

Estatinas para COVID-19?

David C. Fajgenbaum y Daniel J. Rader

Cell Metabolism 32, August 4, 2020

La pandemia de COVID-19 ha provocado una explosión de interés en encontrar medicamentos que reduzcan la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. La reutilización de medicamentos es más rápida y mucho más económica que comenzar el desarrollo desde cero, y muchos objetivos de medicamentos se comparten entre distintas enfermedades. Históricamente, han habido varios éxitos notables en la reutilización de medicamentos (por ejemplo, sirolimus para linfangio-liomiosomatosis, talidomida para mieloma múltiple), pero también hay bastantes desafíos, como priorizar candidatos a medicamentos, superar la propiedad intelectual limitada, seleccionar el diseño de estudio y los puntos finales apropiados, y competir con el uso fuera de etiqueta. Ha habido un gran interés y entusiasmo por la reutilización de drogas en COVID-19; de hecho, se informó que se administraron más de 100 diferentes medicamentos no etiquetados y experimentales a pacientes con COVID-19 en los primeros 3 meses de la pandemia (Fajgenbaum et al., 2020). COVID-19 ha revelado tanto las trampas como la promesa de la reutilización de drogas. Por ejemplo, la hidroxiclороquina logró una exposición inigualable y un uso off-label antes de demostrar beneficios limitados y toxicidades potenciales en ensayos clínicos, mientras que la dexametasona fue fuertemente contraindicada por las organizaciones de salud mundiales antes de demostrar un sorprendente beneficio de mortalidad en los pacientes con COVID-19 más enfermos (Horby et al. al., 2020)

Las estatinas son inhibidores de una enzima sintética de colesterol clave, la HMGCoA reductasa, y han estado en el mercado desde fines de la década de 1980 como agentes altamente efectivos para reducir los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria. Se encuentran entre la clase de medicamentos más utilizada en el mundo, tienen un historial sobresaliente de seguridad y son muy baratos y están ampliamente disponibles. Se sabe que las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras; Además, el metabolismo de los lípidos se ha implicado en la patogénesis del virus SARS-CoV-2.

Por otro lado, las estatinas aumentan la expresión celular de ACE2 (Shin et al., 2017), el receptor primario del SARS-CoV-2. Por lo tanto, el efecto de las estatinas en los resultados de COVID-19 justifica la investigación. Los esfuerzos de reutilización de medicamentos a menudo incluyen estudios de observación no aleatorios para obtener información sobre los posibles efectos de los medicamentos en los resultados clínicos. En Cell Metabolism, Xiao-Jing Zhang y sus colegas informan el primer gran estudio observacional del uso de estatinas en COVID-19 (Zhang et al.,

2020). Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que examinó la asociación entre el uso de estatinas y los resultados en 13,981 pacientes hospitalizados con COVID-19 en la provincia de Hubei, China, entre los cuales 1,219 recibieron estatinas. Como era de esperar, hubo diferencias considerables en las características clínicas entre los pacientes con estatinas y los que no recibían estatinas. Con base en un modelo de Cox con exposición variable en el tiempo y un modelo de Cox de efectos mixtos después de la coincidencia de puntajes de propensión, los autores encontraron que el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días fue del 5.2% en el grupo con estatinas y del 9.4% en el grupo sin estatinas (cociente de riesgos 0,58; IC del 95%, 0,43-0,80; $p = 0,001$). Existen importantes limitaciones y advertencias en este estudio, como la naturaleza retrospectiva del mismo que evita las inferencias causales, la falta de datos sobre el uso de estatinas prehospitalarias, las limitaciones de las técnicas de emparejamiento para eliminar todos los factores de confusión y la falta de datos sobre otros medicamentos concomitantes como los corticosteroides que podrían haber confundido los resultados. La generalización del resultado a otros grupos raciales y étnicos también es incierta. Sin embargo, este sorprendente hallazgo establece a las estatinas como una clase de medicamentos que merecen con urgencia estudios adicionales de observación (replicación), mecanicistas, de prueba de concepto y aleatorizados por su potencial para ayudar a combatir el COVID-19.

