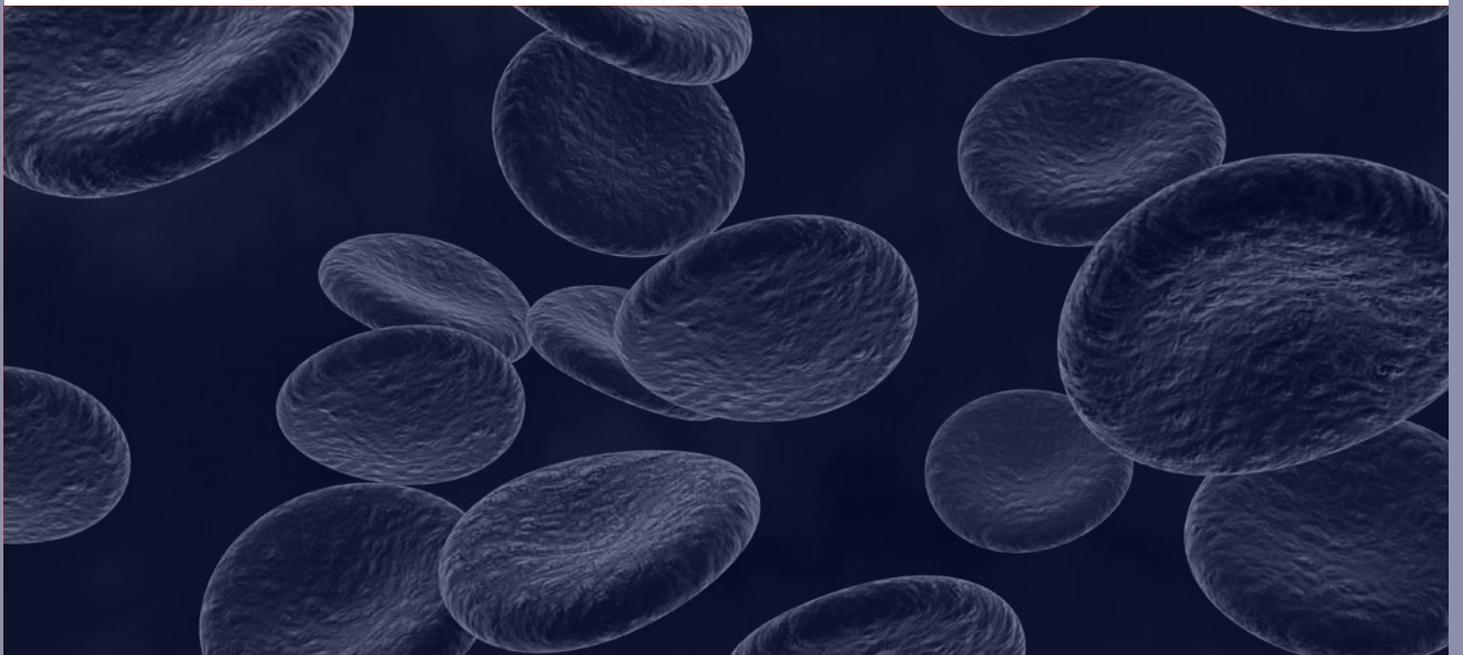


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Francisco J. Fuentes Jiménez

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **El papel de las estatinas en la pandemia por COVID-19,**

por **Francisco J. Fuentes Jiménez**

2 ■

Teniendo en cuenta la propagación y la capacidad invasiva del SARS-CoV-2 en este período crítico y la falta de herramientas terapéuticas efectivas, es necesaria la búsqueda de nuevas posibilidades terapéuticas. En este sentido el interés se ha centrado recientemente en las estatinas. Esta revisión pretende resumir las evidencias disponibles en la actualidad, acerca del potencial efecto beneficioso de las estatinas como fármacos que pueden ayudar a disminuir la morbilidad y la mortalidad de pacientes con COVID-19, muchos de los cuales presentan enfermedades cardiovasculares coexistentes.

■ PUESTA AL DÍA

8 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con el papel de las estatinas en los enfermos de COVID-19.

■ EN EL PUNTO DE MIRA

14 ■

Análisis infográfico de: Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for Statin Therapy in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40:484-6.

■ ENTREVISTA, **Dr. Pedro Valdivielso**

17 ■

El Dr. Pedro Valdivielso, responsable de la Unidad de Lípidos del Hospital Clínico de Málaga, nos habla en esta entrevista de los posibles beneficios de las estatinas en pacientes con COVID-19.

COORDINACIÓN

Francisco J. Fuentes Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna,
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Profesor Asociado de la Universidad de Córdoba.

Presidente de la Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular.

EL PAPEL DE LAS ESTATINAS EN LA PANDEMIA POR COVID-19

Francisco J. Fuentes Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

■ INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de la República Popular de China comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan. Una semana más tarde, confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus, que se ha denominado SARS-CoV-2. Al igual que otros de la familia de los coronavirus, este virus causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave, SDRA (síndrome de distrés respiratorio del adulto), *shock séptico* y fallo multiorgánico.

La incertidumbre que existe en este momento sobre el comportamiento de esta infección, el manejo clínico y el tratamiento, han obligado a las sociedades científicas, a la OMS y a los responsables de salud pública a nivel mundial a elaborar una serie de recomendaciones generales para el manejo práctico de estos pacientes, si bien es verdad que no existe aún ningún fármaco útil que controle o trate la infección. Actualmente están en diferente fase de desarrollo varias vacunas, pero aún queda mucho recorrido para conseguir una que sea efectiva y segura.

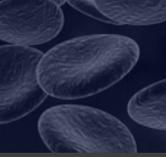
Teniendo en cuenta la propagación y la capacidad invasiva del SARS-CoV-2 en este período crítico y la falta de herramientas terapéuticas efectivas, es necesaria la búsqueda de nuevas posibilidades terapéuticas y que se defina rápidamente si otros fármacos, distintos de los utilizados convencionalmente, podrían ofrecer verdaderos beneficios clínicos en estos pacientes. En este sentido se ha centrado recientemente el interés en las estatinas. Las estatinas son fármacos baratos, fácilmente disponibles y muy bien tolerados, útiles para reducir la morbilidad y la mortalidad causadas por enfermedades cardiovasculares y que se usan de forma general para el tratamiento de

las dislipemias. También se sabe que pueden ser útiles en algunas enfermedades transmisibles como la influenza y otras enfermedades virales, disminuyendo la morbilidad, como se ha demostrado en numerosas publicaciones científicas durante los últimos 15 años, pero por alguna razón nunca se ha profundizado en este tema.

En esta revisión se pretende resumir las evidencias disponibles en la actualidad, acerca del potencial efecto beneficioso de las estatinas como fármacos que pueden ayudar a disminuir la morbilidad y la mortalidad de pacientes con COVID-19, muchos de los cuales presentan enfermedades cardiovasculares coexistentes.

■ MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

Las dislipemias son alteraciones de los niveles de los lípidos plasmáticos, generalmente debidas a problemas hereditarios o adquiridos en el metabolismo del colesterol. Los hepatocitos absorben de la circulación cerca del 50% del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Un aumento en la actividad del receptor de LDL en los hepatocitos es un método eficaz para disminuir el nivel de cLDL en plasma. Las estatinas se dirigen a los hepatocitos e inhiben la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante en el metabolismo del colesterol. Las estatinas hacen más que competir con el sustrato normal en el sitio activo de las enzimas, de tal forma que el cambio de conformación en el sitio activo que inducen hace que estos fármacos sean muy eficaces y específicos. La unión de las estatinas a la HMG-CoA reductasa es reversible. La inhibición de la HMG-CoA reductasa determina la reducción intracelular de colesterol y esto conlleva el aumento en la expresión de receptores de LDL en la membrana del hepatocito, lo que determina



la reducción de cLDL circulante y de sus precursores: IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Todas las estatinas reducen el cLDL de forma no lineal, dependiente de la dosis y después de la administración de una sola dosis diaria. Las estatinas inhiben la síntesis hepática de la apolipoproteína B-100, lo que determina una reducción de la síntesis y secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos y un aumento de la producción de receptores para las apolipoproteínas B y E. Las estatinas tienen un efecto moderado sobre el aumento de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y no influyen en la concentración de lipoproteínas, además pueden reducir de forma moderada los niveles plasmáticos de triglicéridos.

