

Estatinas en la prevención de sepsis severa y mortalidad asociada

Luis Espinosa Aguilar,* Javier García Guerrero,* Mariana Rosales Calderón,* Raquel Mendoza Aguilar,* Eder Rojas Zarco,* Francisco Moreno Sánchez*

RESUMEN

Objetivos: Demostrar el papel de las estatinas como agentes antiinflamatorios y su función en la prevención de la severidad y mortalidad asociada a sepsis, así como identificar los factores de riesgo para desarrollar sepsis severa. **Material y métodos:** Se realizó una investigación retrospectiva, observacional, comparativa, transversal, de casos y controles. Se revisaron expedientes del archivo clínico del Centro Médico ABC de pacientes que ingresaron de enero del 2003 a agosto del 2005, con diagnósticos de neumonía, infección de vías urinarias o endocarditis. El punto final fue el día de su alta, determinando si durante su estancia hospitalaria desarrollaron sepsis severa y mortalidad asociada a la misma. **Resultados:** El 44% de los pacientes sin estatinas desarrollaron sepsis severa comparado con 16% del grupo de sujetos con uso previo de estatinas ($p < 0.01$). La mortalidad asociada a sepsis en los pacientes en el grupo con uso previo de estatinas fue de 8%, mientras que en el grupo sin uso de estatinas fue de 16% ($p = 0.02$). **Conclusiones:** Se observó disminución en la incidencia de sepsis severa y mortalidad en los pacientes que previamente usaban estatinas, pudiendo ser un beneficio adicional, probablemente debido a efecto antiinflamatorio. Deberá realizarse un estudio de tipo prospectivo con una muestra mayor para confirmar los resultados obtenidos en este trabajo y así poder confirmar el beneficio adicional de las estatinas en pacientes en los cuales están indicadas para su tratamiento.

Palabras clave: Sepsis, estatinas, mortalidad.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), o estatinas, son medicamentos ampliamente utilizados para disminuir las concentraciones séricas de lípidos.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the role of statins as antiinflammatory agents and their function in the prevention severity and mortality associated to sepsis, as well as to identify the factors of risk to develop severe sepsis. **Material and methods:** A retrospective, observational, comparative, transverse study of cases and controls was performed. Medical records from the ABC Medical Center database were reviewed of patients that were admitted from January, 2003 to August, 2005, with diagnoses of pneumonia, infection of urinary tract and endocarditis. The end point was the development of severe sepsis and mortality from the patient admission until he was discharged. **Results:** 44% of the patients without statins developed severe sepsis compared with 16% of patients with statins. Mortality of the patients of the group of statins was of 8%, compared with 16% in patients not receiving statins before admission. **Conclusions:** We observed a diminished incidence of severe sepsis and related death in patients receiving statins previous to systemic infection. This could be an additional benefit of statins use related to their anti-inflammatory properties. A prospective study should be performed in order to confirm our data.

Key words: Sepsis, statins, mortality.

La primera estatina fue identificada en 1976. En la actualidad, las estatinas son el medicamento más potente y usado como hipolipemiantes en el mundo. Se ha demostrado que reducen la mortalidad cardiovascular en pacientes con y sin enfermedad coronaria y que son útiles en la prevención primaria y secundaria de cardiopatía isquémica, así como en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC).¹

En general son bien toleradas. Sus efectos adversos son hepatotoxicidad y alteraciones musculares. Se presenta elevación significativa de transa-

* Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 04/07/08. Aceptado: 18/07/08.

Correspondencia: Dr. Luis Espinosa Aguilar
E-mail: espinag@hotmail.com

minas (> 3) en 1% de los pacientes y está relacionada con la dosis. Si esto ocurre, se recomienda suspender el medicamento, con lo cual los niveles de transaminasas se normalizarán en dos a tres meses.

El efecto adverso más importante es la miopatía, definida como dolor muscular o debilidad, además de elevación de CPK mayor a 10 veces el valor de referencia. Ocurre en aproximadamente en uno de cada 1,000 pacientes y también es un efecto relacionado con la dosis.

