

Recomendaciones sobre el uso de estatinas durante la pandemia por COVID-19

Recommendations on the use of statins during the covid-19 pandemic

Dra. Mabel Nora Graffigna

Médica especialista en Endocrinología, Medicina interna y experta en Lípidos (SAL); División Endocrinología, Hospital Durand, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los individuos con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular preexistente tienen mayor predisposición a presentar enfermedad por coronavirus 2 (COVID-19) grave y fallecer. Por otra parte, la infección se ha asociado con múltiples complicaciones cardiovasculares directas e indirectas. El papel de las estatinas en la disminución del riesgo cardiovascular no está limitado solo a su efecto sobre la disminución del colesterol, sino también a sus mecanismos pleiotrópicos, antiinflamatorios, antitrombóticos e inmunomoduladores. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos de acción de las estatinas y definir las recomendaciones sobre su uso durante la pandemia de COVID-19.

PALABRAS CLAVE: enfermedad cardiovascular, estatinas, COVID-19, recomendaciones

Abstract

Patients with cardiovascular risk factors and pre-existing cardiovascular disease tend to have an increased risk of severe coronavirus disease 2019 and death. On the other hand, infection has been associated with multiple direct and indirect cardiovascular complications. The role of statins in reducing cardiovascular risk is not limited to the cholesterol-lowering effect only, but is also due to several pleiotropic, anti-inflammatory, antithrombotic and immunomodulatory mechanisms. The objective of this review is to evaluate mechanisms of action of statins and define the recommendations on their use during the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: cardiovascular disease, statins, covid-19, recommendations

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2, y, debido a su rápida expansión a través de distintos países, ha sido declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.¹

Los individuos con enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad grave y fallecer.² En un resumen de 72 314 casos de COVID-19 de China, sus autores notaron que la tasa de letalidad se elevaba al 10% a 15% para pacientes con ECV previa.³

Además, la infección se ha asociado con múltiples complicaciones cardiovasculares directas e

indirectas, como lesión miocárdica aguda, miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo venoso.^{4,5}

Por otra parte, durante brotes de influenza estacional se ha observado mayor incidencia de arritmias cardíacas, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca, lo cual sugiere que las infecciones respiratorias agudas pueden producir activación de las vías de coagulación, efectos proinflamatorios y disfunción endotelial.⁶

Las estatinas son uno de los fármacos más utilizados en el mundo y, además, tienen un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con ECV establecida, como también en la prevención primaria. Su acción no solo consiste en reducir los

niveles de colesterol, sino que también tiene varios efectos pleiotrópicos.

Aunque no hay evidencia clínica de que las estatinas beneficien a los pacientes con COVID-19, hay razones por las cuales podría considerarse su uso en dichos sujetos.

El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos de acción de las estatinas y definir las recomendaciones sobre su uso durante la pandemia de COVID-19.

LAS ESTATINAS Y LA INMUNIDAD INNATA

Las estatinas podrían proteger la respuesta inmune innata a COVID-19. Se ha descrito que la infección por SARS-CoV-2 lleva a una alta inducción del gen *MYD88*, con la activación de la vía NF- κ B, reducción en el interferón tipo 1 e inflamación elevada.⁷

Las estatinas son inhibidores de la vía *MYD88*, pero no alteran significativamente su nivel en condiciones normales; sin embargo, frente al estrés y la hipoxia contribuyen a mantener niveles estables. Esta habilidad de las estatinas para estabilizar o no modificar los niveles de *MYD88* podría proteger a los pacientes con COVID-19.^{8,9}

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS, SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA COAGULOPATÍA

Las estatinas tienen efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios, incluyendo aumento de la expresión de ACE2 e inhibición de la vía *toll-like receptor* (TLR)-*MYD88*-NF- κ B *in vitro*, mientras que en pacientes con ECV se ha observado una disminución de los niveles de PCR, independientemente de su efecto hipolipemiente. En los pacientes con COVID-19 este efecto antiinflamatorio podría producir mejoría en aquellos que presentan factores asociados con el aumento de la mortalidad, la insuficiencia respiratoria progresiva, el aumento de los niveles de interleuquina (IL) 6 y la enfermedad grave.^{3,10}

Sin embargo, existen resultados controvertidos sobre la reducción de la gravedad de la infección por influenza en pacientes hospitalizados tratados con estatinas.^{11,12}

Los casos más graves de pacientes con COVID-19 presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda, pero, a diferencia de otras etiologías, estos individuos suelen tener relativamente buena distensibilidad (*compliance*) pulmonar a pesar de la escasa oxigenación, falta de vasoconstricción pulmonar y microangiopatía trombótica, lo cual sugiere que la disfunción endotelial vascular desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la infección por COVID-19.^{13,14} El tratamiento con estatinas podría mejorar la función endotelial y la función vascular en estos pacientes.