■ EFECTOS DE LAS ESTATINAS MÁS ALLÁ DEL CONTROL DEL COLESTEROL

Además de sus efectos reductores de las cifras de colesterol, las estatinas se caracterizan por una serie de efectos que van más allá del control del colesterol. Estos efectos tradicionalmente se han conocido como los efectos pleiotrópicos de las estatinas y que les confieren otras propiedades biológicas muy interesantes, que se resumen a continuación.

Efectos sobre la función endotelial

La disfunción endotelial representa un evento precoz en el inicio de la lesión aterosclerótica inducida por la hipercolesterolemia. El óxido nítrico (ON) regula la función antiaterosclerótica del endotelio. La hipercolesterolemia reduce la capacidad de las células endoteliales para producir el ON, probablemente debido a la menor disponibilidad de L-arginina, el sustrato fisiológico de la sintasa de ON, y determina una mayor degradación de ON. La reducción del colesterol por las estatinas conduce a un aumento significativo de la función endotelial. El efecto de las estatinas sobre la función endotelial puede ser parcialmente independiente de la reducción del nivel de lípidos.

Efectos sobre el proceso inflamatorio

La adhesión al endotelio y la diapédesis transendotelial de los monocitos circulantes y de los linfocitos T representan eventos clave en la formación de la lesión aterosclerótica. Las citocinas secretadas por macrófagos y linfocitos pueden modificar la función endotelial, la proliferación de células musculares lisas (CML), la degradación del colágeno y la trombosis. Las estatinas reducen la expresión y función de

moléculas de adhesión en la superficie de los leucocitos. Además, las estatinas son capaces de inhibir la migración transendotelial y la quimiotaxis de los neutrófilos, lo que puede explicar el efecto antiinflamatorio de estos compuestos. Otro efecto antiinflamatorio de las estatinas sobre monocitos y macrófagos es la disminución de la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 y la secreción de interleucina-6, inducida por lipopolisacáridos.

Efectos antiproliferativos de células musculares lisas

Las estatinas reducen la proliferación de CML aórticas e inhiben de manera dependiente de la dosis la migración de CML arteriales inducida por fibrinógeno. Las observaciones preclínicas y los estudios *in vitro* sugieren que la apoptosis puede modular la pared arterial en lesiones reestenóticas o proliferativas en las que las CML son dominantes. Además, las estatinas pueden inducir la apoptosis de CML vasculares en cultivos específicos. En modelos experimentales animales, las arterias carótidas lesionadas que recibieron estatinas 5 días antes de la inducción de la lesión, presentaron un mayor número de CML apoptóticas.

Efectos sobre la estabilidad de la placa arteriosclerótica

Los episodios coronarios son el resultado de la rotura inestable de la lesión aterosclerótica y la formación de trombos. La inestabilidad de la placa, que se manifiesta como ulceración del casquete fibroso, rotura de la placa y hemorragia interna, son características de las placas con numerosos depósitos lipídicos y macrófagos en el casquete. Las estatinas pueden inhibir la actividad gelatinolítica de las metaloproteasas, así como su secreción por macrófagos humanos en cultivo. Estudios angiográficos han demostrado que las estatinas disminuyen la progresión e inducen la regresión de la aterosclerosis coronaria, reduciendo la formación de nuevas lesiones y la incidencia de eventos coronarios. La tomografía computarizada ha demostrado evidencia de la reducción en el volumen de placas coronarias calcificadas después de 12 meses de tratamiento con estatinas.

Efectos sobre la activación plaquetaria

La hipercolesterolemia se asocia con hipercoagulabilidad, así como con una mayor activación plaquetaria. Un nivel elevado de cLDL determina un aumento de la reactividad de las plaquetas, asociado con un aumento del tromboxano A₂. Recientemente se ha dilucidado un nuevo

mecanismo por el que la actividad plaquetaria aumenta en la hipercolesterolemia debido a LDL, inhibiendo el receptor plaquetario Na⁺/H⁺. Además, la generación de trombina dependiente de plaquetas aumenta en sujetos hipercolesterolémicos y el tratamiento con estatinas determina una restauración de la formación de trombina. La terapia con estatinas se acompañó de una reducción de la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno o fibrinógeno, así como de la producción de tromboxano A₂, en paralelo con la reducción del cLDL.

Efectos sobre el proceso de la coagulación

Estudios de prevención primaria y secundaria demuestran que la terapia con estatinas reduce significativamente la formación de trombos. La acción de las estatinas implica un aumento de la actividad de tPA, así como una disminución de la actividad de PAI-1. El factor tisular juega un papel importante en el inicio de la vía de coagulación extrínseca y se localizó en macrófagos cargados de lípidos de la placa aterosclerótica. Además, se ha demostrado que las estatinas lipofílicas, como simvastatina y fluvastatina, reducen la expresión y actividad del factor tisular en macrófagos derivados de monocitos humanos en cultivo.

Otros efectos beneficiosos de las estatinas

Las estatinas pueden inhibir el crecimiento de células tumorales, un hecho confirmado en modelos experimentales *in vitro* y en algunos experimentos, *in vivo*. La reducción obtenida de la síntesis de esteroides por las estatinas sugiere que la inhibición del crecimiento de las células tumorales puede estar relacionada con la reducción de compuestos isoprenoides no esteroideos. Este efecto puede influir en la farnesilación de la proteína Ras, inhibiendo así el crecimiento de células tumorales dependientes de Ras.

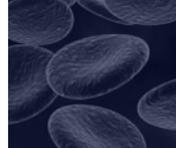
La administración de estatinas se asocia con una disminución del riesgo de fractura ósea en sujetos mayores de 50 años, probablemente debido al aumento de la densidad mineral de los huesos. Por tanto, los sujetos con hiperlipidemia que se sabe que presentan un mayor riesgo de osteoporosis (principalmente mujeres posmenopáusicas) podrían beneficiarse de la terapia con estatinas.

La evidencia experimental ha sugerido la efectividad de las estatinas en las infecciones virales y sus posibles mecanismos de acción. En algunos virus, la reducción del colesterol inducida por las estatinas en la membrana plasmática da como resultado títulos virales más bajos y dificultad del virus en la internalización en la célula huésped. Este efecto potencial de las estatinas se desarrolla en el siguiente epígrafe con más detalle.

■ ESTATINAS Y COVID-19: ¿QUÉ PUEDEN APORTAR?

Varios estudios observacionales han encontrado que las personas con comorbilidades cardiovasculares tienen más probabilidades de infectarse con el SARS-CoV-2 y de desarrollar síntomas graves. La COVID-19 también ejerce una alta carga inflamatoria que puede inducir el riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, así como inflamación vascular, miocarditis y arritmias cardíacas. La mayoría de estos pacientes están tomando estatinas para la prevención de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Por lo tanto, existe un interés creciente con respecto al uso de estatinas en pacientes con COVID-19.

