



Uso de estatinas, gravedad y recuperación de COVID-19

Las estatinas reducen la gravedad de COVID-19 probablemente al eliminar el colesterol que el virus usa para infectar

Lori B. Daniels, MD, MAS Amy M. Sitapati, MD Jing Zhang, MS, et al. Fuente: The American Journal of Cardiology

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>

Al analizar los registros médicos anonimizados de los pacientes, los investigadores de UC San Diego descubrieron que las **estatinas** reductoras del colesterol reducían el riesgo de infección grave por COVID-19, mientras que los experimentos de laboratorio descubrieron un mecanismo celular que ayuda a explicar por qué.

Fundamentos

El impacto de las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) en la gravedad y recuperación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es importante dada su alta prevalencia de uso entre personas con riesgo de sufrir COVID-19 grave.

Estudiamos la asociación entre el uso de estatinas / inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / ARB en el mes anterior al ingreso hospitalario, con el riesgo de un resultado grave y con el tiempo hasta el resultado grave o la recuperación de la enfermedad, entre los pacientes hospitalizados por COVID-19. Realizamos un estudio **retrospectivo** de un solo centro de todos los pacientes hospitalizados en la Universidad de California San Diego Health entre el 10 de febrero de 2020 y el 17 de junio de 2020 (n = 170 hospitalizados por COVID-19, n = 5281 controles COVID negativos).

Se utilizaron análisis de regresión logística y riesgos competitivos para investigar la progresión a enfermedad grave (muerte o ingreso en la unidad de cuidados intensivos) y el tiempo hasta el alta sin enfermedad grave. Se produjo una enfermedad grave en el 53% de los pacientes hospitalizados con COVID positivo. La mediana de tiempo desde la hospitalización hasta la enfermedad grave fue de 2 días; la mediana del tiempo de recuperación fue de 7 días.

El uso de estatinas antes de la admisión se asoció con un **riesgo reducido** de COVID-19 grave (OR ajustado 0,29; IC del 95%: 0,11 a 0,71, $p < 0,01$) y un tiempo de recuperación más rápido entre los que no tenían enfermedad grave (HR ajustado para la recuperación 2,69, 95% IC 1,36 a 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 evidencia potencial de un tiempo de recuperación más rápido con el uso de ARB (CRI ajustado 1,92; IC del 95%: 0,81 a 4,56). En conclusión, 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 de recuperación más rápido** entre los pacientes sin enfermedad grave.

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es responsable del síndrome clínico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que ha causado una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Las personas con enfermedad cardiovascular subyacente (ECV), hipertensión y diabetes se han identificado como grupos con un riesgo particularmente alto de desarrollar COVID-19 grave.

Debido a que una gran proporción de pacientes con estas afecciones toman estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o bloqueadores de los receptores de angiotensinógeno II (ARA), se ha especulado acerca de si estos medicamentos cardiovasculares pueden influir en el riesgo de COVID-19.

La ECA2 puede ser un vínculo mecanicista entre las enfermedades cardiovasculares, el uso de estatinas, los inhibidores de la ECA o los ARA y el COVID-19 . La ACE2 es una enzima con múltiples funciones, que actúa como receptor a través del cual el SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas, además de desempeñar un papel integral en la contrarrestación de la activación del sistema renina-angiotensina-angiotensinógeno.

La ACE2 es una aminopeptidasa unida a la membrana expresada ampliamente en humanos, incluso en el corazón y en las células epiteliales alveolares pulmonares.⁵ La ACE2 actúa sobre la angiotensina II para formar angiotensina-(1 a 7) que tiene efectos antiinflamatorios, antifibróticos y vasodilatadores. Los inhibidores de la ECA y ARB puede aumentar la expresión de ACE2, lo que lleva a algunos a especular que estos medicamentos pueden aumentar la susceptibilidad al COVID-19; otros han postulado efectos protectores a través de acciones antiinflamatorias.

Las estatinas también regulan positivamente la ECA2 y tienen efectos pleotrópicos adicionales para contrarrestar la inflamación y el estrés oxidativo.