Recientemente se han informado complicaciones trombóticas en pacientes críticamente enfermos por COVID-19.^{15,16} El rol de las estatinas en el tratamiento del tromboembolismo venoso se evaluó en estudios previos, como el JUPITER, que observó una significativa disminución de la trombosis venosa profunda en los pacientes que recibían rosuvastatina, en comparación con placebo.¹⁷ En 2013, Biere-Rafi y colaboradores reportaron que con el uso de estatinas se observó una reducción del 50% de casos de tromboembolismo pulmonar recurrente.¹⁸

Entre los mecanismos propuestos para explicar los efectos antitrombóticos se incluyen el aumento de la expresión de trombomodulina en las células endoteliales y la reducción de la expresión del factor tisular y de la agregación plaquetaria.¹⁹

SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

Hay extensa experiencia con el uso de las estatinas y, en general, se consideran medicamentos seguros. Se ha informado que la COVID-19 puede aumentar las enzimas hepáticas en el 15% al 53% de los pacientes; las anomalías bioquímicas más comúnmente observadas son la elevación de transaminasas, con aumento ocasional de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total.^{20,21} El daño hepático parece ser más común en casos graves de COVID-19.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los hipolipemiantes son fármacos generalmente seguros en pacientes con COVID-19, por lo tanto, su uso debería ser continuado.

Los antirretrovirales lopinavir/ritonavir son fármacos inhibidores de la proteasa, que se utilizan

en el tratamiento de la infección por VIH, y están en fase de investigación en casos de COVID-19. 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 estos agentes con estatinas disminuye su efecto y, además, aumenta el riesgo de rabdomiólisis y hepatotoxicidad por elevación de sus concentraciones plasmáticas.²²

Por lo tanto, cuando los pacientes con COVID-19 sean tratados con fármacos antirretrovirales (lopinavir/ritonavir), se recomienda interrumpir la prescripción de atorvastatina, simvastatina y lovastatina, y continuar el tratamiento con rosuvastatina, comenzando con bajas dosis (5-10 mg/día) y ajustarla con una cuidadosa monitorización de los síntomas musculares y niveles de creatina fosfoquinasa (CPK). También es conveniente indicar dosis más bajas en combinación con ezetimibe o continuar el tratamiento con pravastatina o fluvastatina, con ezetimibe o sin él.⁵

Se debe tener precaución cuando se indican macrólidos (eritromicina, claritromicina).²³ Si bien no hay datos sobre interacciones graves entre rosuvastatina y fluvastatina con azitromicina, existe información incongruente sobre potenciales interacciones con atorvastatina; se observaron interacciones moderadas a graves con simvastatina, lovastatina y pitavastatina. En caso de presentar síntomas musculares, deben seguirse las recomendaciones para intolerancia a estatinas.²⁴

No hay contraindicaciones para utilizar estatinas con cloroquina e hidroxicloroquina.²³

RECOMENDACIONES

Los individuos con ECV preexistente tienen riesgo aumentado de presentar COVID-19 grave y muerte.

Las estatinas son fármacos muy utilizados en pacientes con ECV y han mostrado reducir la morbimortalidad en ellos.

Debido a las acciones de las estatinas sobre la reducción de los niveles de colesterol y sus efectos

pleiotrópicos, en los enfermos con COVID-19 y ECV establecida se recomienda continuar el tratamiento con las estatinas.

Se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas en los pacientes con COVID-19, debido a que es frecuente su elevación.

En aquellos tratados con inhibidores de proteasas, macrólidos o ambos, se debe evaluar qué tipo de estatina utilizar, el riesgo del paciente, la dosis a emplear y determinar si es necesario suspender el tratamiento.

