



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

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



REVISIÓN

Estatinas en COVID-19: ¿existe algún fundamento?



Marcos M. Lima Martínez^{a,b,*}, Miguel A. Contreras^c, Waleskha Marín^d y Luis D'Marco^e

^a Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo Centro Médico Orinoco, Ciudad Bolívar, Venezuela

^b Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela

^c Centro Médico El Valle, Nueva Esparta, Venezuela

^d Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela

^e Hospital Clínico Universitario INCLIVA, Departamento de Nefrología, Valencia, España

Disponible en Internet el 2 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
COVID-19;
Inflamación;
Renina;
Angiotensina

Resumen El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El síndrome de distress respiratorio agudo constituye la principal causa de muerte por COVID-19 y ocurre por una respuesta inflamatoria exagerada que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las estatinas son fármacos hipolipemiantes con efectos pleiotrópicos. Han demostrado beneficio en el manejo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Además, debido a sus propiedades inmunomoduladoras se han utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas como neumonía adquirida en la comunidad e influenza. En esta revisión analizamos los fundamentos fisiopatológicos que apoyan el uso de estatinas como tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Statins;
COVID-19;
Inflammation;
Renin;
Angiotensin

Statins in COVID-19: is there any foundation?

Abstract Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causal agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Acute respiratory distress syndrome is the main cause of death from COVID-19 and occurs due to an exaggerated inflammatory response that causes the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukins and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Statins are lipid lowering drugs with pleiotropic effects. They have shown benefit in the management of inflammatory and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. Furthermore, due to their immunomodulatory properties, they have been used in the treatment of various infectious diseases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima Martínez).

such as community-acquired pneumonia and influenza. In this review we analyze the pathophysiological foundations that support the use of statins as an adjunctive treatment in patients with COVID-19.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 se presentó en China un brote de enfermedad respiratoria aguda caracterizada por fiebre, tos seca y dificultad para respirar. Posteriormente, se identificó un nuevo coronavirus al que se denominó coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹.

El síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) constituye la principal causa de muerte por COVID-19 y ocurre como consecuencia de una respuesta inflamatoria exagerada que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), por lo que se ha propuesto el uso de agentes antiinflamatorios en el tratamiento de estos pacientes².

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes, pero también son conocidas por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes³. Hasta la fecha no existen ensayos clínicos aleatorizados controlados que hayan demostrado beneficio de las estatinas en pacientes con COVID-19; sin embargo, un estudio observacional, multinacional que incluyó más de 8.000 pacientes hospitalizados con COVID-19 mostró que el uso de estatinas se asoció con una mejor tasa de supervivencia en estos pacientes⁴. Además, las estatinas han mostrado beneficio como fármacos inmunomoduladores en varias enfermedades infecciosas, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y gripe^{5,6}.

En esta revisión abordaremos los fundamentos que apoyan el uso racional de estatinas en pacientes con COVID-19.

Sistema renina angiotensina

El sistema renina angiotensina (SRA) es una elegante cascada de péptidos vasoactivos que orquesta procesos claves en la fisiología humana. El angiotensinógeno es una glucoproteína de 452 aminoácidos producido en el hígado y circula como un péptido biológicamente inactivo. Por medio de la acción de la renina, el angiotensinógeno es escindido en un decapeptido denominado angiotensina (Ang) I y este a su vez es convertido por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en un octapéptido llamado Ang II, que al actuar sobre el receptor tipo 1 de Ang (AT1-R) ejerce efectos vasoconstrictores y oxidativos y a nivel pulmonar induce la contracción del músculo liso bronquial, proliferación de fibroblastos, apoptosis de células epiteliales alveolares y aumento de la permeabilidad vascular^{7,8}.

En el año 2000, dos grupos independientes identificaron una nueva enzima homóloga de la ACE, a la cual

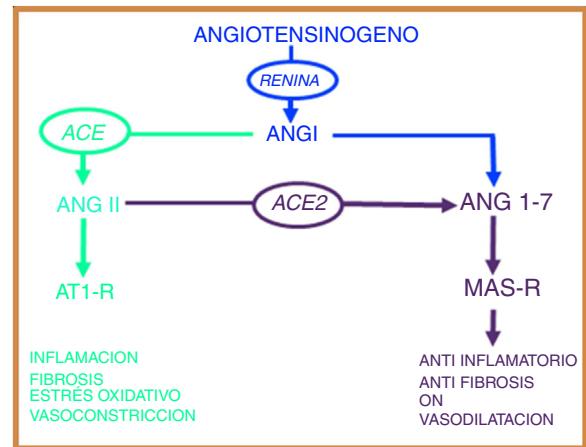


Figura 1 El sistema renina angiotensina presenta dos vías biológicas opuestas: la vía proinflamatoria regulada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) que modula el péptido angiotensina II (Ang II) y el receptor AT1 (AT1-R). La vía antiinflamatoria regulada por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y que modula el péptido angiotensina (1-7) y el receptor Mas (MAS-R).