Además, las estatinas pueden bloquear la infectividad del SARS-CoV-2 a través de unión a la proteasa principal. El propósito de este estudio observacional de un solo centro de pacientes hospitalizados por COVID-19 fue investigar la asociación del uso de estatinas, inhibidores de la ECA o ARB, con (1) progresión a enfermedad grave (muerte o ingreso en la unidad de cuidados intensivos [UCI]) y tiempo hasta el inicio de la enfermedad grave o hasta la recuperación, definido como el alta hospitalaria sin desarrollo de la enfermedad grave.

UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA - SAN DIEGO

No existen tratamientos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para COVID-19, la infección pandémica causada por un nuevo coronavirus. Si bien se están probando varias terapias en ensayos clínicos, el estándar de atención actual implica proporcionar a los pacientes líquidos y medicamentos para reducir la fiebre. Para acelerar la búsqueda de nuevas terapias COVID-19, los investigadores están probando medicamentos reutilizados (medicamentos que ya se sabe que son seguros para el uso humano porque están aprobados por la FDA para otras afecciones) por su capacidad para mitigar el virus.

Investigadores de UC San Diego Health informaron recientemente que las **estatinas**, medicamentos para reducir el colesterol de uso generalizado, están asociados con un riesgo reducido de desarrollar la enfermedad COVID-19 grave, así como con tiempos de recuperación más rápidos. Un segundo equipo de investigación de la Facultad de Medicina de UC San Diego ha descubierto evidencia que ayuda a explicar por qué: en resumen, eliminar el colesterol de las membranas celulares evita que el coronavirus ingrese.

El estudio clínico, publicado el 15 de septiembre de 2020 en [American Journal of Cardiology](#), fue dirigido por Lori Daniels, MD, profesora y directora de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares de UC San Diego Health, y Karen Messer, PhD, profesora y jefa de la División de Bioestadística y Bioinformática en el Departamento de Medicina Familiar y Salud Pública.

El estudio mecanicista, publicado el 18 de septiembre de 2020 en [The EMBO Journal](#), fue dirigido por Tariq Rana, PhD, profesor y jefe de la División de Genética en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de UC San Diego y el Centro de Cáncer Moores.

A los pacientes con COVID-19 que tomaron estatinas les fue mejor

Una molécula conocida como **ACE2** se asienta como el pomo de una puerta en las superficies externas de muchas células humanas, donde ayuda a regular y reducir la presión arterial. La ACE2 puede verse afectada por las estatinas recetadas y otros medicamentos utilizados para la enfermedad cardiovascular.

Pero, en enero de 2020, los investigadores descubrieron un nuevo papel para ACE2: el SARS-CoV-2, el coronavirus que causa COVID-19, utiliza principalmente el receptor para ingresar a las células pulmonares y establecer infecciones respiratorias.

"Cuando se enfrentó a este nuevo virus al comienzo de la pandemia, hubo mucha especulación en torno a ciertos medicamentos que afectan la ACE2, incluidas las estatinas, y si pueden influir en el riesgo de COVID-19", dijo Daniels. "Necesitábamos confirmar si el uso de estatinas tiene o no un impacto en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 de una

persona y determinar si era seguro para nuestros pacientes continuar con sus medicamentos".

Para hacer esto, Daniels, Messer y su equipo analizaron retrospectivamente los registros médicos electrónicos de 170 pacientes con COVID-19 y 5,281 pacientes de control negativo para COVID hospitalizados en UC San Diego Health entre febrero y junio de 2020. Recopilaron datos anónimos que incluían a los pacientes gravedad de la enfermedad, duración de la estancia hospitalaria, resultado y uso de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) en los 30 días anteriores a la admisión hospitalaria.

Entre los pacientes con COVID-19, el 27 por ciento tomaba estatinas de forma activa al momento de la admisión, mientras que el 21 por ciento tomaba un inhibidor de la ECA y el 12 por ciento tomaba un ARA. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 9,7 días para los pacientes con COVID-19.

Los investigadores encontraron que el uso de estatinas antes de la admisión hospitalaria por COVID-19 se asoció con una **reducción de más del 50 por ciento en el riesgo de desarrollar COVID-19 grave**, en comparación con aquellos con COVID-19 pero que no toman estatinas. Los pacientes con COVID-19 que tomaban estatinas antes de la hospitalización también se **recuperaron más rápido** que aquellos que no tomaron el medicamento para reducir el colesterol.

“Descubrimos que las estatinas no solo son seguras sino que potencialmente protegen contra una infección grave por COVID-19”, dijo Daniels.

