Estatinas, enfermedad cardiovascular y COVID19

Dr Ezequiel Forte

MTSAC – Secretario científico del consejo de cardiometabolismo – Cardiólogo en CENDIC.

Para el grupo de trabajo COVID19 de la Sociedad Interamericana de cardiología

Publicado en:

<http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/estatinas-enfermedad-cardiovascular-y-covid19/>

Las estatinas son uno de los fármacos más utilizados en el mundo y tienen un rol fundamental en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Las evidencias del papel de las estatinas en pacientes con COVID19 son escasas. Es importante conocer como interactúan lípidos, estatinas e infecciones virales para decidir continuar, iniciar o suspender el tratamiento en un paciente con COVID19.

La enfermedad cardiovascular está asociada a mayor riesgo de mortalidad por COVID19ⁱ. Algunos de los mecanismos postulados en este incremento del riesgo son: el daño miocárdico directo mediado por receptores ACE2, la excesiva respuesta inflamatoria, la hipoxia, la presencia de daño microvascular y la microtrombosisⁱⁱ. La tasa de mortalidad global por COVID19 (2.3-4%) aumenta a 10-15% en los pacientes con enfermedad cardiovascular previaⁱⁱⁱ. A su vez, muchas drogas involucradas en el tratamiento (algunas aprobadas y otras en investigación) pueden provocar alteraciones cardiovasculares. Asimismo, la postergación en la atención de las enfermedades crónicas podría resultar en una sobrecarga del sistema de salud a mediano plazo.

Lipoproteínas séricas e infecciones virales: Las lipoproteínas tienen un rol relevante en el sistema inmunitario durante las infecciones y sufren variaciones durante las reacciones inflamatorias^{iv}.

- El HDL podría disminuir la expresión de citoquinas pro inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 en monocitos y macrófagos^v, así como también niveles elevados de HDL se relacionan con múltiples mecanismos protectores durante cuadros de sepsis^{vi}. En este sentido, la apoA es considerada como un factor antivírico en las infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{vii}.
- El rol del LDL en infecciones virales no está bien establecido. Se ha observado que algunos virus requieren un receptor funcional de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) para la entrada a la célula huésped. Asimismo, podría existir una relación entre el virus, la membrana y el LDL el cual funcionaría como facilitador de la entrada del virus a la célula^{viii}.
- En relación con el SARS-CoV2 se observó que el colesterol de la membrana de la célula huésped es necesario para la etapa inicial de la replicación del virus, promoviendo su entrada a las células^{ix}. En el único estudio que mostró datos del perfil lipídico comparado con controles sanos, los pacientes con COVID19 presentaron una disminución drástica del colesterol total (media de 66mg/dl), del LDL (media 32mg/dl) y HDL (media 21 mg/dl), con un incremento en la relación monocitos/HDL^x similar a lo que ocurre en las infecciones por el VIH^{xi}, sin embargo, no está claro si estos cambios están relacionados con la fusión del virus con las células huésped y su internalización^{xii}, o si el bajo nivel lipoproteínas podría predisponer a infecciones por SARS-CoV2.

Estatinas e infecciones: Las estatinas son el grupo terapéutico más usado en el tratamiento de las hipercolesterolemias y han demostrado reducir el riesgo de eventos y mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa^{xiii}.

Existen estudios controvertidos del rol de las estatinas en infecciones virales y bacterianas. Sus mecanismos pleiotrópicos y antiinflamatorios podrían jugar un rol protector en infecciones bacterianas^{xiv} y en neumonías por influenza^{xv}. Estudios previos retrospectivos hallaron tasas

reducidas de hospitalización y mortalidad en sujetos que usaban estatinas en infecciones por influenza^{xvi}. Asimismo, podrían ser beneficiosas en el tratamiento de pacientes con afecciones graves asociadas con desregulación de las citoquinas^{xvii}. En este sentido, se observó un potencial beneficio en infecciones por coronavirus tanto en MERS^{xviii} como COVID19^{xix}. Se postulan como mecanismos que las estatinas mantienen el nivel normal de expresión del gen MyD88 (sobre expresado en infecciones severas por SARS-CoV2) y disminuyen la activación del NF-κB.

Una hipótesis plantea que el tratamiento con estatinas podría resultar en una producción muy baja de colesterol endógeno, con un consecuente incremento de los receptores de LDL, una mayor incorporación de colesterol a la membrana y un mayor número de balsas lipídicas (Las balsas lipídicas son zonas de baja densidad y alto contenido en lípidos en donde se localizan los receptores ACE2)^x, pero por otro lado se plantea que las estatinas reducirían el colesterol en la membrana de la célula huésped y que ello resulta en títulos virales más bajos y falla en la internalización del virus^{xx}.

Los hipotéticos beneficios de las estatinas han impulsado su uso en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con infecciones respiratorias agudas. En este sentido, no se halló beneficios en pacientes con neumonías asociadas a respirador^{xxi} ni en sepsis asociada a cuadros respiratorios agudos^{xxii}.

