

Estatinas y mortalidad por influenza: revisión sistemática y meta-análisis

Statins and influenza mortality: systematic review and meta-analysis

Walter Masson^{1,2}, Martín Lobo^{2,3}, Augusto Lavalle-Cobo^{2,4}, Gerardo Masson^{2,5}, Graciela Molinero² y Melina Huerín^{2,6}

¹Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

²Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Sociedad Argentina de Cardiología,

³Servicio de Cardiología. Hospital Militar Campo de Mayo. Buenos Aires, Argentina.

⁴Servicio de Cardiología. Sanatorio Finochietto. Buenos Aires, Argentina.

⁵Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular San Isidro-Sanatorio Las Lomas. San Isidro, Argentina.

⁶Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro, Argentina.

Conflictos de interés: ninguno.

Esta investigación no recibió subvención alguna como fuente de financiación.

Recibido: 22 de diciembre de 2020 (tercera versión: 9 de marzo de 2022) / Aceptado: 19 de mayo de 2022

Resumen

Introducción: Debido a sus propiedades antiinflamatorias, se ha planteado que el uso de las estatinas podría influir en la evolución de la infección por el virus de influenza. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la terapia con estatinas sobre la mortalidad por influenza. **Material y Métodos:** Se realizó un meta-análisis que incluyó estudios que evaluaron el uso de estatinas en pacientes con influenza e informaron los datos sobre mortalidad, después de buscar en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase y Cochrane Controlled Trials. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios. Se analizó el riesgo de sesgos y se desarrolló un análisis de sensibilidad. **Resultados:** Se identificaron y se consideraron elegibles para el análisis ocho estudios (diez cohortes independientes), que incluyeron un total de 2.390.730 de pacientes. Un total de 1.146.995 de sujetos analizados recibieron estatinas mientras que 1.243.735 de sujetos formaron parte del grupo control. La terapia con estatinas se asoció con una menor mortalidad (OR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,85). El análisis de sensibilidad mostró que los resultados fueron robustos. **Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que, en una población con influenza, el uso de estatinas se asoció con una reducción significativa de la mortalidad. Estos resultados deben confirmarse en futuros ensayos clínicos.

Palabras clave: estatina; influenza; meta-análisis; mortalidad.

Abstract

Background: Due to their anti-inflammatory properties, it has been suggested that the use of statins could influence the evolution of influenza virus infection. **Aim:** To evaluate the effect of statin therapy on mortality from influenza. **Methods:** A meta-analysis that included studies evaluating the use of statins in patients with influenza and reporting data on mortality, after searching the PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane Controlled Trials databases, was performed. A random effects model was applied. The risk of bias was analyzed and a sensitivity analysis was performed. **Results:** Eight studies (10 independent cohorts), which included a total of 2,390,730 patients, were identified and eligible for analysis. A total of 1,146,995 subjects analyzed received statins, while 1,243,735 subjects were part of the control group. Statin therapy was associated with lower mortality (OR: 0.66; 95% CI: 0.51-0.85). The sensitivity analysis showed that the results were robust. **Conclusions:** Our data suggest that, in a population with influenza, the use of statins was associated with a significant reduction in mortality. These results must be confirmed in future clinical trials.

Keywords: statin; influenza; meta-analysis; mortality.

Correspondencia a:

Walter Masson

walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

La infección por influenza ha sido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente durante los años de pandemia¹. Desde 2009, un nuevo virus A/H1N1 ha circulado entre los seres humanos, causando más morbilidad y mortalidad².

El uso de estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) es considerado como una de las principales acciones terapéuticas en el contexto de la prevención cardiovascular. En otro contexto, y debido a sus propiedades antiinflamatorias, se ha planteado que el uso de las estatinas podría influir en la evolución de la infección por el virus de influenza³⁻⁴.

Previamente, una cantidad considerable de publicaciones ha analizado los efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre la interacción leucocito-endotelial, la señalización intra e intercelular y la transcripción de genes inflamatorios⁵. Asimismo, las estatinas pueden tener múltiples efectos inmunomoduladores, como ser la activación de las células efectoras inmunes a través de la inhibición de especies reactivas del oxígeno (ROS), antagonizar proteínas de alta movilidad del grupo 1(HMGB1) para inhibir la expresión de citoquinas proinflamatorias o bloquear ciertas moléculas que serían clave en la infectividad del virus⁶⁻⁷. Estudios *in-vitro* mostraron los posibles efectos de las estatinas sobre la respuesta inmune de las células infectadas por el virus de la influenza⁸⁻⁹. Asimismo, varios estudios observacionales evaluaron la conexión entre el uso de las estatinas y la morbi-mortalidad por el virus de la influenza en humanos, aunque los resultados fueron contradictorios¹⁰⁻¹⁷. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, que evaluó el uso de estatinas en pacientes hospitalizados por influenza, no encontró beneficio alguno sobre la mortalidad¹⁸.

Considerando lo comentado previamente, el objetivo principal de la presente revisión sistemática y meta-análisis fue evaluar el efecto de la terapia con estatinas sobre la mortalidad por influenza.

Material y Métodos

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Se siguieron las pautas MOOSE para el desarrollo de meta-análisis de estudios observacionales¹⁹. La guía MOOSE es una lista de verificación de 35 elementos con los siguientes encabezados: antecedentes, estrategia de búsqueda, métodos, resultados, discusión y conclusión. Esta guía ha sido desarrollada para asegurar a los revisores y a los lectores de la comunidad científica que los informes son precisos y transparentes.

Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar estudios observacionales, publicados entre enero de 1990 y junio de 2020, que hubieran evaluado el uso de estatinas y la mortalidad por influenza. Dos revisores independientes buscaron en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, Embase y Cochrane Controlled Trials utilizando los siguientes términos: “influenza”, “neumonía viral”, “H1N1”, “mortalidad”, “estatina”, “pravastatina”, “simvastatina”, “pitavastatina”, “atorvastatina”, “fluvastatina” y “rosuvastatina”, solas o combinadas.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: a) ser estudios de cohorte observacionales (retrospectivos o prospectivos). No se incluyeron estudios de series de casos, transversales o de casos y controles; b) que compararan la terapia con estatinas versus placebo o un grupo control; c) que incluyeran pacientes con influenza; d) que notificaran la mortalidad intrahospitalaria o la mortalidad dentro de los 90 días del diagnóstico.

El punto final primario del estudio fue la mortalidad a corto plazo (muerte intrahospitalaria o en los primeros 90 días).

Se utilizaron dos métodos para evaluar la calidad de los estudios seleccionados: la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo para estudios de intervenciones no aleatorizados (ACROBAT-NRSI)²⁰ y la escala de Newcastle-Ottawa (NOS)²¹. Para la evaluación ACROBAT-NRSI, se utilizó la herramienta ROBINS-I, que evalúa siete dominios ajustados por el peso asignado a cada estudio. La herramienta de evaluación del riesgo de sesgo NOS se compone de nueve ítems, que se dividen en tres dominios (selección, comparabilidad y resultados). Consideramos que los estudios mostraban una calidad baja, moderada o alta, cuando la puntuación obtenida era de 1 a 3, de 4 a 6 o más de 7 puntos, respectivamente.

El protocolo fue presentado, discutido y aprobado por el Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Análisis estadístico

Se calculó el efecto de la terapia con estatinas sobre la mortalidad. Las medidas del tamaño del efecto se expresaron como odds ratios (OR) y se calculó el estadístico I^2 para cuantificar la heterogeneidad e inconsistencia entre los estudios. Basándonos en la idea que los estudios observacionales seleccionados son una muestra de los estudios posibles con efectos variables y que la heterogeneidad fue elevada ($I^2 > 40\%$), se eligió un modelo de efectos aleatorios. Para comparar el efecto promedio entre los subgrupos, utilizamos una prueba Z. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 (análisis de dos colas). Para el análisis se utilizó el software estadístico R (versión 3.5.1)²².

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad consiste en replicar los resultados del meta-análisis, excluyendo en cada paso, cada uno de los estudios incluidos en la revisión. Si los resultados obtenidos son similares, tanto en la dirección/magnitud del efecto como en la significación estadística, el análisis indica que el resultado es robusto.

Análisis del sesgo de publicación

Se analizó el posible sesgo de publicación con el test de asimetría de Egger, la correlación de rango de Begg y Mazumdar y mediante la representación gráfica (error estándar vs. *odd ratio*).

Resultados

Se identificaron y consideraron elegibles para el análisis ocho estudios que evaluaron la terapia con

estatinas en pacientes con influenza (diez cohortes independientes), incluyendo un total de 2.390.730 pacientes. Un total de 1.146.995 sujetos se analizaron en el grupo “*estatinas*” mientras que 1.243.735 de sujetos se analizaron en el grupo *placebo/control*. El diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios puede observarse en la Figura 1. Todos los estudios incluidos fueron estudios de cohorte observacionales prospectivos o retrospectivos.

La calidad de los estudios evaluados por ACROBAT-NRSI se puede ver en la Figura 2. Asimismo, la mayoría de los estudios evaluados fueron clasificados como de calidad alta-moderada al aplicar la herramienta NOS.

Las características de los estudios seleccionados para nuestro análisis se resumen en la Tabla 1.

El resultado principal del meta-análisis mostró que la terapia con estatinas se asoció con una menor mortalidad (OR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,85). La heterogeneidad estadística fue alta ($I^2 = 69\%$) (Figura 3).