En los casos más graves, se puede producir rhabdomiolisis e insuficiencia renal crónica. La combinación con algunos medicamentos que actúan como inhibidores del CYP3A4 puede aumentar el riesgo de miopatía debido a que incrementan los niveles de estatinas en sangre. Entre éstos se encuentran: ciclosporina, eritromicina, azoles, claritromicina, inhibidores de proteasa y nefazodona. Otros factores de riesgo para miopatía son insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada e infecciones graves.¹

Existen lípidos intermediarios en la síntesis de colesterol, llamados isoprenoides, que facilitan la unión de las membranas celulares con proteínas y actúan como mensajeros en diversas funciones, por lo que las estatinas pueden tener diversos efectos.² Pueden estimular la formación de hueso, alterar funciones del endotelio, inducir apoptosis de células de músculo liso, inhibir el crecimiento de células tumorales y reducir la respuesta inflamatoria.

Recientemente se ha descubierto que las estatinas pueden actuar sobre la respuesta inflamatoria al inhibir una $\beta 2$ integrina principal, la $\alpha 1 \beta 2$ integrina, también conocida como antígeno 1 asociado a función linfocitaria o integrina LFA1.³

Se ha demostrado que las estatinas inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHCII) inducida por interferón gamma en las células presentadoras de antígenos, otro mecanismo por el cual las estatinas pueden modular la respuesta inmune.⁴ Además, las estatinas aumentan la producción de óxido nítrico endotelial mediante una regulación a la alta de la óxido nítrico endotelial sintetasa (eNOS),⁵ siendo un mecanismo primario antiinflamatorio.⁶

Por otra parte, se han descrito beneficios secundarios asociados al uso de estatinas como son disminución en el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en 30%⁷ e incremento en la formación de hueso y reducción del riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis; hay evidencia de que pudieran disminuir las cifras de presión arterial,⁸ reducir la incidencia de cáncer con su uso prolongado,⁹ así como cierto beneficio en preservar la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica.¹⁰ También se ha demostrado una reducción en los niveles de proteína C reactiva, uno de los marcadores de inflamación más utilizados.¹¹

El objetivo de este estudio fue documentar el efecto que tienen las estatinas sobre la severidad y mortalidad asociadas con sepsis, así como identificar los factores de riesgo para desarrollo de sepsis severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, comparativo, transversal, de casos y controles, en el cual se revisaron expedientes del archivo clínico del Centro Médico ABC de pacientes que ingresaron de enero del 2003 a agosto del 2005, con diagnósticos de neumonía, infección de vías urinarias y endocarditis.

Fueron incluidos los casos que cumplían con los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 40 años.
- Diagnóstico de neumonía o infección de vías urinarias o endocarditis de acuerdo a los siguientes criterios:

—**Neumonía:** se definió como infiltrado en una radiografía o tomografía de tórax además de temperatura mayor a 37.5 °C y de uno o más criterios clínicos como tos, expectoración, disnea, dolor torácico o estertores que coincidieran con el infiltrado observado en los estudios de imagen.²⁵

—**Infección de vías urinarias:** se definió como una o más de las siguientes manifestaciones: fiebre (38 °C), disuria, urgencia urinaria, aumento de la frecuencia urinaria,

dolor suprapúbico o en fosa renal; además de uno o más de los siguientes: nitratos positivos, leucocitos mayor a 10 por campo en el examen general de orina, urocultivo positivo.²⁵

—**Endocarditis:** se determinó de acuerdo con los criterios de Duke modificados (*Cuadro I*). Endocarditis definitiva: Dos criterios mayores, o uno mayor más tres menores o los cinco menores. Endocarditis posible: uno mayor más uno menor o tres criterios menores.²⁶

c) Datos compatibles con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*Cuadro II*).

Cuadro I. Criterios de Duke modificados para el diagnóstico de endocarditis.

Criterios mayores:

- Microbiológicos.
 - Microorganismos frecuentemente asociados a endocarditis en dos hemocultivos.
 - Cualquier microorganismo con crecimiento persistente en hemocultivos.
 - Hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii*.
- Evidencia de involucro endocárdico.
 - *Ecocardiograma:* Masa oscilante intracardíaca, absceso, dehiscencia de válvula protésica.
 - *Examen físico:* Regurgitación valvular reciente.