En la actualidad, no se conoce si los trastornos vasculares en pacientes con COVID-19 se deben a la afectación directa del virus sobre las células endoteliales. La disfunción endotelial es un determinante principal en el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica. La disfunción microvascular endotelial se produce al romperse el equilibrio a favor de la vasoconstricción y en detrimento de la vasodilatación, lo que origina una isquemia orgánica, inflamación con edema tisular asociado y un estado procoagulante. Hay datos que apoyan la hipótesis de una infección directa de las células endoteliales por el SARS-Cov 2 y esto contribuye a una inflamación endotelial difusa. Estos hallazgos muestran la presencia de elementos virales dentro de las células endoteliales y una acumulación de células inflamatorias, con evidencia de inflamación y muerte celular endotelial. Además, la inducción de apoptosis y la piroptosis a las que estos fenómenos inflamatorios conducen podrían tener un importante papel en la lesión de células endoteliales en pacientes con COVID-19. En este mismo sentido, recientemente se ha descrito, en una pequeña serie de autopsias en pacientes con COVID-19 fallecidos, la existencia de daño endotelial grave asociado a la presencia de partículas víricas intracelulares con ruptura de las membranas celulares endoteliales junto con hallazgos histológicos que muestran fenómenos trombóticos y microangiopatía. Las estatinas mejoran la disfunción endotelial mediante una disminución de los niveles plasmáticos de colesterol y mediante un aumento en la síntesis endotelial de ON, estimulando y regulando la acción de la eNOS (ON sintasa endotelial). Además, tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, acción antitrombótica y antiproliferativa y reducen la tasa de apoptosis. Se conoce que estas acciones no son solo secundarias a sus propiedades hipolipemiantes, sino también fruto de estos efectos pleiotrópicos e independientes del descenso de los valores plasmáticos de colesterol. Estas evidencias apoyarían el uso continuo o incluso el inicio de estatinas como tratamiento adicional para pacientes con COVID-19. Por el contrario, el uso de estatinas en pacientes con COVID-19 podría aumentar el



riesgo y la gravedad de las miopatías. Algunas estatinas, como la simvastatina y la atorvastatina, se metabolizan a través de la vía metabólica CYP3A4. Por lo tanto, la administración concomitante de los inhibidores del CYP3A4 utilizados actualmente para el manejo de pacientes con COVID-19, como ritonavir, cobicistat y azitromicina, puede a su vez aumentar el riesgo de toxicidad muscular y hepática y, por lo tanto, hacer que estos pacientes puedan desarrollar síntomas graves.

Otra aportación interesante de las estatinas para el manejo de pacientes con COVID 19 radica en el hecho de que las estatinas tienen reconocida actividad antiviral y pueden bloquear la infectividad de los virus encapsulados. Existen datos que sugieren que, en algunos virus, el colesterol afecta durante las primeras etapas de la infección. En particular, en la etapa inicial de la infección, los virus se unen a receptores específicos concentrados dentro de las balsas lipídicas, áreas de la membrana plasmática ricas en colesterol. Las estatinas, al reducir el porcentaje de colesterol presente en la membrana, alteran el ensamblaje de los receptores y reducen drásticamente la posibilidad de adhesión del agente viral

al huésped. Las balsas lipídicas también participan en las fases de replicación viral, ya que constituyen paquetes de vesículas capaces de concentrar factores de replicación viral. Estos procesos también están muy desestabilizados por las estatinas. Recientemente se ha cristalizado la principal proteasa del SARS-CoV-2 (Mpro), una enzima clave del coronavirus, y que es una posible diana farmacológica. Utilizando un modelo de acoplamiento molecular se ha demostrado que las estatinas pueden ser inhibidores eficientes de esta enzima y, por tanto, podrían utilizarse como tratamiento potencial frente al SARS-Cov-2. Por supuesto, se necesitan estudios para evaluar, en modelos celulares y animales, el efecto directo de las estatinas sobre diferentes cepas virales, y más que nada sobre el coronavirus, obviamente seguidos de estudios clínicos, en gran parte dictados por la emergencia clínica actual. También hay que considerar que nunca se han investigado los efectos de las estatinas en los miembros de la familia de Coronaviridae.

En la **TABLA 1** se resume la efectividad de las estatinas en infecciones virales y sus posibles mecanismos de acción.

Tabla 1. Posibles mecanismos de acción antivirales de las estatinas

Estatinas	Modelos experimentales	Mecanismo de acción y efectos observados
Atorvastatina, rosuvastatina	Células renales (MDCK) infectadas con virus influenza A (cepas H3N2 y H1N1)	Inhibición de la proliferación viral
Atorvastatina	Ratones C57BL/6 infectados con virus influenza A (cepas H3N2 y H1N1)	Título de partículas víricas reducidas en pulmón y tasa de mortalidad reducida en ratones
Atorvastatina, simvastatina	Células renales (CrFK) infectadas con virus influenza A (cepa H1N1)	Niveles de TNF α e IL-6 reducidos en células infectadas
Simvastatina	Células de epitelio bronquial (NHBE) y células A549 estimuladas con ARNbc sintético de análogo viral	Supresión de la activación de ARNbc inducida por STAT3
Atorvastatina	Células renales (MDCK) infectadas con virus influenza A (cepa H1N1)	Inhibición precoz de la multiplicación viral e infectividad reducida por disminución del título de partículas víricas
Simvastatina	Células renales (MDCK) infectadas con virus influenza A (cepa H1N1)	Inhibición precoz de la multiplicación viral y citotoxicidad inducida por el virus reducida
Lovastatina	Células HEp-2 infectadas con VRS (cepa A2) y ratones C57BL/6 y BALB/c infectados con VRS	Replicación viral reducida en células HEp-2 y en ratones, y menor pérdida de peso inducida por el virus en ratones
Simvastatina	Ratones BALB/c infectados con el virus de la influenza A (cepa H5N1)	Disminución de las citocinas proinflamatorias
Simvastatina	Leucocitos de pacientes infectados con VIH	Disminución de células presentadoras de antígenos y de macrófagos activos
Mevastatina, simvastatina	Células de hepatocarcinoma humano (Huh7) conteniendo subgenoma del VHC	Inhibición dependiente de la dosis de la replicación del VHC y actividad antiviral adicional en combinación con inhibidos de proteasa e IFN

ARNbc: ARN bicatenario; IFN: interferón; IL: interleucina; STAT3: modulación de la expresión del transductor de señales y activador de la transcripción 3; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRS: virus respiratorio sincitial.

■ DATOS CLÍNICOS SOBRE EL USO DE ESTATINAS EN PACIENTES CON COVID-19

En los últimos meses se han comunicado varios estudios que han posicionado las estatinas como una de las terapias que hay que considerar para reducir la morbilidad y mortalidad de pacientes con COVID-19.

En el ámbito clínico, las estatinas a menudo se prescriben junto con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA-II), para sujetos con hipertensión o patología cardiovascular. Sorprendentemente, las aplicaciones clínicas de los IECA y los ARA-II para la COVID-19, también comparten un dilema similar al del tratamiento con estatinas con respecto a las contraindicaciones percibidas de aumentar la expresión de ACE2 frente a fármacos antiinflamatorios y cardioprotectores. Recientemente se ha demostrado que las personas con COVID-19 que reciben IECA o ARA-II tienen un riesgo menor de mortalidad por todas las causas a los 28 días que los que no reciben tratamiento con IECA o ARA-II. Además, la terapia combinada de estatinas y ARA-II mostró resultados alentadores con la mejora de la supervivencia de las personas infectadas con otros virus, como es el caso del virus del Ébola.

Esto mismo se ha analizado en pacientes con COVID-19. En un metanálisis reciente de Zhang *et al.* se informa que entre 13.981 casos de COVID-19, el uso intrahospitalario de estatinas en comparación con el no uso se asocia significativamente con un menor riesgo de muerte y una menor respuesta inflamatoria durante todo el período de hospitalización. En concreto, entre los sujetos que recibieron tratamiento con estatinas, la atorvastatina fue la más prescrita (representando el 83,2% del total de usuarios de estatinas), seguida de rosuvastatina (el 15,6% de los usuarios de estatinas). El tratamiento con estatinas se inició el día del ingreso hospitalario. Después del ajuste, los resultados que obtuvieron fueron que la tasa de incidencia de muerte durante un seguimiento de 28 días fue de 0,21 casos por 100 personas-día en el grupo de estatinas (la tasa de mortalidad es del 5,5%), frente a 0,27 casos por 100 personas-día en el grupo sin estatinas (tasa de mortalidad del 6,8%).