denominaron enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)^{9,10}. Esta enzima es homóloga en un 42% con la ACE, pero con actividades bioquímicas diferentes. La ACE2 al hidrolizar a la Ang I genera Ang (1-9)⁹; sin embargo, la actividad catalítica de la ACE2 es 400 veces mayor sobre la Ang II que sobre la Ang I y conlleva a la formación de Ang (1-7) con propiedades vasodilatadoras a través del receptor Mas (MAS-R)⁷. De esta manera, el SRA funciona como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/proliferativas y las acciones vasodilatadoras/antiproliferativas son reguladas por un balance entre la ACE y la ACE2 (fig. 1).

Interacción entre SARS-CoV-2 y el sistema renina angiotensina

Las infecciones virales dependen de la entrada del virus a la célula y el uso de la maquinaria celular del huésped para replicar múltiples copias que subsecuentemente irán a infectar más células. Los coronavirus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 ingresan en las células del huésped usando la ACE2 como un receptor. La ACE2 se expresa en las células

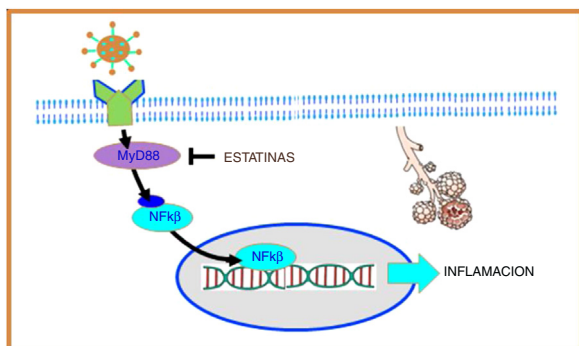


Figura 2 El SARS-CoV-2 interactúa con receptores tipo Toll (TLR) en la membrana de la célula huésped y aumentan la expresión del gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (*MyD88*), que a su vez activa al factor nuclear kappa B (NF-κB), promoviendo inflamación. Las estatinas reprimen la expresión de *MyD88*, con lo que suprimen la activación de NF-κB, ejerciendo un efecto antiinflamatorio.

epiteliales alveolares tipo 1 y tipo 2 y tiene dos fracciones: una soluble y una unida a membrana¹¹.

El SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 expresan en su envoltura una proteína llamada proteína S que contiene una región de unión al receptor que se une con alta afinidad al dominio extracelular de la ACE2, provocando la fusión de la membrana y la internalización del virus por endocitosis¹². La internalización de la ACE2 por el SARS-CoV-2 resulta en una pérdida de la ACE2 en la superficie de la célula y evita, por tanto, la degradación de la Ang II en Ang (1-7), lo cual podría contribuir con el daño pulmonar y la fibrosis asociada a la COVID-19¹³.

Coronavirus e inflamación

Los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*) (TLR) son una familia de proteínas que actúan como sensores y ayudan al sistema inmune a discriminar entre elementos propios y extraños. El SARS-CoV-1 y, presumiblemente, el SARS-CoV-2 interactúan con TLR en la membrana de la célula huésped y aumentan la expresión del gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (*MyD88*), que a su vez activa al factor nuclear kappa B (NF-κB), promoviendo finalmente una cascada inflamatoria que incrementa el daño pulmonar¹⁴ (fig. 2).

En el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo de Oriente Medio (MERS-CoV) se observó que el aumento en la expresión del gen *MyD88* se asoció a mayor mortalidad¹⁵. Por otra parte, en un modelo murino de SARS-CoV-1 se demostró que la inhibición del NF-κB resultó en un menor daño pulmonar y aumento en la supervivencia, por lo que este mecanismo parece ser de particular importancia en la infección por coronavirus¹⁶.