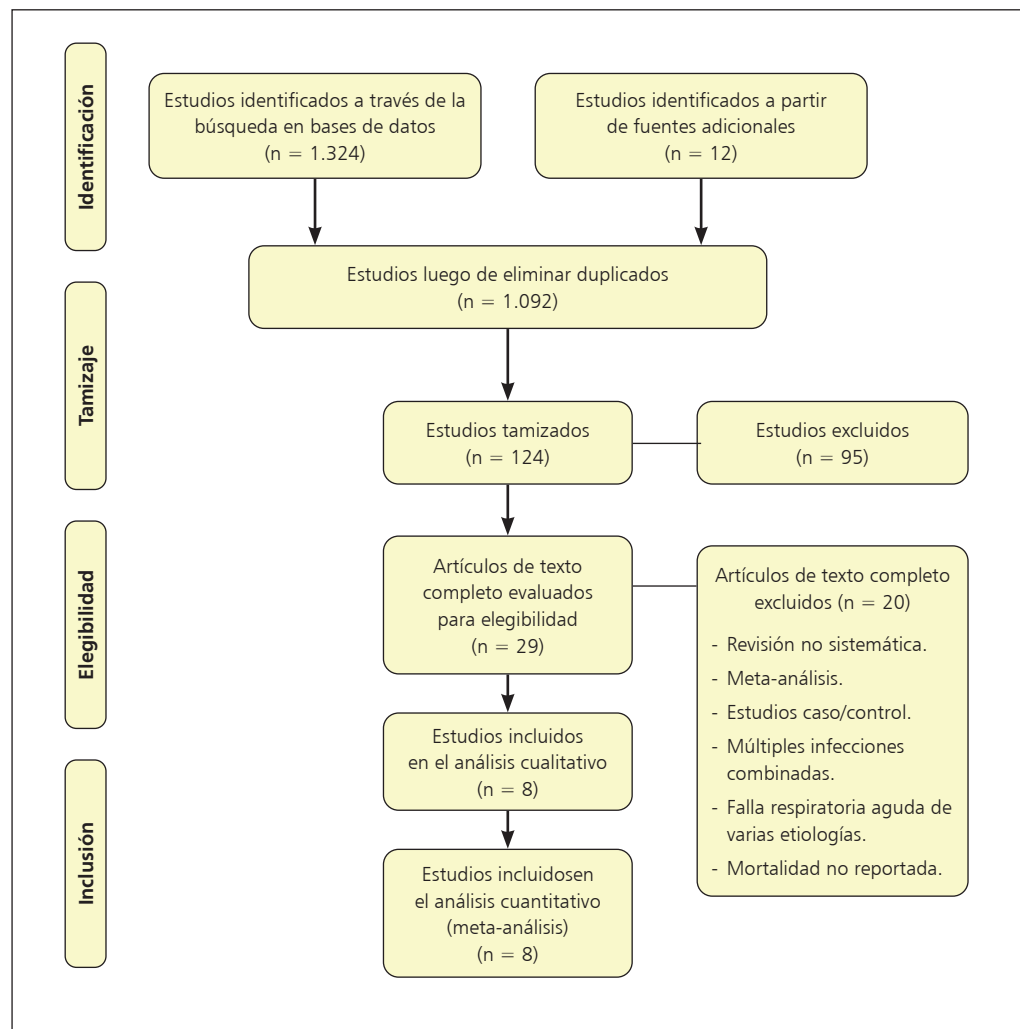


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

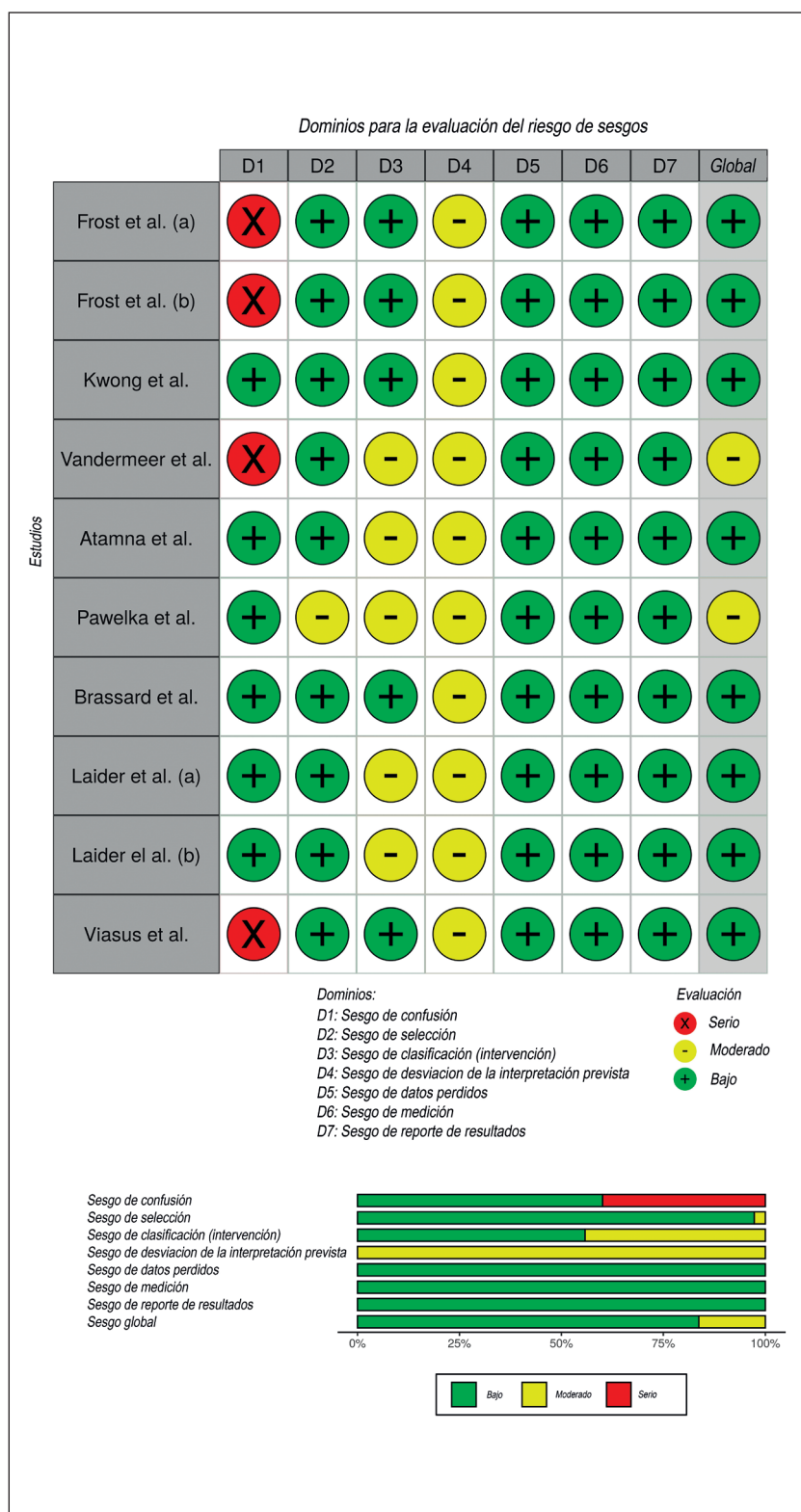


Figura 2. Resumen y evaluación del sesgo individual de los estudios incluidos. Las letras (a, b) identifican cohortes independientes. Frost y cols.: (a) dosis moderada de estatina; (b) dosis baja de estatinas. Leider y cols.: (a) 2007-2008; (b) 2009-2010.

La evaluación gráfica (Figura 4) y analítica no sugieren sesgo de publicación (test de asimetría de Egger, $p = 0,164$; prueba de Begg y Mazumdar, $p = 0,421$).