Criterios menores:

- Patología cardíaca predisponente o uso de drogas intravenosas.
- Fiebre > 38°C.
- *Fenómenos vasculares:* Embolismo arterial, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracranal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.
- *Fenómenos inmunológicos:* Glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide positivo.
- *Microbiológicos:* Evidencia serológica de infección o hemocultivo positivo que no se encuentre dentro de la definición de criterio mayor.

Endocarditis definitiva: Dos criterios mayores o uno mayor más tres menores o los cinco menores.

Endocarditis posible: Uno mayor más uno menor o tres criterios menores.²⁶

Cuadro II. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Se puede reconocer por la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Temperatura > 38°C o < 36°C.
- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria mayor a 20 por minuto ó PaCO₂ < 32 mm Hg.
- Leucocitos > 12,000 cel/mm³, < 4,000 cel/mm³, ó > 10% de bandas.

Fueron excluidos de este estudio: sujetos con neutropenia severa no asociada a sepsis (postquimioterapia), enfermos con SIDA y pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*Cuadro II*) no asociado a sepsis. En el grupo de casos se excluyó a los sujetos con uso previo de estatinas menor a un mes.

En total fueron incluidos 150 pacientes distribuidos en dos grupos:

- a) *Grupo de casos:* pacientes con uso previo de estatinas mayor a un mes y
- b) *Grupo control:* sujetos sin uso previo de estatinas.

El punto final fue el día de su alta, determinando si durante su estancia hospitalaria desarrollaron sepsis severa (*Cuadro II*) y/o muerte.

Estadística. Se calcularon promedio, mediana y desviación estándar en variables numéricas y se determinó el valor de p mediante la prueba t de Student. Se calcularon los porcentajes para las variables ordinales, obteniendo la p por medio de la chi cuadrada, además la reducción absoluta de riesgo, el número necesario a tratar y el intervalo de confianza 95%.

RESULTADOS

Se incluyó una muestra de 150 sujetos con sepsis (93 hombres y 57 mujeres); 25 habían recibido tratamiento previo con estatinas (casos) y 125 sin tratamiento previo con estatinas (controles). La relación fue de un caso por cinco controles. Se registró un total de 94 (62.6%)

Cuadro III. Características de la muestra.

	n	%
Estatinas (casos)	25	16.7
Sin estatinas (controles)	125	83.3
Total	150	100.0
Edad (años)	72.6 ± 12.6	
Hombres	93	62.0
Mujeres	57	38.0
Diagnósticos		
Neumonía	94	62.6
Infección de vías urinarias	48	32.0
Endocarditis	8	5.3
Antecedentes		
Diabetes mellitus	41	27.3
Insuficiencia renal crónica	18	12.0
Cáncer	17	11.3
Insuficiencia cardiaca	23	15.3
EPOC	32	21.3
Uso de esteroides	6	4.0
Hepatopatía	10	6.6
Cardiopatía isquémica	25	16.6
Hipertensión arterial	56	37.3
Dislipidemia	17	11.3
EVC	11	7.3

Abreviaturas: EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EVC = Enfermedad vascular cerebral.

pacientes con diagnóstico de neumonía, 48 (32%) con infección de vías urinarias y ocho (5.3%) con endocarditis. La edad promedio de la muestra fue de 72.6 ± 12.6 años. De los antecedentes de importancia el más frecuente correspondió a hipertensión arterial, seguido por diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sólo 11.3% padecían dislipidemia (*Cuadro III*).

Comparando los casos y controles observamos, que ambos grupos fueron similares en edad, prevalencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca, uso previo de esteroides, hepatopatía y antecedente de enfermedad vascular cerebral. Por otra parte, hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución por género: 72% de hombres en el grupo de casos frente a 60% en el grupo control. En cuanto a los antecedentes hubo diferencias significativas en la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemia. En todos los casos, la prevalencia de estas enfermedades fue mayor en el grupo de pacientes en tratamiento previo con estatinas (*Cuadro IV*).

Con base en los criterios ya mencionados para el diagnóstico de sepsis severa, ésta se presentó en 44% de los pacientes sin estatinas y en 16%

Cuadro IV. Casos (pacientes con tratamiento previo con estatinas) y controles (sujetos sin terapia previa de estatinas).