En una guía recientemente publicada por el Massachusetts General Hospital se propone mantener el uso de estatinas en infecciones por SARS-CoV2 e iniciar tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular previa^{xxiii}, aunque la misma guía no recomienda su uso por fuera de las recomendaciones generales en pacientes con COVID19, salvo en estudios de investigación. Finalmente, una editorial reciente se pregunta que, dado los potenciales beneficios de las estatinas en infecciones virales, no es el momento de realizar un estudio clínico para investigar su utilidad en esta nueva enfermedad^{xxiv}.

Estatinas y síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA): El SDRA es una de las manifestaciones de las infecciones por SARS-CoV2^{xxv}. Las estatinas podrían ser beneficiosas en los pacientes con SDRA mediante sus efectos pleiotrópicos. En este sentido han sido evaluadas en diferentes estudios, sin demostrar beneficios clínicos^{xxvi}.

Seguridad del uso de estatinas: Las estatinas son una de las drogas más utilizadas en todo el mundo y tienen un amplio margen de seguridad. La elevación de las enzimas hepáticas es uno de los eventos adversos de las estatinas, aunque solamente 0.001% de los pacientes presentan hepatotoxicidad severa^{xxvii}. En las infecciones por SARS-Cov2 se han reportado elevación de enzimas hepáticas en 15-53% de los casos^{xxviii}. Hay reportado un solo caso de daño hepático severo^{xxix} el cual no parece estar relacionado con el uso de estatinas. El protocolo del Massachusetts Genral Hospital propone un monitoreo de enzimas hepáticas diariamente mientras se administra terapia con estatinas y discontinuar el tratamiento con estatinas si las enzimas hepáticas exceden 5 veces el limite superior normal o bien la fosfatasa alcalina y bilirrubina total 3 veces sobre el limite superior normal. La terapia de estatinas se debe interrumpir hasta que las enzimas hepáticas regresen por debajo de estos valores.

Hay extensa evidencia de la seguridad de las estatinas, aunque la seguridad de su administración en pacientes con COVID19 no se ha establecido aun.

Interacciones farmacológicas de las estatinas con drogas para el tratamiento de COVID19: Las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del CYP450, con excepción de la pravastatina que es metabolizada en el citosol celular. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina sufren metabolismo de primer paso por la CYP3A4.

El Lopinavir/Ritnoavir y el Atazonavir son fármacos, inhibidores de la proteasa, que se utilizan en el tratamiento del VIH y están en fase de investigación en casos de COVID19^{xxx}. Los inhibidores de la proteasa son también inhibidores de la CYP3A4 y sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 (transportadores de membrana que permiten la entrada de las estatinas al hepatocito). El uso

concomitante de estas drogas con estatinas disminuye su efecto y aumenta el riesgo de rabiomólisis y hepatotoxicidad por un aumento de las concentraciones plasmáticas de estatinas^{xxxi}. La Lovastatina y Simvastatina están **contraindicadas** en asociación con cualquiera de estas drogas con lo cual deben suspenderse inmediatamente. Durante el tratamiento con Atazanavir no está recomendado el uso de atorvastatina, en caso de utilizarla no superar los 10 mg/día bajo monitoreo estricto. Asimismo, la dosis máxima recomendada de rosuvastatina es de 10 mg/día. En pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir la dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 20 mg/día y de rosuvastatina 10 mg/día. Como alternativa en caso de Lopinavir/Ritonavir se podría utilizar Pravastatina o Pitavastatina^{xxxii} con estricto monitoreo y valorando el riesgo/beneficio en cada caso clínico en particular.

Conclusiones:

Las estatinas han demostrado reducir eventos y mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular. Con las evidencias actuales, la recomendación es continuar la terapia con estatinas en los pacientes con COVID19 y enfermedad cardiovascular establecida.

Es importante el monitoreo de las enzimas hepáticas en los pacientes internados por COVID19. Asimismo, en los casos de utilización de inhibidores de la proteasa, valorar el tipo de estatinas (simvastatina y lovastatina están contraindicadas y deben suspenderse), el riesgo del paciente y la condiciones clínica para decidir continuar, disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

ⁱ Wei-jie Guan, Ph.D., Zheng-yi Ni, M.D., Yu Hu, M.D., Wen-hua Liang, Ph.D., Chun-quan Ou, Ph.D., Jian-xing He, M.D., Lei Liu, M.D., Hong Shan, M.D., Chun-liang Lei, M.D., David S.C. Hui, M.D., Bin Du, M.D., Lan-juan Li, M.D., et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM. February 28, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

ⁱⁱ Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y and Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. March 5, 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [epub ahead of print]

ⁱⁱⁱ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020.

^{iv} José Luis Escolar Castellón, José Luis Pinzón Martínez. Infección y lipoproteínas. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 18: 2 (2000); 83-86.