Las estatinas pueden inhibir específicamente la infección por SARS-CoV-2 a través de sus conocidos efectos antiinflamatorios y capacidades de unión, ya que podrían detener potencialmente la progresión del virus".

Este estudio inicial fue relativamente pequeño y se centró en un solo sistema de salud. En el futuro, Daniels se está asociando con la American Heart Association para analizar miles de pacientes en todo el país para corroborar los datos que ha desarrollado localmente.

"Les digo a mis pacientes que toman estatinas, inhibidores de la ECA u otros ARB que sigan tomándolos", dijo. "El miedo al COVID-19 no debería ser una razón para detenerse, en todo caso, los hallazgos de nuestra investigación deberían ser un incentivo para continuar con su medicación".

Drenar el colesterol de las membranas celulares bloquea la entrada del SARS-CoV-2

Las estatinas aún no estaban en el radar de Rana cuando comenzaron su estudio EMBO Journal hace aproximadamente seis meses. Al principio, su equipo simplemente tenía curiosidad por ver qué genes se "encienden" en las células pulmonares humanas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2.

Un gen llamado CH25H estaba "ardiendo", dijo Rana. CH25H codifica una enzima que modifica el colesterol. "Me emocioné porque con el VIH, el Zika y algunos otros, sabemos que el CH25H bloquea la capacidad del virus para ingresar a las células humanas".

Esto es lo que sucede dentro de nuestras células: la actividad enzimática de CH25H produce una forma modificada de colesterol llamada 25-hidroxicolesterol (25HC). A su vez, el 25HC activa otra enzima llamada ACAT, que se encuentra dentro de las células del retículo endoplásmico. ACAT luego agota el colesterol accesible en la membrana celular. Es un proceso que ocurre normalmente y que se acelera durante algunas infecciones virales.

El equipo rápidamente se puso a trabajar examinando el 25HC en el contexto del SARS-CoV-2 desde varios ángulos. Exploraron lo que les sucede a las células pulmonares humanas en el laboratorio con y sin tratamiento con 25HC cuando se exponen primero a un virus no infeccioso que porta la proteína pico del SARS-CoV-2 (su clave para la entrada celular) o al SARS-CoV-2 vivo. virus en sí.

No importa en qué dirección lo hicieran, la adición de 25HC inhibió la capacidad del virus para ingresar a las células, bloqueando la infección casi por completo.

"La diferencia entre las células no tratadas y las tratadas con 25HC fue como el día y la noche", dijo Rana.

Si bien el SARS-CoV-2 usa el receptor ACE2 para acoplarse inicialmente a una célula, el estudio de Rana sugiere que el virus también necesita colesterol (que normalmente se encuentra en las membranas celulares) para fusionarse y entrar en la célula. El 25HC elimina gran parte del colesterol de la membrana, lo que evita la entrada de virus.

De manera similar, las estatinas probablemente sean beneficiosas para prevenir o reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 porque, aunque están destinadas a eliminar el colesterol de los vasos sanguíneos, también **eliminan el colesterol de las membranas celulares**. Como resultado, el coronavirus no puede entrar.

"Esto ya está sucediendo en nuestro cuerpo de forma regular, por lo que quizás solo necesitemos darle un impulso, con estatinas o por otros medios, para resistir mejor algunos virus", dijo Rana. "No es diferente a la inmunoterapia contra el cáncer: la idea de que a veces, en lugar de atacar un tumor directamente, es mejor armar el sistema inmunológico del paciente para que haga un mejor trabajo eliminando los tumores por sí solo".

Si puede convertirse en un tratamiento, el 25HC podría funcionar incluso mejor como antivírico que las estatinas, dijo Rana. Eso es porque trabaja específicamente sobre el colesterol en las membranas celulares, en lugar del colesterol en todo el cuerpo. Como todos los medicamentos, las estatinas pueden causar efectos secundarios negativos, incluidos problemas digestivos y dolores musculares, y es posible que no sean una opción para muchas personas con COVID-19. Es más, aunque algunos estudios previos sugirieron que las estatinas también pueden elevar los niveles de ACE2, lo que podría permitir una mayor entrada viral, el equipo de Rana no vio un aumento en el receptor en respuesta al 25HC.

