

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 costoefectivas y accesibles a toda la población.

Para este fin, las estatinas son promisorias por sus efectos pleitrópicos sobre la función inmune, endotelial y la replicación viral.^{1,2} 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.^{3,4} 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 mieloide (MyD88), que mediante la traslocación del factor nuclear kappa-beta (FN-κβ) controla la expresión genética de citocinas proinflamatorias, interferones tipo 1, maduración de células plasmocitoides dendríticas e inmunidad antiviral.⁵

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

Otros mecanismos involucrados en la replicación viral es la inducción de apoptosis por activación de caspasa-3, evento que, además, condiciona depleción linfocitaria.⁶ De esta manera, la influenza en su forma grave, como fue demostrado recientemente por Ho,⁷ 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 PaO₂/FiO₂ < 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, cardiaca y mejoró la sobrevida. Varios estudios clínicos han sugerido que las estatinas son de beneficio en sepsis bacteriana. El efecto antiinflamatorio e immunorregulador 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-κβ, de múltiples citocinas involucradas en la señalización inflamatoria como IL1, IL6, FNTα, 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-κβ, 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 1.⁸⁻¹²

Diferentes estatinas han mostrado disminuir y modular de manera significativa la inflamación pulmonar en varios modelos animales y en estudios clínicos.^{13,14} La infección por influenza incrementa la activación del sistema proteico GTPasa-RhoA, lo que a su vez favorece la replicación viral. Haidari¹⁵ 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.

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. Mortensen¹⁶ evidenció que las estatinas disminuyen el riesgo de muerte en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, al igual que Mancini¹⁷ en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Schlienger,¹⁸ 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). Frost¹⁹ 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, Majumdar²⁰ 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 tiazolididas (dentro de las que destaca la nitazoxanida),²¹ 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,^{22,23} 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.²⁴

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, Dirmeier U. Active NF-κB signalling is a prerequisite for influenza virus infection. *J Gen Virol* 2004;85:2347-2356.
- Beigel H, Farrar J, Han AM, Hayden 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.
- Merrx 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, Özgen 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, Etminan 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, Tolstrup 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.
- Rossignol 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.