^v Säemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, Haidinger M, Hörl WH, Weichhart T. The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator. Eur J Clin Invest. 2010;40(12):1131-43. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02361.x.

^{vi} Khovidhunkit W, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. J Lipid Res. 2004;45:1169-96.

^{vii} Owens RJ, Anantharamaiah GM, Kahlon JB, Srinivas RV, Compans RW, Segrest JP. Apolipoprotein A-I and its amphipathic helix peptide analogues inhibits human immunodeficiency virus-induced syncytium formation. J Clin Invest, 86 (1990), pp. 1142-1150. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI114819>

^{viii} Nicholas S. Heaton and Glenn Randall. Multifaceted roles for lipids in viral infection. Trends in Microbiology, July 2011, Vol. 19, No 7.

^{ix} Sanjay Shrestha. Statin Drug Therapy May Increase COVID-19 Infection. NMJ 2020;3(1), Epub ahead of print DOI 10.3126/nmj.v3i1.28256.

^x Xingzhong Hu, Dong Chen, Lianpeng Wu, Guiqing He, Wei Ye. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. PrePrint LANCET. 2 Mar 2020 (draft). <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544826>

^{xi} Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. Am J Med 1993; 94(5): 515-9

^{xixii} Li GM, Li YG, Yamate M, Li SM, Ikuta K. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. Microbes Infect 2007; 9(1): 96-102.

^{xiii} Carlos Escobar, Manuel Anguita, Vicente Arrarte, Vivencio Barrios, Ángel Cequier, Juan Cosín-Sales, Isabel Egocheaga, Esteban López de Sa, Luis Masana, Vicente Pallarés, Leopoldo Pérez de Isla, Xavier Pintó. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología. Volume 73, Issue 2, February 2020, Pages 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.08.012>

^{xiv} F. J. Frost, H. Petersen, K. Tollestrup, and B. Skipper. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. Chest, vol. 131, no. 4, pp. 1006-1012.

-
- ^{xv} David S. Fedson. Pandemic Influenza: A Potential Role for Statins in Treatment and Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 199–205
- ^{xvi} Y. Ma, X. Wen, J. Peng, Y. Lu, Z. Guo, L. Jiahai, Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between Outpatient Statins Use and Infectious Disease-Related Mortality, *PLoS ONE* 7, e51548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051548>
- ^{xvii} Harris MC, D'Angio CT, Gallagher PR, et al. Cytokine elaboration in critically ill infants with bacterial sepsis, necrotizing enterocolitis, or sepsis syndrome: correlation with clinical parameters of inflammation and mortality. *J Pediatr* 2005; 147:462–8.
- ^{xviii} Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio*. 2015 Aug 11;6(4):e01120.
- ^{xix} Fedson, DS, Opal SM, Rordamc OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020; 11 (2): e00398-20. doi:10.1128/mBio.00398-20.
- ^{xx} P. Mehrbod, A.R. Omar, M. Hair-Bejo, A. Haghani, A. Ideris, Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza, *Biomed. Res. Int.* 2014:872370. <https://doi.org/10.1155/2014/872370>
- ^{xxi} L. Papazian, A. Roch, P.-E. Charles et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2013, vol. 310, no. 16, pp. 1692–1700.
- ^{xxii} Peter S. Kruger, Meg L. Harward, Mark A. Jones, Christopher J. Joyce, Karam M. Kostner, Michael S. Roberts, and Bala Venkatesh. Continuation of Statin Therapy in Patients with Presumed Infection. A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010: vol 183 (6). <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0955OC>
- ^{xxiii} Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance Version 1.0 3/17/2020. Available at: <https://medtube.net/infectious-diseases/medical-documents/26086-covid19-treatment-guidelines-by-massachusetts-general-hospital>
- ^{xxiv} Maurizio Bifulco, Patrizia Gazerro. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacological Research*, 18 march 2020. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>
- ^{xxv} Jason Phua, Li Weng, Lowell Ling, Moritoki Egi, Prof Chae-Man Lim, Prof Jigeeshu Vasishtha Divatia, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine* April 06, 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2
- ^{xxvi} Nagendran, M., McAuley, D.F., Kruger, P.S. et al. Statin therapy for acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Intensive Care Med* 43, 663–671 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4649-0>
- ^{xxvii} Statin Safety and Associated Adverse Events. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
- ^{xxviii} Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage. *medRxiv*. 2020:2020.02.26.20026971.
- ^{xxix} Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- ^{xxx} Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., Jingli Wang, M.D., Guohui Fan, M.S., Lianguo Ruan, M.D., Bin Song, M.D., Yanping Cai, M.D., Ming Wei, M.D., Xingwang Li, M.D., Jiaan Xia, M.D. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. March 18, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- ^{xxxi} Christian Manzardo, Montserrat Tuset, Jose M. Miró y Jose M. Gatella. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):e15–e30
- ^{xxxii} FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-interactions-between-certain-hiv-or-hepatitis-c-drugs-and-cholesterol>