Las estatinas están aprobadas por la FDA para uso humano, pero el 25HC es un producto natural actualmente disponible solo para trabajos de laboratorio. Rana y su equipo planean continuar optimizando el 25HC como posible agente antiviral. Quedan muchos pasos antes de que pueda ser probado en ensayos clínicos en humanos.

Discusión

En esta serie de 170 pacientes hospitalizados para el tratamiento de COVID-19 en UCSDH, el uso de estatinas antes del ingreso se asoció con una reducción de más del 50% en el riesgo de desarrollar COVID-19 grave, después de controlar las

condiciones comórbidas asociadas y para el uso concomitante. de inhibidores de la ECA o ARB.

En un análisis de riesgos competitivos del tiempo hasta el evento, hubo **pruebas sólidas** de que el uso de estatinas estaba asociado con un tiempo de recuperación considerablemente más rápido; hubo evidencia más débil de asociación con una tasa reducida de progresión a COVID-19 grave. Estos efectos sobre el tiempo se combinan para dar cuenta de la reducción general en la aparición de resultados graves entre los pacientes que usaron estatinas. Entre todos los pacientes hospitalizados, el tiempo medio desde la hospitalización hasta la enfermedad grave fue de solo 2 días, mientras que el tiempo medio hasta la recuperación fue de 7 días.

Existe cierta **plausibilidad biológica** para un papel **protector** de las estatinas en COVID-19 a través de efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores conocidos, así como a través de la regulación positiva de la ECA2 y los efectos directos sobre el virus. Las estatinas pueden **inhibir la infectividad del SARS-CoV-2** al unión directa e inhibición de la proteasa principal, una enzima clave del coronavirus.

Los coronavirus pueden inducir una cascada inflamatoria a través de la activación de la vía del factor 88-factor nuclear kappa B de la proteína de respuesta de diferenciación mieloide del receptor 4 tipo Toll. En modelos murinos bajo períodos de estrés, Las estatinas pueden interrumpir esta respuesta proinflamatoria a través de la inhibición de la expresión del receptor 4 tipo Toll y la estabilización de los niveles de expresión de la proteína 88 de respuesta de diferenciación mieloide tras la unión de la proteína pico viral al receptor ACE2. La regulación negativa de ACE2 conduce a una producción excesiva de angiotensina, que ha se ha relacionado causalmente con insuficiencia respiratoria grave.

Por lo tanto, la regulación al alza de la ECA2 es otro mecanismo potencial por el cual las estatinas (así como los inhibidores de la ECA y los ARB) podrían proteger contra la lesión pulmonar por COVID-19.

En estudios observacionales, las estatinas se asociaron con una reducción de la influenza hospitalizaciones relacionadas y con mejores resultados en neumonía adquirida en la comunidad y sepsis.

En el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento, cuando se consideró solo, el uso de medicamentos ARB antes de la admisión no fue un predictor de enfermedad grave, pero similar a las estatinas, se asoció con un tiempo de recuperación más rápido. En los análisis multivariados cuando tanto el uso de ARB como de estatinas se ingresaron conjuntamente en el modelo de tiempo de recuperación, el efecto del uso de ARB se atenuó, mientras que el uso de estatinas mantuvo un efecto sólido. Dado que un porcentaje significativo de pacientes usa ambos medicamentos, es plausible que una parte importante del efecto observado del uso de ARB sea de hecho atribuible a las estatinas.

Por otro lado, en las regresiones logísticas se observó un mayor riesgo de enfermedad grave con ARB tanto en cohortes COVID positivas como COVID negativas. Esta comparación con controles negativos sugiere que cualquier confusión residual en los modelos de regresión logística está sesgada hacia un aumento riesgo de enfermedad grave, mientras que encontramos un efecto beneficioso significativo en los modelos de tiempo de recuperación, lo que respalda en cierto modo el efecto beneficioso de los BRA. Por el contrario, el uso de inhibidores de la ECA no predijo el tiempo hasta la enfermedad grave o la recuperación.

Estudios observacionales previos no han encontrado asociación entre el uso ambulatorio de ARA II o inhibidores de la ECA y la susceptibilidad o la gravedad del COVID-19. Algunos estudios observacionales del uso hospitalario de estos medicamentos han sugerido un posible efecto beneficioso, que parece más sólido en ARB que los inhibidores de la ECA. Los ensayos clínicos en curso están evaluando el uso de estos medicamentos para acelerar la recuperación y mejorar los resultados.

