

## **Estatinas en influenza. Momento de un estudio clínico controlado**

*Raúl Carrillo-Esper*

Nuestro país experimentó el impacto de una epidemia de influenza. Este brote por la cepa H1N1 afectó a gran número de compatriotas y condicionó pánico, inestabilidad económica e incremento en los costos de salud del gobierno federal y de las instituciones públicas y privadas. Los brotes de influenza son periódicos, pueden o no ser estacionales y la gravedad de la enfermedad está relacionada a la inmunidad del huésped y a la cepa del virus. De presentarse una pandemia como la de 1918, se calcula que aproximadamente 175 a 350 millones de seres humanos pudieran morir y los sistemas de salud enfrentarían una situación catastrófica, ya que serían insuficientes los antivirales, las vacunas y la infraestructura hospitalaria. Por este motivo, deben desarrollarse nuevas alternativas terapéuticas que tengan como objetivo contener la enfermedad transmisible, y que además sean costo-efectivas y accesibles a toda la población.

Para este fin, las estatinas son promisorias por sus efectos pleiotrópicos sobre la función inmune, endotelial y la replicación viral.<sup>1,2</sup> Además del efecto citopático y virulencia intrínseca de cada cepa, los virus de la influenza son potentes inductores de inflamación a partir de la activación de la inmunidad innata, lo que induce una tormenta de citocinas, proceso responsable de las complicaciones y gravedad de la enfermedad, en especial de la lesión pulmonar aguda, como se ha demostrado con la cepa de la influenza aviar H5N1.<sup>3,4</sup> El receptor semejante a Toll-7 media una fase fundamental en la patogenicidad de la enfermedad: reconoce el ARN viral y activa varias moléculas adaptadoras, entre las que destaca la proteína de diferenciación mioide (MyD88), que mediante la traslocación del factor nuclear kappa-beta (FN- $\kappa\beta$ ) controla la expresión genética de citocinas proinflamatorias, interferones tipo 1, maduración de células plasmocitoides dendríticas e inmunidad antiviral.<sup>5</sup>

Otros mecanismos involucrados en la replicación viral es la inducción de apoptosis por activación de caspasa-3, evento que, además, condiciona depleción linfocitaria.<sup>6</sup> De esta manera, la influenza en su forma grave, como fue demostrado recientemente por Ho,<sup>7</sup> condiciona un cuadro de sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple, evento rápidamente progresivo que se asocia a mortalidad hasta en 47 %. Los marcadores de gravedad y riesgo elevado de muerte, de acuerdo con un análisis univariado, son la presencia de choque, taquipnea > 25/minuto, acidosis metabólica con pH < 7.35, creatinina > 2 mg/dl, índice de gravedad de neumonía de IV a V; en un análisis multivariado, la mortalidad mostró asociación con APACHE II > 20 (riesgo de 5.941, p = 0.024) y relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 (riesgo de 4.194, p = 0.017).

Las estatinas han mostrado ser efectivas en infecciones graves y sepsis, en las que el común denominador es la disregulación inmunológica y un estado proinflamatorio intenso. En un modelo murino de sepsis, la profilaxis y el tratamiento con simvastatina preservó la función hemodinámica, cardíaca y mejoró la supervivencia. Varios estudios clínicos han sugerido que las estatinas son de beneficio en sepsis bacteriana. El efecto antiinflamatorio e inmunorregulador de las estatinas es secundario a que mejoran la función endotelial, ya que disminuyen la expresión de moléculas de adhesión endotelial y del factor tisular e incrementan la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico. Disminuyen el reclutamiento de monocitos y macrófagos y la síntesis a partir de la inactivación del FN- $\kappa\beta$ , de múltiples citocinas involucradas en la señalización inflamatoria como IL1, IL6, FNT $\alpha$ , interferón gama y el ligando de CD40, entre otros. A nivel molecular inhiben la síntesis de proteínas isopreniladas que sirven como anclaje del receptor del complejo proteico Ras y semejante a Ras (Rho y Rac), los cuales son potentes inductores del FN- $\kappa\beta$ , además de favorecer la inhibición de otros factores de transcripción citosólicos que tienen como función regular la expresión genética y la función celular, dentro de los que destaca el complejo proteico 1.<sup>8-12</sup>

Diferentes estatinas han mostrado disminuir y modular de manera significativa la inflamación pulmonar en varios modelos animales y en estudios clínicos.<sup>13,14</sup> La infección por influenza incrementa la activación del sistema proteico GTPasa-RhoA, lo que a su vez favorece la replicación viral. Haidari<sup>15</sup> demostró en un modelo utilizando células renales, que la atorvastatina y la rosuvastatina inhiben de manera dosis-dependiente la replicación del virus de la influenza H3N2 y H1N1.

---

Academia Mexicana de Cirugía. Academia Nacional de Medicina. Profesor titular de posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México, D. F.

*Solicitud de sobretiros:*

Raúl Carrillo-Esper.

Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur,

Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra,

Del. Tlalpan, 14150 México, D. F.

Tel.: (55) 5424 7200.