El análisis de sensibilidad mostró que la heterogeneidad permaneció elevada ($> 50\%$) en todos los casos, independientemente de que trabajo se excluyera. Sin embargo, los resultados fueron robustos cuando observamos la medida global del efecto (Figura 5).

Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el primer meta-análisis que examinó específicamente el efecto de las estatinas sobre la mortalidad por influenza. De acuerdo a nuestros resultados, esta clase de fármacos disminuye la mortalidad asociada a la infección por influenza.

Hace algunos años, algunos estudios realizados en individuos afectados de influenza, mostraron que las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad dependían, en gran parte de la respuesta inmune, como ser la liberación de citoquinas proinflamatorias que producían complicaciones graves, incluida la muerte²³. Por otro lado, desde la pandemia de influenza H1N1 en 2009, pocas herramientas terapéuticas se han desarrollado específicamente para reducir la mortalidad por influenza²⁴. Las estatinas se han evaluado en múltiples escenarios clínicos debido a sus efectos pleiotrópicos con un papel potencial en la modulación de la respuesta inmune y la inflamación. Dentro de dichos escenarios incluimos a las infecciones respiratorias virales como la influenza.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto positivo de las estatinas sobre la evolución de la infección por influenza. Un grupo de investigadores analizó el efecto de las estatinas sobre la vía de la quinasa Rho/Rho, utilizando cepas H3N2 y H1N1 en células de riñón canino, y demostraron que la atorvastatina y la rosuvastatina inhibían la proliferación del virus de la influenza²⁵. En otro estudio, que evaluó los efectos de las estatinas en células infectadas por virus influenza H1N1, se observó una disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral α^8 . También existe evidencia de que las estatinas atenúan la fosforilación viral y disminuyen la replicación del virus en la infección por influenza H1N1⁵. Otro mecanismo propuesto para explicar el efecto antiviral de las estatinas sería la inhibición de la vía MYD88. La infección viral podría inducir el gen MYD88, dando como resultado la activación de la vía NF- κ B y una marcada inflamación. El efecto inhibitorio de las estatinas sobre dicha vía podría favorecer una resistencia a la infección viral²⁶. Las estatinas también tienen un impacto positivo en la función endotelial que contribuye a sus efectos antiinflamatorios.

Tabla 1. Características de los estudios evaluados en el meta-análisis: Estatinas e influenza

Estudio (año)	Diseño	Población*	Uso del puntaje de propensión	Seguimiento	Grupo estatinas (n)	Grupo control (n)
Frost et al. ^{a, #} (2007) ¹⁰	Cohorte retrospectiva	Dosis moderada de estatinas Uso de estatinas 90 días antes de la admisión Mujeres: 47,9%	No	12 años	11.583	57.174
Frost et al. ^{b, #} (2007) ¹⁰	Cohorte retrospectiva	Dosis bajas de estatinas Uso de estatinas 90 días antes de la admisión Mujeres: 47,9%	No	12 años	7.475	57.174
Kwong et al. (2009) ¹¹	Cohorte retrospectiva	> 65 años (media 74,3 años) Uso de estatinas 90 días antes de la admisión Mujeres: 54,9%	Si	10 años	1.120.319	1.120.319
Vandermeer et al. (2012) ¹²	Cohorte retrospectiva	> 18 años (media 70,4 años) Uso de estatinas en la admisión o en el hospital Mujeres: 56% Vacunación previa: 57,1%	No	7 meses	1.013	2.020
Atamna et al. (2019) ¹³	Cohorte retrospectiva	> 18 años (media 74 años) Uso de estatinas 90 días antes de la admisión Mujeres: 51% Vacunación previa: 17%	Si	7 meses	188	338
Pawelka et al. (2020) ¹⁴	Cohorte retrospectiva	> 18 años (media 75,5 años) Mujeres: 53,8% Vacunación previa: 19,6%	No	7 meses	115	281
Brassard et al. (2017) ¹⁵	Cohorte retrospectiva	> 30 años (media 64,6 años) Uso de estatinas 90 días antes de la admisión Mujeres: 51,8% Vacunación previa: 52,3%	Si	14 años	5.181	5.181
Leidler et al. ^{a, ##} (2015) ¹⁶	Cohorte retrospectiva (2007-2008)	> 18 años Uso de estatinas en la admisión o en el hospital Mujeres: 54,4% Vacunación previa: 49,7%	Si	7 meses	670	670
Leidler et al. ^{b, ##} (2015) ¹⁶	Cohorte retrospectiva (2009-2010)	> 18 años Uso de estatinas en la admisión o en el hospital Mujeres: 56,5% Vacunación previa: 49,7%	Si	8 meses	439	439
Viasus et al. (2011) ¹⁷	Cohorte prospectiva	Adultos no inmunosuprimidos Infección por influenza H1N1 Uso de estatinas en la admisión Sin vacunación previa	No	5 meses	12	129

La información se muestra cuando las características de la población, en cuanto al tipo de exposición, edad, sexo o proporción de sujetos con vacunación previa, se hayan reportado. [#]Dos cohortes independientes evaluadas. ^adosis moderada de estatina; ^bdosis baja de estatinas. ^{##}Dos cohortes independientes evaluadas. ^a2007-2008; ^b2009-2010.