Fundamentos fisiopatológicos para el uso de estatinas en COVID-19

Las estatinas ejercen efectos pleiotrópicos y existen al menos 4 razones que podrían apoyar el uso de estatinas en pacientes con COVID-19:

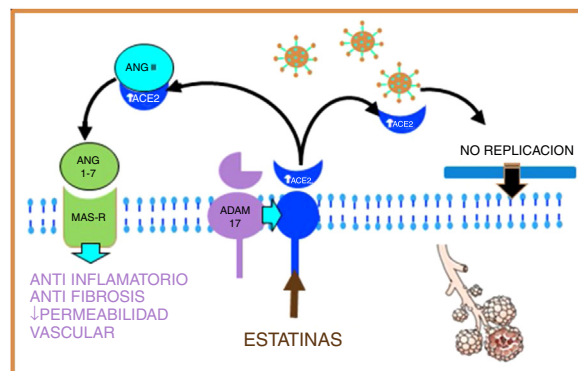


Figura 3 Las estatinas, al aumentar por vías epigenéticas la producción de ACE2 soluble, van a estimular, por un lado, el sistema protector de la Ang (1-7) y el MAS-R y, por otro lado, la ACE2 soluble se une al SARS-CoV-2, evitando su fusión con la membrana y, por tanto, inhibiendo la replicación viral.

- 1) Modelos experimentales han demostrado que las estatinas preservan niveles normales de *MyD88* durante la hipoxia, con lo cual inhiben la activación del NF-κB, ejerciendo un efecto anti-inflamatorio¹⁷ (fig. 2).
- 2) Las estatinas son capaces de inducir una regulación positiva de ADAM17 por vías epigenéticas, con que lo que aumentan los niveles de ACE2 soluble, estimulando por un lado el sistema protector de la Ang (1-7), y el MAS-R, con lo que disminuyen la fibrosis pulmonar y ejercen un efecto cardioprotector; por otro lado, la ACE2 soluble se podría unir al SARS-CoV-2, evitando su fusión con la membrana de la célula huésped y, por tanto, inhibiendo la replicación viral^{18,19} (fig. 3).
- 3) Las estatinas podrían afectar directamente al SARS-CoV-2 al unirse con la proteasa principal del virus, de forma similar a los inhibidores de proteasa²⁰.
- 4) Las estatinas son efectivas en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada al uso de antirretrovirales como inhibidores de proteasa o drogas inmunosupresoras que podrían usarse en el manejo de pacientes con COVID-19¹⁹.

Seguridad de las estatinas en pacientes con COVID-19

Hasta el momento no existen suficientes estudios acerca del efecto del SARS-CoV-2 en el hígado, pero es plausible que también use la ACE2 para ingresar en estas células. De hecho, la COVID-19 se asocia con alteraciones en la analítica hepática en el 15-53% de los pacientes, siendo la alteración más común la elevación de las aminotransferasas (AST y ALT), con incrementos ocasionales de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total²¹.

Las estatinas se asocian con elevación leve y transitoria de las aminotransferasas en el 1-3% de los pacientes e incrementos de tres veces el límite superior normal solo en el 0,7% de los casos²². Se destaca que un estudio comparó 342 pacientes con alteraciones en el perfil hepático y 1.437 pacientes sin alteraciones quienes iniciaron tratamiento con estatinas, no observando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el desarrollo de enfermedad

hepática severa²³, por lo que el uso de estatinas en pacientes con COVID-19 podría ser seguro.

Conclusiones

Las estatinas son fármacos bien estudiados, de bajo costo y generalmente bien tolerados que podrían ser utilizados como tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19 debido a sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y cardioprotectores. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados controlados que permitan confirmar estas hipótesis.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en esta investigación.

Bibliografía

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265–9.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
3. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Inmunology*. 2018;154:69–75.
4. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e102, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
5. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013;99:417–35.
6. Garnacho-Montero J, Barrero-García I, Gómez-Prieto MG, Martín-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:667–77.
7. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2010;8:3–10.
8. Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: a double-edged sword? *FASEB J*. 2020;34:6017–26.
9. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE₂) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87:E1–9.
10. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275:33238–43.
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653–9.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE₂ and TMPRSS₂ and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.
13. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE₂, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H1084–90.
14. Tatura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-like receptor 3 signalling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio*. 2015;6:e00638–715.
15. Sheahan T, Morrison TE, Funkhouser W, Uematsu S, Akira S, Baric RS, et al. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000240.
16. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014;88:913–24.
17. Chansrichavala P, Chantharakri U, Sritara P, Chaiyaroj SC. Atorvastatin attenuates TLR₄-mediated NF-kappa B activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009;27:49–57.
18. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020;11:e00398–420, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00398-20>.
19. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>.
20. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16:490–6.
21. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40:998–1004.
22. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL2nd, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:e38–81.
23. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126:1287–92.