E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

*Recibido para publicación:* 19-05-2009

*Aceptado para publicación:* 18-08-2009

Se han desarrollado varios estudios clínicos observacionales en los que se ha evaluado el impacto de las estatinas y el riesgo de muerte en infecciones pulmonares. Mortensen<sup>16</sup> evidenció que las estatinas disminuyen el riesgo de muerte en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, al igual que Mancini<sup>17</sup> en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Schlienger,<sup>18</sup> en un análisis poblacional, encontró que el uso de estatinas disminuía el riesgo de desarrollar neumonía (RR = 0.47, IC 95 % = 0.25-0.88). Frost<sup>19</sup> demostró que las estatinas disminuyen el riesgo de muerte asociada a influenza de manera independiente a la disminución del riesgo de muerte asociado a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (RR = 0.60, IC 95 % = 0.44-0.81). A diferencia de estas investigaciones, Majumdar<sup>20</sup> no registró disminución en la mortalidad asociada a neumonía adquirida en la comunidad con el uso de estatinas.

La discordancia y dificultad de interpretación de los resultados de estos análisis pueden estar relacionadas a que son investigaciones observacionales, con los sesgos propios de éstas, por lo que es urgente convocar a todos los interesados en el tema a desarrollar un protocolo clínico multicéntrico, prospectivo, controlado y libre de sesgos, avalado por los comités de ética e investigación de los diferentes centros participantes, en el que se evalúe la eficacia y seguridad de las estatinas para la profilaxis y tratamiento de la influenza comparadas con los antivirales; y otro en el que las estatinas sean parte del tratamiento integral y en el que se incluyan las tiazolidas (dentro de las que destaca la nitazoxanida),<sup>21</sup> ya que si se demuestra su eficacia, costo-beneficio y seguridad, tendríamos acceso a una herramienta que vendría a ser parte de un paquete de manejo junto con las medidas de higiene, contención epidemiológica, vacunas y antivirales.

Esta iniciativa está en concordancia con lo propuesto por Fedson,<sup>22,23</sup> debido a que es prioritario disponer de una alternativa terapéutica accesible, viable y costo-efectiva para enfrentar la epidemia, debido al limitado acceso a vacunas y antivirales en el mundial, sobre todo en países en desarrollo y a la resistencia a los antivirales.<sup>24</sup>

La Academia Mexicana de Cirugía, como órgano consultivo del gobierno federal, debe canalizar esta propuesta a las autoridades sanitarias de nuestro país, ante la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas para estar preparados y enfrentar esta grave epidemia.

## Referencias

- Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ. Influenza: emergence and control. *J Virol* 2004;78:8951-8959.
- Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105-115.
- Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol* 2001;64:262-268.
- Lipatov AS, Andreansky S, Webby RJ. Pathogenesis of Hong-Kong H5N1 influenza virus NS gene reassortants in mice: the role of cytokines and B and T cell responses. *J Gen Virol* 2005;86:1121-1130.
- Nimmerjahn L, Dudziak D, Dirmeyer U. Active NF- $\kappa$ B signalling is a prerequisite for influenza virus infection. *J Gen Virol* 2004;85:2347-2356.
- Beigel H, Farrar H, Han AM, Haiden FG, Hyer R, De Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infections in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1373-1385.
- Ho Y, Wang JL, Wang JT, Wu UI, Chang CW, Wu HS, et al. Prognostic factors for fatal Adult influenza pneumonia. *J Infect*. 2009. Available at: <http://www.journalofinfection.com/article/abstracts?terms1=Prognostic+ factors+for+fatal+adult&terms2=&terms3=&terms4=>
- Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004;109:18-26.
- Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:977-987.
- Merx MW, Liehn EA, Graf J, De Sandt A, Schaltenbrand M, Schrader J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 2005;112:117-124.
- Almong Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004;110:880-885.
- Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteremia. *Intensive Care Med* 2006;32:75-79.
- Pirat A, Zeyneloglu P, Aldemir D, Yücel M, Özen O, Candan S, et al. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2006;102:225-232.
- Fessler MB, Young SK, Jeyaseelan S, Lieber JG, Arndt PG, Nick JA, et al. A role for hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:606-615.
- Haidari M, Ali M, Casscells SW, Madjid M. Statins block influenza infection by down-regulating Rho/rho kinase. *Circulation* 2007;116:7.
- Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res* 2005;6:82-86.
- Mancini GB, Etmiman M, Zhang B. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554-2556.
- Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:325-332.
- Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-1012.
- Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: a population based prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:999-1004.
- Rosignol JF, La Frazia S, Chiappa L, Ciucci A, Santoro MG. Thiazolidines, a new class of antiinfluenza molecules targeting viral hemagglutinins at post-translational level. *J Biol Chem* 2009 Jul 28. Available at: <http://www.jbc.org/cgi/reprint/M109.029470v1>
- Fedson DS. Confronting an influenza pandemic with inexpensive generic agents: can it done? *Lancet Infect Dis* 2008;8:571-576.
- Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;43:199-205.
- Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2008;14:875-880.