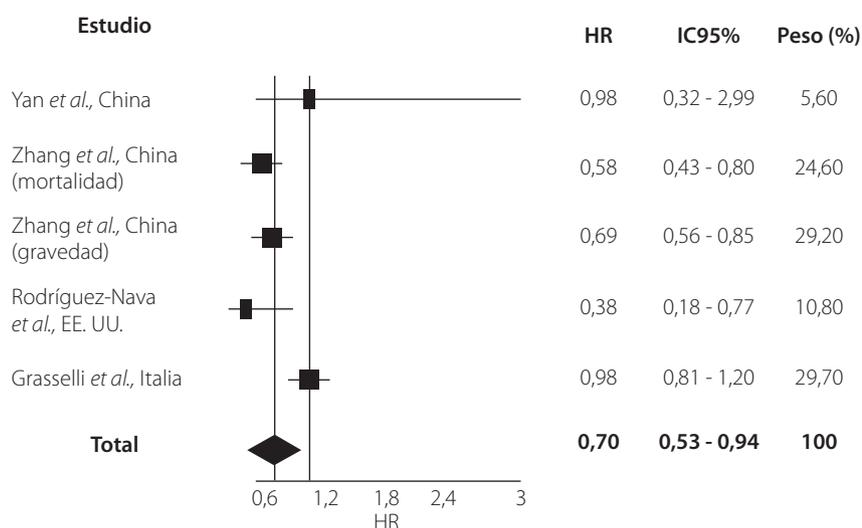
En comparación con los individuos sin uso de estatinas, los individuos en tratamiento con estatinas tuvieron una menor mortalidad bruta a los 28 días (*odds ratio* [OR]: 0,78; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,610-0,996; $p = 0,046$). Utilizando un modelo de Cox, el tratamiento con estatinas se asoció con una menor mortalidad (OR ajustada: 0,63; IC95%, 0,48-0,84; $p = 0,001$) en comparación con los que no tomaron estatinas.

Recientemente se han publicado los datos de un estudio retrospectivo llevado a cabo en la *University of California* sobre el uso de estatinas/IECA/ARA-II en el mes anterior al ingreso hospitalario entre pacientes hospitalizados por COVID-19. En él se evaluó el riesgo de un desenlace grave, el tiempo hasta el desenlace grave o la recuperación de la enfermedad. La enfermedad grave se presentó en el 53% de los 86 pacientes hospitalizados con prueba de COVID positiva. La mediana de tiempo desde la hospitalización hasta la enfermedad grave fue de 2 días; el tiempo medio de recuperación fue de 7 días. El uso de estatinas antes del ingreso se asoció con un riesgo reducido de COVID-19 grave (OR ajustada: 0,29; IC95%, 0,11-0,71; $p < 0,01$) y un tiempo más rápido de recuperación entre los que no tenían enfermedad grave (OR ajustada para la recuperación: 2,69; IC95%, 1,36-5,33; $p < 0,01$). La asociación entre el uso de estatinas y la enfermedad grave fue menor en la cohorte negativa para COVID (p para la interacción = 0,07). Hubo un tiempo de recuperación más rápido con el uso concomitante de estatinas y ARA-II (*hazard ratio* ajustada: 1,92; IC95%, 0,81-4,56). En conclusión, estos autores reportan que el uso de estatinas durante los 30 días previos al ingreso por COVID-19 se asoció con un menor riesgo de desarrollar COVID-19 grave y un tiempo más rápido de recuperación entre los pacientes sin enfermedad grave.

Por último, en un reciente metanálisis que reunió datos de 8.990 pacientes hospitalizados con COVID-19, se observó un riesgo significativamente reducido de enfermedad fatal o grave con el uso de estatinas (OR combinada: 0,70; IC95%, 0,53-0,94) en comparación con el no uso de estatinas en pacientes con COVID-19. Los hallazgos sugirieron una reducción de la enfermedad mortal o grave en un 30% y desacreditaron la creencia de posibles efectos adversos con el uso de estatinas en pacientes con COVID-19.

En la **FIGURA 1** se representa un resumen de los datos del metanálisis que incluyó los estudios previos.

Figura 1. Datos del metanálisis que demuestra la menor mortalidad del empleo de estatinas en pacientes con COVID-19.



HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

CONCLUSIONES

Estos hallazgos apoyan la idea de que los beneficios potenciales de la terapia con estatinas para COVID-19 podrían superar los riesgos potenciales de sus efectos adversos, si bien es cierto que son estudios retrospectivos y los resultados deben tomarse con cautela.

Queda mucho por determinar sobre el régimen de estatinas idóneo para el tratamiento de la COVID-19, aunque la evidencia disponible sugiere que la terapia con estatinas de intensidad moderada a alta podría ser efectiva.

Son necesarios estudios prospectivos y ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar de manera más definitiva los beneficios clínicos generales del tratamiento con estatinas para las patologías relacionadas con la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Bifulco M, Endo A. Statin: new life for an old drug. *Pharmacol Res.* 2014;88:1-2.
 Bifulco M, Gazzero P. Statins in coronavirus outbreak: It's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res.* 2020;156:104803.
 Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, *et al.* Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6:258-9.
 Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, *et al.* Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149-55.

Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest.* 2007;131:1006-12.
 Grasselli G, Greco M, Zanella A, *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1-11.
 Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effectiveness of Statins in Patients with Severe COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153-5.
 Li B, Yang J, Zhao F, *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531-8.
 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Engl J Med.* 2020;383:120-8.
 Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872370.
 Pang J, Chan DC, Watts GF. The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:64.
 Rodríguez-Nava G, Trelles-García DP, Yanez-Bello MA, Chung CW, Trelles-García VP, Friedman HJ. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24:429.
 Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5:378-87.
 Yang J, Zheng Y, Gou X, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5.
 Zhang XJ, Qin JJ, Cheng Z, *et al.* In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metabolism.* 2020;32:176-87.
 Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.

METANÁLISIS DEL EFECTO DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON COVID-19

Kow CS, Hasan SS. **Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19.** *Am J Cardiol.* 2020; 134:153-5.

Desde el comienzo de la pandemia causada por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha especulado con la viabilidad de utilizar medicamentos ya existentes, como es el caso de las estatinas. Sin embargo, existen dos puntos de vista opuestos sobre los efectos que estas podrían tener en el desarrollo clínico de la COVID-19.

En infecciones provocadas por otros coronavirus se ha observado que la alteración de la vía de formación de la proteína conocida como factor de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MYD88) resulta en una respuesta inflamatoria exagerada asociada a un mal pronóstico de la enfermedad. Aunque este efecto no se ha probado de manera concluyente en la infección por COVID-19, se conoce el efecto inhibitor de las estatinas sobre la MYD88; lo que sugiere un posible rol protector de estos fármacos en los pacientes con COVID-19 al evitar el desarrollo de esa respuesta inflamatoria exagerada. Además, las estatinas aumentan la expresión del receptor para la enzima de conversión de la angiotensina 2 y se cree que a través de este mecanismo podrían tener un efecto protector frente al daño pulmonar inducido por coronavirus.