Nuestros hallazgos de que la **obesidad y la diabetes** son factores de riesgo de resultados graves en el COVID-19 son consistentes con informes anteriores. Además, el **sexo masculino** tuvo consistentemente efectos estimados consistentes con un mayor riesgo. Hubo una interacción entre el estado de COVID y la obesidad, con la obesidad emergiendo como protectora en la cohorte negativa de COVID pero como un factor de riesgo entre los pacientes hospitalizados con COVID positivo.

Un hallazgo novedoso es que la edad más joven se asoció con un tiempo de recuperación más corto. Esto puede reflejar una población más resistente, aunque también podría deberse a que los individuos más jóvenes se presentan más tarde en el curso de la enfermedad. Aunque el tabaquismo actual era más prevalente entre aquellos con COVID-19 leve

en comparación con el grave, la muy baja prevalencia del tabaquismo en esta cohorte (solo se identificaron 8 fumadores actuales) hace que la validez de este hallazgo sea cuestionable. Dada alguna evidencia de que la nicotina puede desempeñar un papel en la vía ACE2, se justifica una mayor investigación.

Las **limitaciones** del presente estudio incluyen su diseño observacional que **no puede probar causalidad** y que deja abierta la posibilidad de confusión residual, y el tamaño de muestra relativamente pequeño. El análisis de sensibilidad que incluyó a los pacientes hospitalizados con COVID negativo también mostró efectos beneficiosos de las estatinas sobre los resultados graves, y no podemos excluir la confusión residual como factor contribuyente; sin embargo, el tamaño del efecto para el uso de estatinas fue mucho mayor en la cohorte COVID-positivo, y hubo evidencia de una diferencia en el tamaño del efecto entre las cohortes COVID-positivo y negativo. Además, se esperaría que las estatinas afecten favorablemente los resultados de las enfermedades cardiovasculares en pacientes sin COVID-19.

La cohorte negativa para COVID es un grupo heterogéneo, lo que es una limitación, sin embargo, esto también es una fortaleza porque nos permite controlar algunos sesgos que pueden estar presentes en general. Aunque se realizó una extensa revisión manual de los datos, la clasificación errónea sigue siendo una posibilidad. Usamos la fecha de hospitalización (o la fecha de la primera prueba COVID-19 positiva si es anterior) como el punto de tiempo inicial para nuestros análisis de tiempo hasta el evento, que no tiene en cuenta la variación en la duración de los síntomas antes de la hospitalización.

Nuestro estudio no evaluó el uso intrahospitalario de estatinas, inhibidores de la ECA o ARA II y estos datos no deben extrapolarse al uso de estos medicamentos para tratar el COVID-19 agudo. Tampoco contamos con datos fiables sobre la dosis o la duración del uso de la medicación;

Algunos de los efectos de las estatinas, los inhibidores de la ECA o los ARB pueden depender del tiempo. De manera similar, con el diseño del presente estudio no podemos evaluar el impacto de las estatinas, los inhibidores de la ECA o los ARB sobre la susceptibilidad a la infección por COVID-19, lo que requeriría pruebas sistemáticas y generalizadas de individuos asintomáticos.

Este estudio también tiene muchas **fortalezas**. Al restringir el análisis a aquellos con uso documentado de medicamentos a través de una revisión manual cuidadosa de las historias clínicas, eliminamos el sesgo de clasificación errónea que puede ocurrir entre los pacientes más enfermos quienes, desde intubados y, a menudo, transferidos desde instalaciones externas, a menudo tienen documentación incompleta de medicamentos e historial médico. También pudimos aprovechar una gran población de control negativo de todos los pacientes hospitalizados COVID negativos durante el mismo período de tiempo, lo que nos permitió evaluar los factores de confusión y el sesgo.

En **resumen**, entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, el uso de estatinas antes de la admisión se asoció con un riesgo reducido de aparición de enfermedad grave y un tiempo de recuperación más rápido, después de ajustar por demografía y condiciones comórbidas en este estudio observacional de un solo centro. Se están realizando ensayos clínicos aleatorizados para evaluar si los medicamentos con estatinas pueden mejorar los resultados entre los pacientes con COVID-19.