Existen varios mecanismos posibles a través de los cuales las estatinas pueden ejercer un efecto beneficioso en esta enfermedad. En COVID-19, el sistema inmunitario del huésped debe generar una respuesta efectiva para controlar el virus, para evitar responder de manera demasiado agresiva e inducir una "tormenta de citoquinas", que probablemente representa el mayor riesgo de muerte. Esto ha llevado a un gran interés en los medicamentos que podrían limitar la hiperactivación inmune. Los experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las estatinas pueden suprimir la señalización TLR4 / MyD88 / NF- κ B y modular el inflammasoma NLRP3 (Henriksbo et al., 2014; Yuan et al., 2014). También se ha demostrado que las estatinas modulan la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (Rezaie-Majd et al., 2002), que se considera un posible impulsor de la tormenta de citoquinas de COVID-19, así como el funcionamiento de las células inmunes en pacientes con otras neumonías virales y bacterianas (Pertzov et al., 2019). Otro posible mecanismo de acción de las estatinas en COVID-19 podría ser mediante la inhibición de la entrada de SARS-CoV-2 en las células mediante la unión de la proteasa principal (Reiner et al., 2020). Sin embargo, como se señaló anteriormente, las preocupaciones sobre la capacidad de las estatinas para aumentar la expresión de ACE2 han causado cierta preocupación sobre su seguridad en COVID-19. En este contexto, el estudio de Zhang et al. sugiere que las estatinas no son dañinas en pacientes hospitalizados con COVID-19 e incluso podrían ser beneficiosas.

Las señales prometedoras de estudios observacionales como éste deben ser replicadas, así como rigurosamente probadas en ensayos controlados aleatorios de alta calidad. La importancia de los

estudios aleatorizados se puede ver a partir de la experiencia previa con estatinas en la sepsis: los estudios observacionales y los metanálisis sugirieron una reducción de la mortalidad con estatinas en pacientes con SDRA asociado a la sepsis, pero los ensayos controlados aleatorios no encontraron beneficios de mortalidad (Truwit et al., 2014). A la luz del estudio realizado por Zhang et al., es esencial que se implementen ensayos controlados aleatorios bien controlados de estatinas en COVID-19, con especial consideración al diseño. Dada la ubicuidad del uso de estatinas (más del 25% de los adultos en los EE. UU. reciben estatinas prescritas; Salami et al., 2017) y el hecho de que la enfermedad COVID-19 más grave ocurre en pacientes mayores y aquellos con enfermedad cardiometabólica que son aún más propensos para estar en tratamiento con estatinas, muchos pacientes que se presentan con COVID-19 ya están tomando estatinas. El período habitual de lavado de varias semanas antes de la aleatorización no será posible para pacientes con enfermedad aguda con COVID-19. Es posible que los pacientes que no reciben estatinas necesiten ser estudiados por separado de aquellos que previamente han recibido terapia crónica con estatinas. Al igual que con otros ensayos controlados aleatorios de fármacos reutilizados para COVID-19, los criterios de inclusión deberán considerarse cuidadosamente, en particular la gravedad de la enfermedad para ingresar al estudio. Basado en Zhang et al., podría plantearse la posibilidad de colocar estatinas en el curso de la enfermedad en algún lugar entre remdesivir y dexametasona. Creemos que la investigación aleatoria del beneficio de las estatinas sería una buena opción para un ensayo de protocolo maestro después de un diseño de ensayo adaptativo aleatorizado como el ensayo UK RECOVERY (Evaluación Aleatoria de COVID-19), el ensayo SOLIDARIDAD de la OMS o el REMAP internacional -CAP (ensayo aleatorizado, integrado, multifactorial de plataforma adaptable para la neumonía adquirida en la comunidad). Aunque el estudio de Zhang et al. se centró en pacientes hospitalizados, el hecho de que las estatinas son seguras, baratas y de fácil acceso también lleva a la consideración de estudiar su beneficio temprano en la enfermedad, por ejemplo, en el momento del diagnóstico positivo de infección sintomática por SARS-CoV-2, con el objetivo de prevenir la progresión a enfermedades más graves. Es importante destacar que, dada la accesibilidad de las estatinas, nos preocupa que, a la luz de este informe, las estatinas puedan utilizarse off-label para la prevención y el tratamiento de COVID-19 antes de que se realicen los estudios apropiados. Si bien reconocemos que las evaluaciones de riesgo-beneficio pueden ser diferentes durante una pandemia, creemos que es fundamental capturar estos datos antes de que su uso sea generalizado.

Para mejorar el proceso de reutilización de drogas en la urgencia de la pandemia actual, trazamos los pasos involucrados en la reutilización de drogas y hemos lanzado el proyecto COVID-19 del Registro de Nuevos Agentes Off-Label (CORONA) para rastrear los esfuerzos de reutilización de drogas, documentando que hasta la fecha se han explorado más de 200 medicamentos para tratar COVID-19 (Fajgenbaum et al., 2020). A la luz del estudio de Zhang et al., las estatinas ahora deben agregarse a esta creciente lista. Como señalamos anteriormente, a diferencia de la mayoría de los

medicamentos que se consideran para este propósito, las estatinas tienen la ventaja de ser económicas, ampliamente accesibles y muy seguras. Por lo tanto, es de gran importancia para la salud pública que se realicen estudios controlados aleatorios de estatinas adecuadamente diseñados y potenciados para abordar formalmente la cuestión de si ayudarán a reducir la morbilidad y mortalidad en COVID-19.

Ver texto completo en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.006>