Por otro lado, a nivel celular las estatinas causan deficiencias en el contenido de colesterol endógeno; lo que provoca un aumento de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la superficie de estas y resulta en una constante incorporación de colesterol exógeno en forma de múltiples balsas lipídicas, haciendo a la célula más accesible al coronavirus. Además, algunas investigaciones apuntan a que las estatinas podrían promover el desarrollo de la forma clínica más grave de COVID-19 e incrementar los niveles de interleucina 18 y la posterior tormenta de citocinas.

El estudio presenta un metanálisis que reúne toda la evidencia existente hasta el 27 de julio de 2020 sobre

el efecto del tratamiento con estatinas en el riesgo de desarrollar enfermedad grave o muerte debida a la COVID-19. La comparación se realizó entre pacientes con COVID-19 tratados y no tratados. Se incluyeron estudios de cohortes y casos control, siempre con pacientes con COVID-19 confirmada. La calidad de los artículos observacionales se evaluó usando la escala Newcastle-Ottawa y las *hazard ratio* (HR) ajustadas y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) correspondientes de cada estudio se combinaron mediante un modelo de efectos aleatorios (Meta XL). Se utilizó el índice I² y el modelo de efectos aleatorios para sopesar la heterogeneidad en dichos datos. De un total de 274 estudios encontrados a través de Google Scholar, PubMed y medRxiv, se incluyeron finalmente para el análisis 4 estudios con un total de 8.990 pacientes con COVID-19.

Todos los estudios analizados fueron de buena calidad (puntuación mínima de 7/9) excepto uno calificado de calidad moderada (5/9). Los análisis combinados revelaron una reducción significativa en el riesgo de sufrir enfermedad fatal o grave con el uso de estatinas en comparación con los pacientes con COVID-19 que no recibieron tratamiento con estatinas (HR: 0,70; IC95%, 0,53-0,94). Estos resultados preliminares sugieren una reducción de enfermedad fatal o grave de un 30% y pone en entredicho informaciones previas del posible daño del uso de estatinas en pacientes con COVID-19.

Según apuntan los autores, dado que este metanálisis ha incluido un amplio número de pacientes con COVID-19 de 4 estudios a gran escala, los hallazgos pueden considerarse altamente fiables. Aunque todavía no es posible extraer conclusiones concretas sobre el régimen de estatinas idóneo para el tratamiento de la COVID-19, los autores apuntan a que la evidencia disponible indica que la terapia con estatinas de intensidad moderada-alta podría ser efectiva. No obstante, están a la espera de obtener más datos procedentes de estudios prospectivos para corroborar estos hallazgos y aseguran que es necesario llevar a cabo más estudios controlados y aleatorizados para confirmar los beneficios de las estatinas en los pacientes con COVID-19.

MENSAJES CLAVE

- El estudio presenta un metanálisis que reúne toda la evidencia existente hasta el 27 de julio de 2020 sobre el efecto del tratamiento con estatinas en el riesgo de desarrollar enfermedad grave o muerte debida a la COVID-19.
- Aunque todavía no es posible extraer conclusiones concretas sobre el régimen de estatinas idóneo para el tratamiento de la COVID-19, los autores apuntan a que la evidencia disponible indica que la terapia con estatinas de intensidad moderada-alta podría ser efectiva.

EL USO INTRAHOSPITALARIO DE ESTATINAS SE ASOCIA CON UNA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19

Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, *et al.* **In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19.** *Cell Metab.* 2020;32:176-87.e4.

Las estatinas son los fármacos más utilizados en el tratamiento de las dislipemias. Están disponibles en cualquier país del mundo (incluso en los poco desarrollados), tienen bajo coste y se toleran muy bien. Además de su efecto hipolipemiante, se conocen sus efectos antiinflamatorio e inmunomodulador; razón por la que se ha sugerido su uso como opción terapéutica en los pacientes con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Así, un reciente estudio ha demostrado que las estatinas podrían inhibir la entrada del virus SARS-CoV-2 en la célula debido a que tienen la capacidad de unirse a la proteasa clave para su infectividad.

Por otro lado, se ha demostrado que las estatinas producen en los animales un aumento de la expresión del receptor de la enzima de conversión de la angiotensina 2 (el receptor que el virus utiliza para entrar a las células) y por esta razón se ha generado incertidumbre y preocupación acerca de si los pacientes en tratamiento con estatinas podrían presentar mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Con el fin de dilucidar la incógnita sobre si el tratamiento con estatinas puede beneficiar o perjudicar a los pacientes hospitalizados con COVID-19, los autores han llevado a cabo un estudio retrospectivo en 13.981 pacien-

tes con COVID-19 confirmada en 21 hospitales de Hubei (China) y determinar el efecto del uso de estatinas en los resultados clínicos tras 28 días de seguimiento. Además, se hizo un análisis de subgrupos para determinar el efecto de combinar otros fármacos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). En el análisis de los datos se utilizaron 3 métodos diferentes: el modelo de regresión de Cox, el modelo estructural marginal y el análisis por puntuación de propensión.

Los datos recogidos revelaron que el grupo de participantes que recibió estatinas ($n = 1.219$) era de mayor edad (66 frente a 57 años; $p < 0,001$) y presentaba una mayor prevalencia de enfermedades crónicas como hipertensión (81,5 frente a 30,3%; $p < 0,001$), diabetes mellitus (34,0 frente a 14,6%; $p < 0,001$), enfermedad coronaria (36,3 frente a 5,7%; $p < 0,001$), enfermedad cerebrovascular (8,8 frente a 2,3%; $p < 0,001$) y enfermedad renal crónica (5,2 frente a 3,1%; $p < 0,001$) que los no tratados con estatinas ($n = 12.762$). Las tomografías computarizadas de tórax revelaron que las lesiones pulmonares bilaterales eran más comunes en el grupo que recibió tratamiento con estatinas que en el que no lo recibió (89,5 frente a 83,7%; $p < 0,001$). En cuanto a los marcadores inflamatorios, en comparación con los no tratados, los pacientes tratados con estatinas tenían mayor proporción de neutrófilos, procalcitonina y dímero D. Entre los pacientes tratados con estatinas, el 81,5% presentaba hipertensión ($n = 993$) y, de estos, 319 recibieron tratamiento con IECA o ARA-II y 603 no recibieron ni IECA ni ARA-II.

La tasa de incidencia de mortalidad durante los 28 días de seguimiento fue de 0,21 casos por 100 personas/día en el grupo tratado con estatinas (índice de mortalidad = 5,5%) y de 0,27 casos por 100 personas/días en el grupo no tratado (índice de mortalidad = 6,8%); lo que representa un menor riesgo de muerte en el grupo de pacientes tratados con estatinas (razón de tasas de incidencia: 0,78; intervalo de confianza del 95%, 0,610-0,996; $p = 0,046$). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con estatinas combinadas con antihipertensivos IECA/ARA-II y el no tratado con antihipertensivos.

Estos resultados indican que el uso intrahospitalario de estatinas se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con estatinas en comparación con los no tratados, así como una menor respuesta inflamatoria durante todo el período que permanecieron hospitalizados. La adición de IECA o ARA-II no afectó a los resultados de mortalidad, por lo que el beneficio observado podría deberse al efecto inmunomodulador de las estatinas. Estos resultados fueron consistentes en los 3 métodos de análisis utilizados.

Los autores concluyen que sus hallazgos apoyan la idea de que los beneficios de la terapia con estatinas en pacientes con COVID-19 superan los riesgos. No obstante, para determinar definitivamente el beneficio clínico del tratamiento con estatinas en patologías relacionadas con la COVID-19, es necesario llevar a cabo más estudios prospectivos y ensayos controlados y aleatorizados.