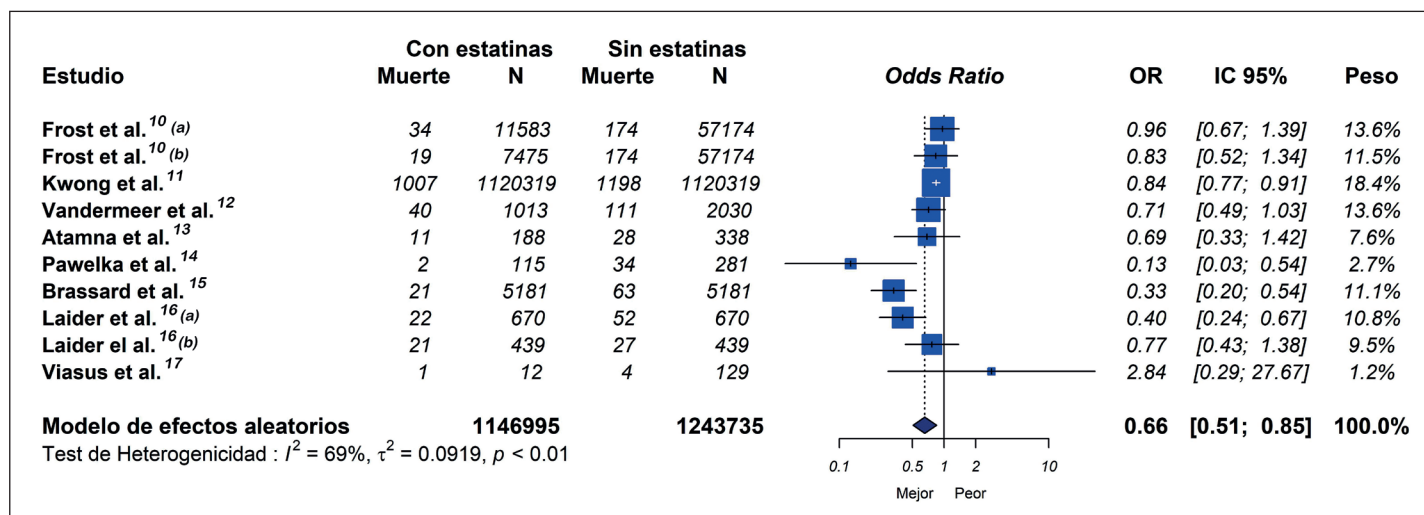


Figura 3. Efecto de la terapia con estatinas sobre la mortalidad. Efectos aleatorios, diferencia de medias, intervalos de confianza (IC) del 95%, estadístico I^2 y peso. Las letras (a, b) identifican cohortes independientes. Frost y cols., (a) dosis moderada de estatina; (b) dosis baja de estatinas. Leider y cols., (a) 2007-2008; (b) 2009-2010.

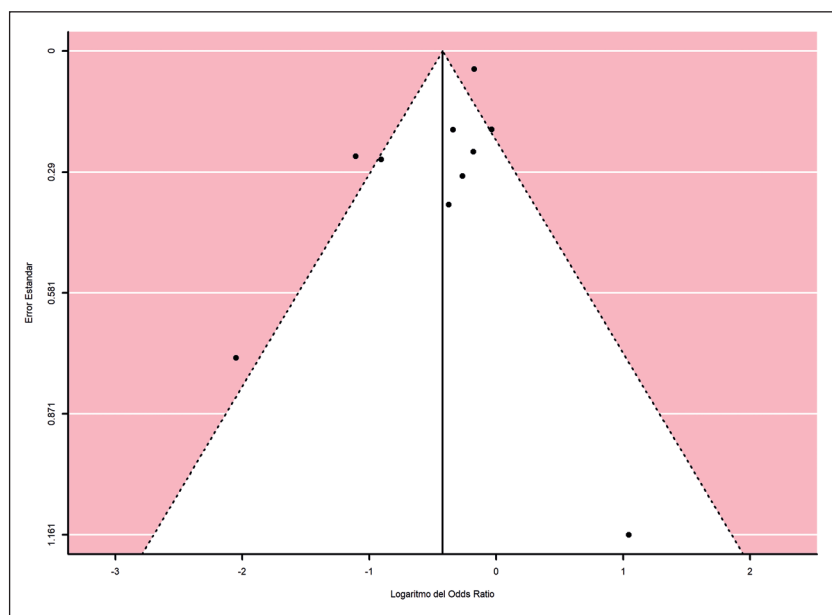


Figura 4. Gráfico de embudo para evaluar el sesgo de publicación.

Más allá de los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de las estatinas, su efecto hipolipemiante también podría desempeñar un rol en la infección por influenza. La depleción del colesterol con el uso de lovastatina disminuyó la producción de partículas virales de parainfluenza humana tipo 1 al inhibir el ensamblaje del virus²⁷. Sin embargo, el descenso del colesterol no inhibió el ensamblaje o la liberación del virus influenza, aunque

el colesterol es un componente crítico para mantener la estructura de la membrana viral, indispensable para la estabilidad y la infectividad del virus²⁸. Estos datos *in vitro* son controvertidos y adquirieron nuevamente interés debido a ciertos reportes preliminares que sugerían suspender el tratamiento hipolipemiante en pacientes con COVID-19 basado en datos observacionales que describían concentraciones plasmáticas más bajas de colesterol en pacientes chinos con COVID-19²⁹⁻³⁰.

El eventual beneficio de estatinas se analizó en varios escenarios infectológicos. Un estudio que evaluó 52.737 pacientes mostró que el uso de estatinas se asoció con una mejor supervivencia a los 30 días³¹. Por el contrario, un meta-análisis de ensayos aleatorizados no mostró que la terapia con estatinas disminuya la mortalidad en pacientes con sepsis³². Una revisión sistemática que incluyó a 312.309 pacientes, evidenció que la administración de estatinas se asoció con una reducción de la mortalidad después de una neumonía no grave, pero no en una neumonía grave³³. Otros dos meta-análisis también informaron una disminución de la mortalidad con el uso de estatinas en pacientes con neumonía³⁴⁻³⁵. Sin embargo, los estudios analizados incluyeron pacientes con neumonía de diferentes etiologías. En ese sentido, y a diferencia de lo previamente publicado, nuestro meta-análisis incluyó sólo pacientes con influenza. Por otro lado, algunos informes preliminares sugieren una asociación entre el uso de estatinas y un mejor pronóstico en la infección por el virus del Ébola³⁶⁻³⁷.