	Casos	Controles	p
Edad (años)	71.4 ± 8.1	72.8 ± 13.4	NS
Sexo masculino (%)	72.0	60.0	0.01
Diabetes mellitus (%)	28.0	27.0	NS
Insuficiencia renal crónica (%)	8.0	12.0	NS
Cáncer (%)	8.0	12.0	NS
Insuficiencia cardiaca (%)	16.0	15.0	NS
EPOC (%)	28.0	20.0	0.04
Uso de esteroides (%)	4.0	4.0	NS
Hepatopatía (%)	8.0	6.0	NS
Cardiopatía isquémica (%)	32.0	13.0	< 0.01
Hipertensión arterial (%)	60.0	32.0	< 0.01
Dislipidemia (%)	64.0	0.8	< 0.01
EVC (%)	4.0	8.0	NS

Abreviaturas: EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. EVC = Enfermedad vascular cerebral. NS = No significativa.

Cuadro V. Sepsis severa por grupo:

Casos (pacientes con tratamiento previo con estatinas) y controles (sujetos sin terapia previa de estatinas).

	Casos	Controles	<i>p</i>
Total	16%	44%	< 0.01
Neumonía	20%	45%	< 0.01
IVU	0%	35%	< 0.01
Endocarditis	50%	83%	< 0.01

IVU = Infección de vías urinarias.

Cuadro VI. Mortalidad por grupo:

Casos (pacientes con tratamiento previo con estatinas) y controles (sujetos sin terapia previa de estatinas).

	Casos	Controles	<i>p</i>
Total	8%	16%	0.02
Neumonía	6%	20%	< 0.01
IVU	0%	5%	0.02
Endocarditis	50%	50%	NS

Abreviaturas: IVU = Infección de vías urinarias. NS = No significativa.

del grupo de sujetos con estatinas, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa (*p* < 0.01). De acuerdo a los diferentes diagnósticos, el porcentaje de pacientes con sepsis severa siempre fue mayor en el grupo control. En todos los casos, con una diferencia muy significativa (*p* < 0.01) (*Cuadro V*).

La mortalidad en el grupo de pacientes con estatinas fue de 8%, mientras que en el grupo control (sin estatinas) fue de 16%. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (*p* = 0.02) (*Cuadro VI*).

El porcentaje de sepsis severa fue significativamente mayor en los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cáncer, insuficiencia cardiaca, uso de esteroide previo y cardiopatía isquémica. La mortalidad fue superior en los sujetos con insuficiencia renal crónica y uso previo de esteroide. Para establecer estas diferencias, no se tomó en cuenta el uso previo de estatinas. Sólo tres pacientes recibieron tratamiento

con proteína C activada, todos con sepsis severa, dos fallecieron.

El porcentaje de pacientes que desarrollaron sepsis severa y muerte fue significativamente menor en los pacientes que padecían dislipidemia (*Cuadro VII*).

Cuadro VII. Factores de riesgo.

	Sepsis severa	Muerte
Diabetes mellitus	48%	19%
Sin diabetes mellitus	35%	13%
<i>p</i>	< 0.01	NS
Insuficiencia renal crónica	50%	22%
Sin insuficiencia renal crónica	37%	14%
<i>p</i>	< 0.01	0.05
Cáncer	58%	11%
Sin cáncer	38%	15%
<i>p</i>	< 0.01	NS
ICC	56%	21%
Sin ICC	36%	14%
<i>p</i>	< 0.01	NS
EPOC	34%	18%
Sin EPOC	40%	14%
<i>p</i>	NS	NS
Uso de esteroides	50%	50%
Sin uso de esteroides	38%	13%
<i>p</i>	0.01	< 0.01
Hepatopatía	70%	20%
Sin hepatopatía	37%	15%
<i>p</i>	< 0.01	NS
Cardiopatía isquémica	48%	20%
Sin cardiopatía isquémica	37%	15%
<i>p</i>	0.02	NS
Hipertensión	39%	17%
Sin hipertensión	39%	13%
<i>p</i>	NS	NS
Dislipidemia	11%	5%
Sin dislipidemia	42%	15%
<i>p</i>	< 0.01	< 0.01
EVC	45%	9%
Sin EVC	36%	14%
<i>p</i>	NS	NS

ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva.