MENSAJES CLAVE

- Estudio retrospectivo en 13.981 pacientes con COVID-19 confirmada en 21 hospitales de Hubei (China) para determinar el efecto del uso de estatinas en los resultados clínicos tras 28 días de seguimiento.
- Se hizo un análisis de subgrupos para determinar el efecto de combinar otros fármacos como los IECA y los ARA-II.
- Los resultados indican que el uso intrahospitalario de estatinas se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con estatinas en comparación con los no tratados, así como una menor respuesta inflamatoria durante todo el período que permanecieron hospitalizados.
- La adición de IECA o ARA-II no afectó a los resultados de mortalidad, por lo que el beneficio observado podría deberse al efecto inmunomodulador de las estatinas.

ESTATINAS Y LA PROTEASA CLAVE DE LA COVID-19: EVIDENCIA DE INTERACCIÓN DIRECTA POR SIMULACIÓN BIOINFORMÁTICA

Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, *et al.* **Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction.** *Arch Med Sci.* 2020;16:490-6.

En diciembre de 2019 se identificó el coronavirus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*) como el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y responsable del brote de neumonía vírica que posteriormente fue declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Hasta la fecha no existen fármacos ni vacunas eficaces contra el virus y las opciones terapéuticas continúan siendo muy limitadas.

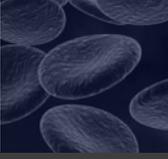
Las estatinas se han sugerido como una herramienta útil en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 por su capacidad de disminuir las complicaciones de la enfermedad cardiovascular preexistente, pero también por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador que podría ayudar a prevenir el daño pulmonar agudo provocado por este virus. El mecanismo de acción que está detrás de esta acción se desconoce, pero se cree que puede estar relacionado con la actividad proteasa que escinde las poliproteínas virales. Este paso es imprescindible para la formación de glucoproteínas esenciales para su infectividad.

La proteasa principal (Mpro) del SARS-Cov-2 desempeña un papel crucial en la replicación del virus en la célula huésped y ha sido recientemente cristalizada. El objetivo de este estudio fue examinar la interacción de las estatinas con la proteasa Mpro del virus SARS-CoV-2; dilucidar si podrían ejercer una actividad inhibitoria sobre ella, y aclarar su posible utilidad en el tratamiento de la COVID-19.

Se estudió la afinidad de la Mpro del SARS-Cov-2 con un ligando estándar, inhibidores de la proteasa y 7 estatinas (simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, pitavastatina, lovastatina, fluvastatina y atorvastatina). Para visualizar las interacciones proteína-ligando, se utilizó el programa bioinformático AutoDock/Vina y MOE (*Molecular Operating Environment*). La Mpro del SARS-CoV-2 se acopló con todas las estatinas y se utilizaron como comparación los fármacos antivirales y antirretrovirales favipiravir, nelfinavir y lopinavir. Las energías de enlace de la interacción entre el sitio de acoplamiento 6LU7 de la Mpro con el ligando estándar, favipiravir, nelfinavir, lopinavir, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, pitavastatina, lovastatina, fluvastatina y atorvastatina fueron: -6,8; -5,8; -7,9; -7,9; -7,0; -7,7; -6,6; -8,2; -7,4; -7,7, y -6,8 kcal/mol, respectivamente.

Los resultados de acoplamiento molecular basados en la energía de enlace de pitavastatina, rosuvastatina, lovastatina y fluvastatina sugieren que estas estatinas podrían tener un potencial efecto inhibitorio de la Mpro de la COVID-19. De hecho, existe una interacción especialmente importante de la pitavastatina con la Mpro, que es incluso mayor que la del inhibidor de proteasa lopinavir.

Los estudios de acoplamiento molecular podrían ser de gran valor, ya que hasta ahora no se habían investigado los efectos de la estructura química en la eficacia de acoplamiento de las estatinas y su actividad en la inhibición de la enzima proteasa principal del SARS-CoV-2. Dado que la pitavastatina ha demostrado una potente actividad antiviral contra el virus del Ébola, podría también albergar un efecto antiviral frente a SARS-CoV-2. No obstante, rosuvastatina, lovastatina y fluvastatina también podrían ser útiles en el tratamiento de la COVID-19.



Se puede concluir que, además de disminuir las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con COVID-19, las estatinas pueden afectar directamente a la partícula viral y justifican la investigación de esta actividad en mayor profundidad, especialmente en el caso de la pitavastatina. La limitación de estos hallazgos reside en la propia naturaleza del estudio bioinformático y es necesaria su confirmación mediante estudios experimentales.

MENSAJES CLAVE

- Las estatinas se han sugerido como una herramienta útil en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 por su capacidad de disminuir las complicaciones de la enfermedad cardiovascular preexistente, pero también por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador que podría ayudar a prevenir el daño pulmonar agudo provocado por este virus.
- Los estudios de acoplamiento molecular podrían ser de gran valor, ya que hasta ahora no se habían investigado los efectos de la estructura química en la eficacia de acoplamiento de las estatinas y su actividad en la inhibición de la enzima proteasa principal del SARS-CoV-2.

NIVELES REDUCIDOS DE LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD SE CORRELACIONAN CON LA GRAVEDAD DE LOS PACIENTES CON COVID-19: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL

Wang G, Zhang Q, Zhao X, *et al.* **Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study.** *Lipids Health Dis.* 2020;19:204.

El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es un tipo de coronavirus causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aunque la comprensión acerca de las características de la enfermedad es cada vez mayor, todavía no se conocen con exactitud los efectos del virus SARS-CoV-2 en el metabolismo humano. El virus SARS-CoV-2 parece tener un efecto sobre los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol total (CT) ya que ambos están significativamente reducidos en los pacientes con COVID-9. Sin embargo, rara vez se ha reportado disminución de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

La principal función de las HDL es la de transportar colesterol desde los tejidos extrahepáticos hasta el hígado para su metabolismo. Aunque se conoce bien su principal actividad hipolipemiente, estudios recientes han mostrado que también pueden actuar como antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos. Se ha observado además que los pacientes con bajos niveles de cHDL presentan mayor riesgo de infección y peores resultados clínicos. Por esta razón, se estima que las HDL podrían desempeñar un papel protector en algunas enfermedades infecciosas. En el caso de la COVID-19, se ha sugerido que los niveles de HDL podrían estar asociados con la prognosis de los pacientes con COVID-19.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue describir los niveles lipídicos de los pacientes diagnosticados de COVID-19 y analizar su correlación con el riesgo de presentar eventos graves en el desarrollo de la enfermedad. Para ello, se reclutó a un total de 228 adultos con COVID-19 entre enero y marzo de 2020 en Changsha, China. Como control, se utilizaron los datos de 1.140 participantes sanos ajustados por edad y sexo. En el análisis de los datos clínicos se utilizó la mediana con rango intercuartílico y el test de Mann-Whitney. Finalmente, para la correlación entre los niveles de cHDL y la gravedad de la COVID-19 se empleó la curva de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox.

En el análisis de los resultados, al comparar los datos de los pacientes con COVID-19 con los de los controles, los pacientes con COVID-19 mostraron unos niveles significativamente menores de CT (mediana, 3,76 frente a 4,65 mmol/L; $p = 0,031$), triglicéridos (mediana, 1,08 frente a 1,21 mmol/L; $p < 0,001$), de cLDL (mediana, 2,63 frente a 2,83 mmol/L; $p < 0,001$) y de cHDL (mediana, 0,78 frente a 1,37 mmol/L; $p < 0,001$), respectivamente. Si la comparación se realiza entre los datos de los pacientes con COVID-19 grave y no grave, los pacientes con COVID-19 grave presentan concentraciones significativamente menores únicamente de cHDL (mediana, 0,69 frente a 0,79 mmol/L; $p = 0,032$). Cuando se compararon con los que tenían mayores niveles de cHDL, los pacientes que mostraron niveles más bajos de cHDL fueron en mayor proporción varones (69,57 frente a 45,60%; $p = 0,004$), pacientes con niveles más altos de proteína C reactiva (mediana, 27,83 frente a 12,56 mg/L; $p < 0,001$) y que presentaron mayor número de eventos graves (36,96 frente a 14,84%; $p = 0,001$). Además, se observó que los pacientes con niveles bajos de cHDL en el momento de su ingreso en el hospital, mostraron un mayor riesgo de desarrollar eventos graves en comparación con los pacientes con niveles altos de cHDL (*log rank* $p = 0,009$). Tras el ajuste por edad, género y enfermedades

subyacentes, estos pacientes todavía mostraban un mayor riesgo de desarrollar cuadros graves que aquellos con niveles altos de cHDL (*hazard ratio*: 2,827, intervalo de confianza del 95%, 1,190-6,714; $p = 0,019$).