Cuando se evaluó el uso de estatinas en pacientes con influenza, también se observaron resultados controvertidos. Un grupo de investigadores encontró una tasa de

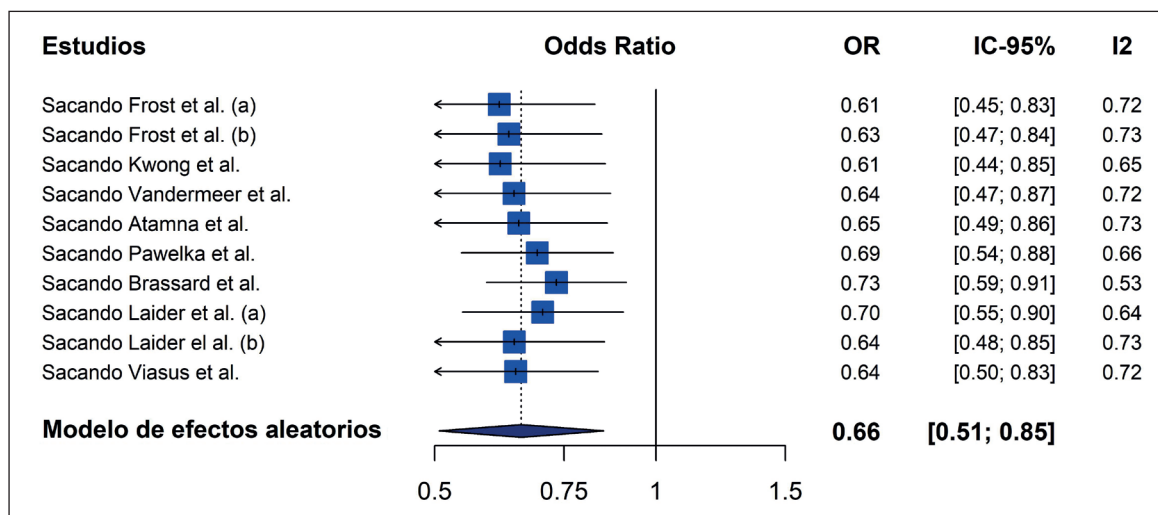


Figura 5. Análisis de sensibilidad. Tras replicar los resultados del meta-análisis, excluyendo en cada paso cada uno de los estudios incluidos en la revisión, los resultados obtenidos son similares. Las letras (a, b) identifican cohortes independientes. Frost y cols., (a) dosis moderada de estatina; (b) dosis baja de estatinas. Leider y cols., (a) 2007-2008; (b) 2009-2010.

mortalidad por neumonía e influenza 40% menor en los pacientes que recibieron estatinas en comparación a los que no las recibieron¹⁰. Pocos años después, otro estudio mostró que la administración de estatinas redujo la mortalidad en ciertos casos de pacientes hospitalizados por influenza¹². Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el uso de simvastatina en pacientes con neumonía grave no apoyó dichos resultados³⁸. Kwong y cols., tampoco reportaron una disminución en la mortalidad con el uso de estatinas en una población anciana hospitalizada por neumonía o influenza¹¹. Del mismo modo, otros autores no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el uso de estatinas antes del ingreso y la gravedad de la enfermedad después de analizar 1.520 pacientes hospitalizados durante la pandemia de influenza H1N1³⁹.

Un punto controvertido es si la iniciación “de novo” de las estatinas tiene el mismo efecto que recibirla antes de la infección por influenza. En la mayoría de los estudios observacionales evaluados en nuestro meta-análisis, se consideró la exposición a las estatinas cuando los pacientes recibieron estos medicamentos 90 días antes de la hospitalización por influenza. Por otro lado, no tenemos información para determinar si algún tipo particular de estatina o dosis podría tener un mayor impacto en la mortalidad.

Otro tópico controvertido es el efecto que las estatinas podrían tener sobre la efectividad de la vacuna contra la influenza, e, indirectamente, afectar la mortalidad. En algunos informes, los efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores de las estatinas se asociaron con una eficacia reducida de la vacuna⁴⁰⁻⁴².

Sin embargo, otros datos mostraron resultados totalmente opuestos⁴³⁻⁴⁴.

Teniendo en cuenta las consideraciones detalladas anteriormente y el resultado de nuestro meta-análisis, nos preguntamos si la terapia con estatinas podría tener un papel en otras infecciones virales agudas, incluyendo la pandemia actual por COVID-19. Aunque algunos autores sugieren que las estatinas pueden ser beneficiosas en pacientes con MERS-CoV, no existen estudios a gran escala que respalden esta afirmación⁴⁵. Recientes publicaciones sobre el uso de estatinas en pacientes con COVID-19 han mostrado resultados también contradictorios⁴⁶⁻⁴⁷.

El punto final primario de nuestro estudio fue la mortalidad a corto plazo (muerte intrahospitalaria o en los primeros 90 días). La asociación entre la mortalidad y el evento índice infeccioso es más fácil establecerla durante la hospitalización. Luego del alta, y a medida que nos alejamos, las causas de muerte podrían explicarse por otros motivos. Sin embargo, la influenza podría asociarse con una exacerbación o descompensación alejada de enfermedades crónicas subyacentes⁴⁸. En consecuencia, si bien los pacientes pudieron haber fallecido por causas ajenas a la infección por influenza, es probable que, directa o indirectamente, el evento índice pudiera influir en el desenlace más alejado. El punto final a 90 días ya ha sido utilizado por otras investigaciones⁴⁹⁻⁵⁰ y, además, fue reportado en algunos de los estudios incluidos en esta revisión¹³⁻¹⁴.

