

Estatinas en sepsis

Raúl Carrillo-Esper

La sepsis es una enfermedad con elevada morbilidad y altos costos de atención. Si bien en estudios controlados se han ensayado más de 70 intervenciones con la finalidad de incrementar la sobrevivencia, al momento la única que ha dado resultados positivos es la campaña que se basa en la aplicación temprana de paquetes de manejo que tienen el objetivo de restituir la perfusión microcirculatoria a través del protocolo de reanimación temprana dirigida por metas, control del disparador y preservación de la homeostasis inmunometabólica. Por este motivo, se siguen buscando nuevas alternativas terapéuticas para el manejo de esta grave enfermedad, dentro de las cuales las estatinas son promisorias por sus efectos pleiotrópicos sobre la inflamación y la señalización intra e intercelular.¹⁻⁴

El farnesilpírofosfato y el geranilgeranilpírofosfato, dentro de los que destacan en sepsis las subfamilias farnesilada Ras y geranilgeranilada Rho, Rac y Cdc42, son productos metabólicos no esteroideos del mevalonato, que modifican la señalización intracelular a través de la isoprenilación de diferentes proteínas de membrana como la proteína G heterodimérica, lamininas nucleares, proteínas de unión GTP y el sistema de proteína quinasa activador del factor nuclear κ B, el cual al traslocar al interior del núcleo induce la activación de genes que median la síntesis de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, proteínas de reconocimiento inmune y apoptosis.

Por su función moduladora sobre la respuesta inmune y la inflamación, el mevalonato es finamente regulado por numerosos mecanismos pre y postranscripcionales, con balance enzimático secuencial por la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) sintetasa y la HMG-CoA reductasa. Al inhibir a la HMG-CoA reductasa, las estatinas disminuyen la disponibilidad del farnesilpírofosfato y del geranilgeranilpírofosfato y, por lo tanto, reducen la isoprenilación proteica y los mecanismos de

señalización intracelular que resultan en la modulación de la inflamación, activación endotelial, función leucocitaria y sistema de coagulación. Por otro lado, la simvastatina y la pravastatina activan el sistema de proteína quinasa B (Akt), que deriva en mejoría de la microcirculación al inducir a la síntesis constitutiva de óxido nítrico e inhibir la apoptosis de células endoteliales y regular el metabolismo celular.⁵⁻⁸

La sepsis y las disfunciones orgánicas asociadas son el resultado de un estado proinflamatorio e hipercoagulable agudo, cuya modulación biológica por medio de estatinas impacta en la fisiopatología y evolución clínica por diversos mecanismos, dentro de los que destacan la regulación a la baja en la síntesis de citocinas, preferentemente de las interleucinas IL1, IL6, IL8 y factor de necrosis tumoral, niveles séricos de proteína C-reactiva, quimiocinas como la proteína monocítica quimioatrayente-1 y RANTES (*regulated upon activation normal T cells expressed and secreted*), activación de células T mediada por superantígenos, moléculas de adhesión (CD11a, CD11b, CD18 y VLA4), proliferación y diferenciación linfocitaria, síntesis inducible de óxido nítrico, producción de especies reactivas de oxígeno por los polimorfonucleares, lo que da como consecuencia un efecto antiinflamatorio, activación directa del sistema hemoxigenasa (antioxidante), interferencia en la interacción de los leucocitos con el endotelio e inhibición directa del complejo mayor de histocompatibilidad.⁹⁻¹¹

Las acciones inmunomoduladoras comunes a simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina y fluvastatina tienen impacto en la inmunobiología molecular y patrones evolutivos de la sepsis, lo que se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en modelos animales y estudios clínicos. *In vitro*, las estatinas inhiben la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y la proliferación de células T ante el estímulo con endotoxina, que se traduce en la reversión de la vasodilatación y mejor respuesta a vasopresores. En un modelo de sepsis secundaria a ligadura o punción del ciego, el tratamiento con simvastatina redujo la mortalidad y preservó la función cardíaca y hemodinámica. En una cepa de ratones CD1 a los que se indujo sepsis por inyección de un lipopolisacárido, el tratamiento con cerivastatina incrementó la sobrevivencia a 73 *versus* 26.4 % del placebo ($p = 0.016$). Se ha demostrado *in vitro* que algunas estatinas como simvastatina y fluvastatina tienen efecto antimicrobiano.¹²⁻¹⁵

En los enfermos con infecciones, el empleo de estatinas reduce en 25 % el riesgo de desarrollar sepsis grave, en 30 % la necesidad de ingresar a la Unidad de Terapia Intensiva y hasta

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

Solicitud de sobreiros:

Raúl Carrillo-Esper,
Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150,
Col. Toriello Guerra,
14050 México, D. F.
E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido para publicación: 17-01-2008

Aceptado para publicación: 22-02-2008

64 % la mortalidad. Varios estudios epidemiológicos observacionales que incluyen en conjunto a 70 mil enfermos demostraron que las estatinas reducen la mortalidad asociada a sepsis y las disfunciones orgánicas secundarias.¹⁶⁻²⁰

El futuro de las estatinas para la profilaxis y manejo de la sepsis es promisorio y abre un interesante campo de investigación clínica para los especialistas en medicina intensiva. Para recomendar su uso rutinario y descartar que su efecto benéfico no sea secundario a sesgo o a variables de confusión, se requieren estudios prospectivos controlados que corroboren los resultados de los estudios epidemiológicos y sustenten su beneficio clínico basado en evidencia científica.^{21,22}

Referencias

1. Marshall JC. Sepsis: current status, future prospects. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:250-264.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
3. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackman DG. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-248.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
5. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719.
6. Rosenson RS. Statin therapy: New therapy for cardiac microvascular dysfunction. *Eur Heart J* 2003;24:1993-1994.
7. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-430.
8. Zingarelli B. Nuclear factor-kb. *Crit Care Med* 2005;33:414-416.
9. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackman DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-368.
10. Mach F. Statins as immunomodulators. *Transplant Immunol* 2002;9:197-200.
11. Wang HR, Li JJ, Huang CX, Jiang H. Fluvastatin inhibits the expression of tumor necrosis factor-alpha and activation of nuclear factor-kB in human endothelial cells stimulated by C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 2005;353:53-60.
12. Kwak B, Mullhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-1402.
13. Merx MW, Liehn EA, Janssens U. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004;109:2560-2565.
14. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1043-1046.
15. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1885-1886.
16. Schmid H, Hennen R, Keller A. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1248-1251.
17. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34:1080-1086.
18. Almong Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, Novack L, Gilutz H. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35:372-378.
19. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413-418.
20. Majumdar S, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:999-1003.
21. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;43:199-205.
22. Natanson C, Esposito CJ, Banks SM. The sirens' songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998;26:1927-1931.