En conclusión, los pacientes con COVID-19 presentaron niveles de cHDL menores que los sujetos controles que se correlacionaron con un riesgo mayor de desarrollar cuadros graves de la enfermedad. Este estudio sugiere que el cHDL podría estar jugando un papel protector en los pacientes con COVID-19 a través de un mecanismo todavía desconocido. Además, monitorizar y regular de manera más estrecha los niveles de cHDL en los pacientes que presentan bajas concentraciones podría representar un tratamiento clave en el manejo de estos pacientes en el futuro.

MENSAJES CLAVE

- El objetivo de este estudio retrospectivo fue describir los niveles lipídicos de los pacientes diagnosticados de COVID-19 y analizar su correlación con el riesgo de presentar eventos graves en el desarrollo de la enfermedad.
- Los pacientes con COVID-19 presentaron niveles de cHDL menores que los sujetos controles que se correlacionaron con un riesgo mayor de desarrollar cuadros graves de la enfermedad.
- Este estudio sugiere que el cHDL podría estar jugando un papel protector en los pacientes con COVID-19 a través de un mecanismo todavía desconocido.

¿PUEDEN LAS ESTATINAS Y LOS INHIBIDORES DE LA PCSK9 PROTEGER DE LA COVID-19 EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR?

Scicali R, Di Pino A, Piro A, Rabuazzo AM, Purrello F. **May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects?** *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:1068-9.

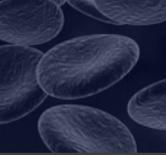
Un 25% de los sujetos con COVID-19 tratados en una unidad de cuidados intensivos tienen antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En este contexto, los pacientes jóvenes con mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares, como son aquellos con hipercolesterolemia familiar (HF), pueden tener consecuencias nocivas

por la COVID-19. Es de destacar que la COVID-19 puede provocar trastornos en los lípidos durante la infección por coronavirus por síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV). En este contexto, es de suma importancia la adherencia e intensificación de las terapias hipolipemiantes para lograr reducir adecuadamente el riesgo cardiovascular en sujetos hipercolesterolémicos.

Los autores también comentan otro aspecto que se debe tener en cuenta y es el papel del colesterol durante la infección viral, especialmente en el virus ARN. Se ha demostrado que los microdominios de membrana ricos en colesterol facilitaban la interacción entre la glucoproteína S de superficie del SARS-CoV y el receptor celular de la enzima de conversión de la angiotensina 2. Además, después de la entrada celular, el virus ARN requiere una gran cantidad de colesterol intracelular y ácidos grasos para la formación del complejo de replicación. En este sentido, las terapias hipolipemiantes pueden tener un doble efecto beneficioso en sujetos hipercolesterolémicos al reducir el riesgo cardiovascular e interferir con COVID-19. Cabe señalar, al respecto, que las estatinas constituyen la primera opción para reducir los lípidos en la práctica clínica y que actúan inhibiendo la HMGCR.

Los autores sugieren que puede resultar de interés evaluar el impacto de las estatinas de alta intensidad (especialmente las estatinas hidrófilas) en sujetos hipercolesterolémicos con COVID-19 tanto en lo referente a morbilidad como a pronóstico. De hecho, ellos mismos hacen referencia a estudios en los que se ha observado que el colesterol de la membrana está más aumentado en sujetos hipercolesterolémicos que en sujetos normocolesterolémicos, demostrando que rosuvastatina reduce eficazmente los niveles de colesterol de membrana en sujetos hipercolesterolémicos.

Las terapias hipolipemiantes disponibles más recientes son los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Se ha demostrado que pueden reducir a la mitad el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuir significativamente el riesgo cardiovascular en sujetos hipercolesterolémicos como los pacientes con HF. En cuanto al impacto de los niveles de PCSK9 en la infección viral, se ha demostrado que la PCSK9 promueve la degradación de la proteína 1 relacionada con el receptor de las LDL (LRP1). De hecho, una expresión aumentada de LRP1 se asoció con una infectividad reducida por citomegalovirus (CMV) al agotar el colesterol intracelular en fibroblastos infectados por CMV. Por tanto, una mayor expresión de LRP1 podría ser una respuesta de defensa a la infección por virus. Por el contrario, al inducir la degradación de LRP1, la PCSK9 puede incrementar



la infectividad viral y su inhibición puede ser útil para interferir con la infectividad de virus como el de la COVID-19. De acuerdo con estas consideraciones, la inhibición de la PCSK9 no se asocia en los ensayos clínicos con un mayor riesgo de infección por virus. Puede ser interesante evaluar el impacto de los inhibidores de la PCSK9 sobre la morbilidad y el pronóstico de sujetos hipercolesterolémicos infectados por COVID-19.

MENSAJES CLAVE

- Los sujetos hipercolesterolémicos, como los que presentan HF, tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y su riesgo puede empeorar con la COVID-19.
- Las estatinas y los inhibidores de la PCSK9 pueden ser útiles para reducir el riesgo cardiovascular e interferir con la COVID-19 en sujetos con HF.
- Se necesitan más estudios para evaluar el impacto de estas terapias hipolipemiantes en sujetos hipercolesterolémicos infectados por COVID-19.

Consideraciones de la terapia con estatinas en pacientes con COVID-19

Dashti-Khavidaki S, Khalili H
Pharmacotherapy. 2020;40:484-6.

ESTATINAS EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19



La actual pandemia de coronavirus es un brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causando un **síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2)**.

La principal causa de muerte por COVID-19 es el **síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)** que es un evento inmunopatológico.



Mecanismo de acción del SDRA

Respuesta inflamatoria sistémica incontrolada y tormenta de citocinas, producida tras la liberación de citocinas proinflamatorias (interferones [IFN], interleucinas [IL], factor de necrosis tumoral [TNF] - α) y quimiocinas.



Estatinas

Las estatinas son bien conocidas por sus efectos antiinflamatorios y algunos hospitales las han incluido en el protocolo de tratamiento de la COVID-19. En este artículo se resumen los puntos principales que se deben considerar antes de incorporar estatinas en un régimen de tratamiento para la COVID-19.

POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS EN EL SDRA

▶ En un modelo de ratones, se demostró que la **señalización de RTT a través de la proteína adaptadora TRIF mitiga el SDRA**, el cual es considerado como la principal causa de muerte en la enfermedad del SARS-CoV.



▶ La expresión génica de la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88), inducida por la infección por SARS-CoV, actúa sobre la vía de señalización de los RTT. Tanto la sobreexpresión como la infraexpresión del gen *MyD88* se han relacionado con mayor mortalidad tras infección por MERS-CoV.