Este meta-análisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, existe heterogeneidad clínica (características poblacionales, diferentes tipos y dosis de estatinas) en los estudios incluidos. Asimismo, la heterogeneidad estadís-

tica fue considerable, dificultando la interpretación de la estimación global del efecto. Sin embargo, los resultados fueron robustos al realizar el análisis de sensibilidad. En segundo lugar, nuestro análisis incluyó sólo estudios observacionales. En consecuencia, y a pesar de que casi la mitad de los estudios evaluados utilizaron un puntaje de propensión, es probable que existan sesgos y factores de confusión. Se plantea con particular interés la posibilidad del sesgo del usuario saludable: los pacientes que usan estatinas podrían tener comportamientos más saludables como por ejemplo una mayor tasa de vacunación. Sin embargo, paradójicamente, por su contacto frecuente con el sistema de salud, podrían tener mayor carga de enfermedad conocida, de tal modo que una corrección por el puntaje de propensión no lograría despejar el sesgo, sino que podría acrecentarlo. Finalmente, se incluyeron pocos

estudios en nuestro análisis y el número de eventos fue escaso en varios de ellos. Sin embargo, preferimos evaluar sólo los estudios que incluían pacientes con influenza y no aquellos estudios que incluían grupos de diversas enfermedades infecciosas.

Conclusión

Nuestros datos sugieren que, en una población afectada por el virus de la influenza, el uso de estatinas se asoció con una reducción significativa de la mortalidad. Sin embargo, dado que el resultado de nuestro trabajo se basa en estudios observacionales, estos resultados y la posibilidad de extrapolarlos a otras infecciones virales agudas deberán investigarse en futuros ensayos clínicos.

Referencias bibliográficas

- 1.- Fedson D S. Influenza, evolution, and the next pandemic. *Evol Med Public Health*. 2018; 2018: 260-9. doi: 10.1093/emph/eoy027.
- 2.- Garten R J, Davis C T, Russell C A, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009; 325: 197-201. doi: 10.1126/science.
- 3.- Falagas M E, Makris G C, Matthaiou D K, Rafailidis P I. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 774-85. doi: 10.1093/jac/dkn019.
- 4.- Ma Y, Wen X, Peng J, Lu Y, Guo Z, Lu J. Systematic review and meta-analysis on the association between outpatient statins use and infectious disease-related mortality. *PLoS One*. 2012;7: e51548. doi: 10.1371/journal.pone.0051548.
- 5.- Mehrbod P, Omar A R, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 872370. doi: 10.1155/2014/872370.
- 6.- Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res* 2013; 99: 417-35. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018.
- 7.- Liu Q, Zhou Y H, Yang Z Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13: 3-10. doi: 10.1038/cmi.2015.74.
- 8.- Mehrbod P, El Zowalaty M, Omar A R, Hair-Bejo M, Ideris A. Statins reduce the expression of proinflammatory cytokines in influenza A virus infected CrFK cells. *Acta Virol*. 2012; 56: 353-5. doi: 10.4149/av_2012_04_353.
- 9.- Mehrbod P, Hair-Bejo M, Tengku Ibrahim T A, Omar A R, El Zowalaty M, Ajdari Z, et al. Simvastatin modulates cellular components in influenza A virus-infected cells. *Int J Mol Med*. 2014; 34: 61-73. doi: 10.3892/ijmm.2014.176.
- 10.- Frost F J, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007; 131: 1006-12. doi:10.1378/chest.06-1997.
- 11.- Kwong J C, Li P, Redelmeier D A. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS One*. 2009;4: e8087. doi: 10.1371/journal.pone.0008087.
- 12.- Vandermeer M L, Thomas A R, 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*. 2012; 205: 13-19. doi: 10.1093/infdis/jir695.
- 13.- Atamna A, Babitch T, Bracha M, Sorek N, Haim B Z, Elis A, et al. Statins and outcomes of hospitalized patients with laboratory-confirmed 2017-2018 influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 2341-8. doi: 10.1007/s10096-019-03684-y.
- 14.- Pawelka E, Karolyi M, Daller S, Kaczmarek C, Laferl H, Niculescu I, et al. Influenza virus infection: an approach to identify predictors for in-hospital and 90-day mortality from patients in Vienna during the season 2017/18. *Infection*. 2020; 48: 51-6. doi: 10.1007/s15010-019-01335-0.
- 15.- Brassard P, Wu J W, Ernst P, Dell'Aniello S, Smiechowski B, Suissa S. The effect of statins on influenza-like illness morbidity and mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26: 63-70. doi: 10.1002/pds.4112.
- 16.- Laidler M R, Thomas A, Baumbach J, Kirley P D, 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*. 2015; 2: ofv028. doi: 10.1093/ofid/ofv028.
- 17.- Viasus D, Paño-Pardo J R, Cordero E, Campins A, López-Medrano F, Villoslada A, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect*. 2011; 62: 193-9. doi: 10.1016/j.jinf.2011.01.014.
- 18.- Statin therapy in acute influenza - study results. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02056340>. Accessed October 01, 2020.
- 19.- Stroup D F, Berlin J A, Morton S C, Olkin I, Williamson G D, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000; 283: 2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
- 20.- Sterne J A C, Hernán M A, Reeves B C, Savović J, Berkman N D, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.
- 21.- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- 22.- Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metaphor package. *J Stat Softw* 2010; 36: 1-48.