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EVC = Enfermedad vascular cerebral.

La reducción absoluta de riesgo para desarrollo de sepsis severa en el grupo de casos fue 6.4%, con un IC 95% (-5.8-18.6). El número necesario a tratar es de 16 pacientes para observar una reducción en la prevalencia de sepsis severa.

En cuanto a mortalidad, la reducción absoluta de riesgo es del 6.4% con IC 95% (2.1-10.6), siendo el número necesario a tratar de 16 pacientes para observar un beneficio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que el uso previo de estatinas disminuyó significativamente la incidencia de sepsis severa y de muerte asociada. Estos resultados apoyan los obtenidos en otros trabajos.^{12,16}

Se identificaron como factores de riesgo para sepsis severa: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cáncer, insuficiencia cardiaca, uso previo de esteroides, hepatopatía y cardiopatía isquémica. En cuanto a mortalidad, se observó que la insuficiencia renal crónica y el uso previo de esteroides fueron factores de riesgo asociados.

Las diferencias detectadas entre ambos grupos indican que el grupo de pacientes que se encontraban en tratamiento con estatinas tenía mayor morbilidad, lo que podría sugerir un mayor riesgo para desarrollar sepsis severa y muerte; sin embargo, este grupo fue el menos afectado.

La limitación de ser un estudio retrospectivo no permitió conocer la dosis de estatinas que recibían todos los pacientes que se encontraban en tratamiento. Por esta razón se decidió no realizar un análisis en cuanto a dosis óptima para obtener el efecto antiinflamatorio deseado. Por otra parte, el número de casos es demasiado pequeño como para concluir cuál de las diferentes estatinas que recibieron los pacientes se relaciona con mayor reducción de sepsis severa y muerte.

CONCLUSIONES

Es importante corroborar en población mexicana, lo que otros autores han observado en cuanto al efecto antiinflamatorio de las estatinas y la menor incidencia de desarrollar sepsis severa.^{12,16} En

nuestro país existe gran prevalencia de padecimientos como dislipidemia, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y diabetes mellitus, lo cual puede traducirse en un número importante de pacientes que requieren tratamiento con estatinas.

Con los resultados obtenidos no podemos concluir que los pacientes con factores de riesgo para desarrollar sepsis deban de recibir estatinas para prevenir sepsis severa y muerte asociada. Sin embargo, podemos pensar que las estatinas pueden tener un efecto benéfico adicional a los ya conocidos.

Se decidió incluir a los pacientes que tenían antecedentes de tratamiento con estatinas por lo menos durante un mes previo al cuadro séptico. Sería interesante determinar si los resultados son similares en pacientes con ingesta de estatinas en un lapso menor a un mes. Además, teniendo en cuenta el efecto antiinflamatorio de las estatinas,^{6,8,11} se podría analizar qué sucede durante la administración de estatinas en un paciente séptico.

Deberá realizarse un estudio de tipo prospectivo con una muestra mayor para confirmar los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo y así poder confirmar el beneficio adicional de las estatinas en pacientes en los que están indicadas para su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron DJ et al. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
2. Weitz-Schmidt G et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen -1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687-692.
3. Bellosta S et al. Non lipid -related effects of statins. *Ann Med* 2000; 32: 164-176.
4. Kwak B et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) as a novel type of immunosupresor. *Nature Med* 2000; 6: 1399-1402.
5. Laufs U et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
6. Lefer D et al. Statins as potent anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041-2042.
7. Freeman DJ et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence of a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357.

8. Tonolo G et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2000; 30: 980.
9. Poynter JN et al. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 1a.
10. Tonelli M et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1605.
11. Ridker P et al. Long term effect of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999; 100: 230-235.
12. Almog Y et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. Circulation 2004; 110: 880-888.
13. Bartlett JG, Breiman RF et al. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-382.
14. Rubenstein et al. Managing complicated urinary tract infections: The urologic view. J Am Soc Nephrol 2003; 17: 333-351.
15. Wilson et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to *streptococci*, *enterococci*, *staphylococci* and HACEK microorganisms. JAMA 1995; 274: 1706-1713.
16. Liappis AP et al. The Effect of statins on mortality in patients with bacteremia. Clin Infect Dis 2001; 33: 1352-1357.