De acuerdo con el informe del Ministerio de Salud de la Argentina del 29 de mayo de 2020, no se recomienda utilizar estatinas como tratamiento de pacientes con COVID-19.²⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (acceso 4/4/2020).
2. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17(5):259-260, 2020.
3. 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. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 382(25):e102, 2020.
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health careworkers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 75(18):2352-2371, 2020.

con una dosis inicial mínima, y la disminución del LDLc fue mayor que en otros estudios publicados. Si bien la muestra no es representativa, el ezetimibe resulta una opción válida de tratamiento en niños, que debe ser considerada y controlada a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Dislipemias en edad pediátrica. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 1:125-140, 2019.
2. Araujo MB. Hipercolesterolemia familiar. Enfoque desde la pediatría. *Medicina Infantil XXVI*:287-295, 2019.
3. Elikir G, Araujo M. Dislipidemias en niños y adolescentes. En: Villariño J, Lorenzatti A. *Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular, a la práctica clínica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur; 2013. Pp. 192-224.
4. Cook C, Elizari A, Galindo E, Giunta G, Guinot M, Huerín M, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular en la Infancia y la Adolescencia. Área de Consensos y Normas. *Arch Argent Pediatr* 117(Supl 6):205-242, 2019.
5. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Report, Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary. *Pediatrics* 128(5):213-256, 2011.
6. Comité de Nutrición de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
7. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Schreier L, Corral P, Aimone D, et al. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre hipercolesterolemia familiar. Elaborado por la Sociedad Argentina de Lípidos 1-51, 2014.
8. Moráis López A, Lama RA, Dalmau Serra J. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 70:488-496, 2009.
9. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de las dislipemias. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol* 70(2):115.e1-115.e64, 2017.
10. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, De Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 381:1547-1556, 2019.
11. Corredor Andrés B, Güemes M, Muñoz Calvo MT. Hipercolesterolemia familiar en la infancia y la adolescencia: cribado, diagnóstico y tratamiento. *Pediatr Integral XXIV*(3):166-173, 2020.
12. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 7,7:CD006401, 2017.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290:140-205, 2019.
14. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K, Blumenthal R, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73(24):3168-3209, 2019.
15. Kusters DM, Avis HJ, De Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 312:1055-1057, 2014.
16. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 47(1):56-65, 2015.
17. Tapia Ceballos I, Picazo Angelín B, Ruiz García C. Uso de estatinas durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 68(4):385-392, 2008.
18. Gambetta J, Araujo M, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Rev Urug Cardiol* 34:313-323, 2019.

6. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 1:274-81, 2016.
7. De Diego ML, Nieto Torres JL, Regla Nava JA, Jimenez Guardado JM, Fernandez Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF- κ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol* 88(2):913, 2014.
8. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of Middle East respiratory syndrome infection. *mBio* 6(4):e01120-15, 2015.
9. Chansrichavala P, Chantharaksri U, Sritara P, Chaiyaroj SC. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-kappaB activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pac J Allergy* 27:49-57, 2009.
10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46(5):846-8, 2020.
11. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 205(1):13-9, 2012.
12. Laidler MR, Thomas A, Baumbach J, Kirley PD, Meek J, Aragon D, et al. Statin treatment and mortality: Propensity score-matched analyses of 2007-2008 and 2009-2010 laboratory-confirmed influenza hospitalizations. *Open Forum Infect Dis* 2(1) ofv028, 2015.
13. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18(5):1233-1234, 2020.
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395(10234):1417-1418, 2020.
15. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, De Almeida Monteiro RA, Da Silva LFF, De Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 18(6):1517-1519, 2020.
16. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145-147, 2020.
17. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism: the JUPITER trial. *N Engl J Med* 360(18):1851-1856, 2009.
18. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, Ageno W, Souverein PC, De Boer A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* 34(24):1800-1806, 2013.
19. Arsian F, Pasterkamp G, De Kleijn DP. Unraveling pleiotropic effects of statins: bit by bit, a slow case with perspective. *Circ Res* 103(4):334-336, 2008.
20. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 40(5):998-1004, 2020.
21. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(7):1561-1566, 2020.
22. 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>.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1):111-188, 2020.
24. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle

complaints. J Am Coll Cardiol 70(10):1290-1301, 2017.

25. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 2.0. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>.