▶ En las vías de señalización de RTTs-MyD88, el factor nuclear κ B (NF- κ B) es activado por infecciones por coronavirus y, en un modelo de ratones, **la inhibición de NF- κ B mejoró la infección pulmonar y la supervivencia después de la infección por SARS-CoV.**

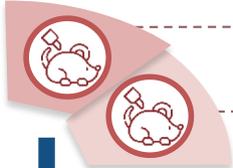


Hipótesis acerca de usar estatinas para el tratamiento de la infección por MERS-CoV y COVID-19



Las estatinas mantienen MyD88 en niveles normales durante la hipoxia y mitigan la activación de NF-κB

Sin embargo, en estudios con animales se ha observado:



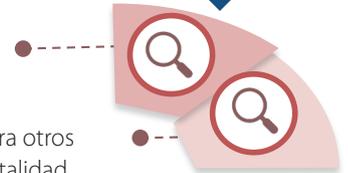
- La inhibición aberrante de las señales de la proteína adaptadora de RTT (TRIF) o MyD88 da como resultado **daño pulmonar grave y la muerte.**
- En infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV, la supresión de la vía de RTT conduce a un **aumento de la carga viral** que persiste durante más tiempo y **aumenta el riesgo de transmisión de persona a persona.**



Las estatinas, por su potencial de detener la señalización de RTT y NF-κB, conllevan un posible riesgo de exacerbar las señales inmunitarias compensatorias y, con ello, un mal pronóstico de la enfermedad

- ▶ Un análisis retrospectivo de un ensayo clínico multicéntrico sobre la eficacia de la rosuvastatina contra el SDRA inducido por infección, mostró **niveles más altos de IL-18 y mayor mortalidad en pacientes tratados con estatinas.**

- ▶ Aunque algunos hospitales de EE. UU. incluyeron estatinas en el tratamiento de la COVID-19, para otros es preocupante el aumento de IL-18, inducido por las estatinas y el deterioro del SDRA y su mortalidad.



CONSIDERACIONES EN SITUACIONES REALES



Los pacientes con comorbilidades comunes:

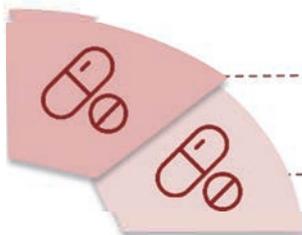
- ✓ **Hipertensión**
- ✓ **Enfermedades cardiovasculares**
- ✓ **Diabetes**

tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, de desarrollar SDRA y mayor riesgo de mortalidad.



- ▶ La mayoría de estos pacientes toman estatinas de manera rutinaria debido a la diabetes y las recomendaciones cardiovasculares.
- ▶ **No hay evidencia para suspender las estatinas en estos pacientes durante un episodio de COVID-19.**

EFFECTOS ADVERSOS COMUNES ENTRE COVID-19 Y ESTATINAS



El inicio de estatinas en pacientes con COVID-19 puede aumentar el riesgo y la gravedad de miopatías y daño renal agudo.

Tanto la terapia con estatinas como la COVID-19 aumentan las enzimas hepáticas y es difícil de diferenciar cuál es el origen si se comienza la terapia con estatinas durante un episodio de COVID-19.

INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA ENTRE ESTATINAS Y AGENTES ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO CON COVID-19

La mayoría de las estatinas disponibles son sustratos del citocromo P450 (CYP), especialmente de las isoenzimas 3A y las glicoproteínas P (P-gp).



Los inhibidores de la proteasa (ej. lopinavir, darunavir) y sus potenciadores farmacocinéticos (ritonavir y cobicistat) son potentes inhibidores del CYP3A y P-gp, y su administración concomitante con estatinas da como resultado un aumento notable de la exposición a las estatinas y de sus efectos adversos.



Debe evitarse la coadministración de simvastatina o lovastatina con ritonavir / cobicistat, que son potenciadores de los inhibidores de la proteasa



Se han propuesto dosis diarias máximas de 20 mg de atorvastatina y de 10-20 mg de rosuvastatina en pacientes que reciben potenciadores de los inhibidores de la proteasa (ritonavir/cobicistat)

CONCLUSIONES

Aunque existe una necesidad urgente de encontrar opciones seguras y disponibles para el tratamiento de la COVID-19 y el SDRA, se deben **equilibrar las expectativas de estos fármacos inmunomoduladores y la posibilidad de exacerbación de la enfermedad por su causa.**



Continuación de la terapia con estatinas en pacientes con COVID-19 con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes, siguiendo las recomendaciones.



Inicio de estatinas en pacientes con COVID-19 que presentan lesión cardíaca aguda, siguiendo las recomendaciones.

Sin embargo, el inicio del tratamiento con estatinas para tratar episodios de COVID-19 se puede hacer solo como un ensayo clínico, pero no de forma rutinaria.

“LAS ESTATINAS, POR SU EFECTO ANTIINFLAMATORIO, PODRÍAN MEJORAR EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA”

¿De qué modo los niveles de HDL podrían asociarse con el pronóstico de la enfermedad?

► Está publicado que niveles bajos de HDL empeoran el pronóstico en la neumonía por SARS-CoV-2, aunque estos resultados son poco robustos y no han sido confirmados en algún estudio prospectivo con muy pocos casos. Se ha especulado que las HDL de los pacientes infectados han perdido sus propiedades antiinflamatorias; además, en los procesos inflamatorios agudos se produce un exceso de producción de amiloide A sérica que, característicamente, se incorpora a las HDL con la consiguiente merma en sus funciones.

¿Cómo pueden las terapias hipolipemiantes interferir con la COVID-19?

► Se ha especulado que las estatinas, por su efecto antiinflamatorio, podrían mejorar el pronóstico de los pacientes con neumonía. Además, al reducirse los niveles de colesterol circulante, se reducen también las

balsas de lípidos de las membranas y ello dificulta la entrada en las células del virus. Se especula igualmente con



DR. PEDRO VALDIVIELSO

Responsable de la Unidad de Lípidos del Hospital Clínico de Málaga. Catedrático de Medicina, Universidad de Málaga. Presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Coordinador del Grupo de Trabajo de las Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis..

un efecto antiviral directo de las estatinas sobre la proteasa principal del SARS-CoV-2.

¿Qué evidencias apoyan el beneficio de las estatinas en pacientes con COVID-19?

► Varios estudios observacionales publicados hasta la fecha han indicado que aquellos pacientes ingresados por neumonía COVID-19 que tomaban estatinas tenían mejor pronóstico global, menor requerimiento de apoyo ventilatorio o menor número de días sometidos a ventilación mecánica y, además, menor mortalidad que aquellos no tratados con estos fármacos.

En el contexto de la COVID, ¿deberían modificarse los criterios de elección de la estatina para pacientes hipercolesterolémicos?

► En mi conocimiento, no existen evidencias científicas para seleccionar una estatina frente a otra en el contexto de la pandemia de COVID.

¿El inicio o mantenimiento del tratamiento con estatinas puede ser desaconsejable en algunos pacientes con COVID-19?

► Desde mi punto de vista, no se debe comenzar tratamiento con estatinas en el paciente que está enfermo por COVID-19; aunque parece deducirse beneficio en los estudios observacionales antes mencionados, solo un ensayo clínico podría confirmar dicho beneficio. Por el contrario, no veo que el paciente con una forma leve o moderada de la enfermedad, que pueda

mantener su ingesta oral, deba suspender su tratamiento con estatinas.

¿Se dispone de datos sobre el impacto de los inhibidores de la PCSK9 en pacientes con COVID-19?

► En mi conocimiento, no hay publicaciones científicas, más allá de las meras hipótesis, que relacionen la COVID-19 y los inhibidores de la PCSK9, lo cual no es de extrañar, porque el porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia que reciben este tratamiento es muy bajo en comparación con las estatinas.

Muchos pacientes tratados con hipolipemiantes reciben también IECA o ARA-II. ¿Existen evidencias sobre la seguridad de esta combinación en pacientes con COVID-19?

► Un estudio en la población de Wuhan sobre 13.000 sujetos ingresados por esta enfermedad mostró que la toma concurrente de IECA o de ARA II no redujo el beneficio potencial de las estatinas en términos de mortalidad y pronóstico global.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2020 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group