- 23.- de Jong M D, Simmons C P, Thanh T T, Hien V M, Smith G J D, Chau T N, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med*. 2006; 12: 1203-7. doi: 10.1038/nm1477.
- 24.- Fedson D S. Confronting the next influenza pandemic with anti-inflammatory and immunomodulatory agents. why they are needed and how they might work. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009; 3: 129-42. doi: 10.1111/j.1750-2659.2009.00090.x.
- 25.- Haidari M, Muzammil A, Casscells S W, Madjid M. Statins block influenza infection by down-regulating Rho/Rho kinase pathway. *Circulation*. 2007; 116: 116-7. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.116.suppl_16II_7.
- 26.- Ehrhardt C, Ruckle A, Hrincius E R, Haasbach E, Ahlan D, Banning C, et al. The NF- κ B inhibitor SC75741 efficiently block influenza virus propagation and confers a high barrier for development of viral resistance. *Cell Microbiol*. 2013; 15: 1198-211. doi: 10.1111/cmi.12108.
- 27.- Bajimaya S, Hayashi T, Frankl T, Bryk P, Ward B, Takimoto T. Cholesterol reducing agents inhibit assembly of type I parainfluenza viruses. *Virology*. 2017; 501: 127-35. doi: 10.1016/j.virol.2016.11.011.
- 28.- Bajimaya S, Frankl T, Hayashi T, Takimoto T. Cholesterol is required for stability and infectivity of influenza A and respiratory syncytial viruses. *Virology*. 2017; 510: 234-41. doi: 10.1016/j.virol.2017.07.024.
- 29.- Ravnskov U. Covid-19: a remote assessment in primary care. *Br Med J* 2020; 368: m1182. doi: 10.1136/bmj.m1182.
- 30.- Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China (February 21,2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3544826>.
- 31.- Lee C C, Lee M, Hsu T C, Porta L, Chang S S, Yo C H, et al. A population-bases cohort study on the effect of statins on sepsis outcomes. *Chest*. 2018; 153: 805-15. doi: 10.1016/j.chest.2017.09.024.
- 32.- Deshpande A, Pasupuleti V, Rothberg M B. Statin therapy and mortality from sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2015; 128: 410-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.057.
- 33.- Jia M, Huang W, Li L, Xu Z, Wu L. Statins reduce mortality after non-sever but not after severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Pharma Pharma Sci*. 2015; 18: 286-302. doi:10.18433/j34307.
- 34.- Chopra V, Rogers M A, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, Saint S, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012; 125: 1111-23. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.011.
- 35.- Cheng H H, Tang T T, He Q, Huang L J, Lin X L, Chen M, et al. Beneficial effects of statins on outcomes in pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18: 2294-305. PMID: 25219829.
- 36.- Fedson D S, Rordam O M. Treating Ebola patients: a 'bottom up' approach using generic statins and angiotensin receptor blockers. *Int J Infect Dis*. 2015; 36: 80-4. doi: 10.1016/j.ijid.2015.04.019.
- 37.- Shrivastava-Ranjan P, Flint M, Bergeron É, McElroy A K, Chatterjee P, Albariño C G, et al. Statins suppress Ebola virus infectivity by interfering with lycoprotein processing. *mBio*. 2018;9(3). pii: e00660-18. doi: 10.1128/mBio.00660-18.
- 38.- Papazian L, Rocha A, Charles P, Penot-Ragon C, Perrin G, Roulier P, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310: 1692-700. doi: 10.1001/jama.2013.280031.
- 39.- Brett S J, Myles P, Lim W S, Enstone J E, Bannister B, Semple M G, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One*. 2011;6: e18120. doi: 10.1371/journal.pone.0018120.
- 40.- McLean H Q, Chow B D, VanWormer J J, King J P, Belongia E A. Effect of statin use on influenza vaccine effectiveness. *J Infect Dis*. 2016; 214: 1150-8. doi: 10.1093/infdis/jiw335.
- 41.- Omer S B, Phadke V K, Bednarczyk R A, Chamberlain A T, Brosseau J L, Orenstein W A. Impact of statins on influenza vaccine effectiveness against medically attended acute respiratory illness. *J Infect Dis* 2016; 213: 1216-23. doi: 10.1093/infdis/jiv457.
- 42.- Black S, Nicolay U, Del Giudice G, Rappuoli R. Influence of statins on influenza vaccine response in elderly individuals. *J Infect Dis* 2016; 213: 1224-8. doi: 10.1093/infdis/jiv456.
- 43.- Havers F P, Chung J R, Belongia E A, McLean H Q, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza vaccine effectiveness and statin use among adults in the United States, 2011-2017. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 1616-22. doi: 10.1093/cid/ciy780.
- 44.- Cutrell J B, Drechsler H, Bedimo R, Alvarez CA, Mansi I A. Statin use and medically attended acute respiratory illness among influenza vaccine recipients. *Vaccine*. 2019; 37: 6707-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.024.
- 45.- Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of Middle East Respiratory Syndrome infection. *mBio*. 2015;6: e01120. doi: 10.1128/mBio.01120-15.
- 46.- Fan Y, Guo T, Yan F, Gong M, Zhang X A, Li C, et al. association of statin use with the in-hospital outcomes of 2019-coronavirus disease patients: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 584870. doi: 10.3389/fmed.2020.584870.
- 47.- Butt J H, Gerds T A, Schou M, Kragholm K, Phelps M, Havers-Borgersen E, et al. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study. *Br Med J Open*. 2020; 10: e044421. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044421.
- 48.- Carro Hevia A, Sanz Hernández F, Álvarez Aldeán J, García Cenoz M, Jimeno Sanz I, Redondo Margüello E, et al. Influenza and cardiorespiratory events: a clinical-epidemiological review with a multidisciplinary point of view. *Rev Esp Quimioter*. 2021; 34: 556-68. doi: 10.37201/req/065.2021.
- 49.- Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 798-805. doi: 10.4065/mcp.2010.0166.
- 50.- de Marignan D, Vacheron C H, Ader F, Lecocq M, Richard J C, Frobert E, et al. A retrospective comparison of COVID-19 and seasonal influenza mortality and outcomes in the ICUs of a French university hospital. *Eur J Anaesthesiol*. 2022; 39(5): 427-35. doi: 10.1097/EJA.0000000000001672.