

Efecto antiinflamatorio de las estatinas en la sepsis

Celso Montoya González,* Ariadna Hernández Luna,† Manuel Poblano Morales,‡
Claudia Olvera Guzmán,‡ Janet Aguirre Sánchez,§ Juvenal Franco Granillo^{||}

RESUMEN

Introducción: Las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, se han propuesto como estrategia terapéutica en el paciente séptico.

Objetivo: Conocer el efecto antiinflamatorio de las estatinas en el paciente séptico.

Metodología: Estudio prospectivo, longitudinal, experimental. Placebo controlado.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes. Se aleatorizaron en dos grupos. El grupo tratamiento recibió 80 mg de simvastatina, durante 14 días. Se determinaron marcadores inflamatorios: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C-reactiva (PCR), antitrombina III (AT III).

Se observó disminución de VSG 19 (14-23), 36 (27-50) ($p < 0.01$). PCR 6 (4-9), 13 (9-18), ($p < 0.01$), incrementó AT III 57 (49-65), 36 (29-49) ($p < 0.01$) a partir del 5º día.

Disminuyó días de venti-mec (VM). 10(2-12), 16 (4-18) ($p < 0.04$). Y días de estancia en UCI 15 (14-16), 22 (18-26), ($p < 0.01$).

Conclusión: Las estatinas disminuyeron la respuesta inflamatoria, se redujo días de VM y estancia UCI.

Palabras clave: Estatinas, sepsis.

SUMMARY

Statins has a well known pleiotrophic effect as anti-inflammatory, immunomodulators. It has been proposed as a therapeutic tool in septic patients.

Purpose: To investigate posible statins therapeutic uses in the induced sepsis inflammatory process.

Methods: This was a prospective, long term and experimental design study.

Results: Prospective analysis of 40 patients was due, they were divided in two randomized groups. The control group was under 80 mg of simvastatin medication along 14 days. Measures of inflammatory markers: globular sedimentation velocity (GSV), C-reactive protein (C-RP), Anti thrombin III) were performed at beginning of trial and 5, 10 and 14 day. We observed decreased levels of GSV 19 (14-23), 36 (27-50) ($p < 0.01$). C-RP 6 (4-9), 13 (9-18), ($p < 0.01$) and increased levels of antithrombin III 57 (49-65), 36 (29-49) ($p < 0.01$) since fifth day. Mechanical ventilation days rated on 10 (2-12), 16 (4-18) ($p < 0.04$). Long stay on Critical Care Unit 15 (14-16), 22 (18-26), ($p < 0.01$).

Conclusion: This study demonstrate that statins are eable to decrease the systemic inflammatory response and also shows reduce the mechanical ventilation time rates and so on with the patient long stay.

Key words: Statin, sepsis.

* Médico residente de tercer grado de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. «Dr. Mario Shapiro» Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center IAP).

† Médico residente primer grado de la Especialidad de Medicina del Enfermo en estado crítico. «Dr. Mario Shapiro» Centro Médico ABC (The American British Cowdray medical center IAP).

‡ Médico adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva «Dr. Mario Shapiro» Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center IAP). Campus Santa Fe.

§ Subjefe del Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva «Dr. Mario Shapiro» del Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center IAP).

^{||} Jefe del Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva «Dr. Mario Shapiro» del Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center IAP).

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de muerte en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en el mundo, con una elevada mortalidad del 30 al 70%. Se diagnostican aproximadamente 750,000 casos anualmente en Los Estados Unidos y de esos 210,000 mueren. Puede presentarse de forma autolimitada o evolucionar hacia una forma grave y desencadenar disfunción orgánica múltiple y/o choque séptico.¹⁻⁴

En México en el año 2000, se publicaron los resultados de un estudio transversal sobre la preva-

lencia de sepsis en 254 Unidades de Terapia Intensiva (EPIC), encontrando una prevalencia de 58% de diagnóstico de infección, con una mortalidad del 25% después de 6 semanas de seguimiento.

La sepsis desde su descripción ha sido un tema controversial, lo que ha originado que grupos de expertos diseñen por consenso las variables operacionales de este complejo sindrómico, dentro de ellas destaca el consenso realizado en 1992 por el Colegio Americano de Tórax (ACCP) y por la Sociedad Americana de Medicina Crítica (SCCM) en donde fueron consideradas las siguientes definiciones:

- *Bacteremia*: Presencia de bacterias obtenidas de la sangre a través de un hemocultivo
- *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)*: presencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Temperatura mayor de 38° C o menor de 36° C.
 - Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
 - Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o una PCO₂ menor de 32 mmHg.
 - Leucocitos sanguíneos periféricos más de 12,000/mm³ o menos de 4,000/mm³ o más del 10% de bandas.
- *Sepsis*: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso.
- *Sepsis grave*: Sepsis asociada a una falla orgánica.
- *Hipotensión asociada a sepsis*: Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o disminución de más de 40 mmHg por debajo de la presión basal en presencia de sepsis.
- *Choque séptico*: Hipotensión asociada a sepsis que no responde a pesar de una adecuada reposición hídrica y requiere el uso de vasopresores.
- *Disfunción orgánica múltiple*: Disminución de la función de uno o más órganos vitales en pacientes con una enfermedad aguda que son incapaces de mantener su homeostasis con apoyo médico.

En el 2001 se llevó a cabo nuevamente un consenso por diversas sociedades médicas (ACCP, SCCM, Sociedad Europea de Medicina Crítica (ESICM), Sociedad Americana de Tórax (ATS) y Sociedad de Infección Quirúrgica) en donde se agregaron nuevas consideraciones, dentro de las cuales establecen debe de tomarse en cuenta signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad, como:

- Oliguria aguda (uresis < 0.5 mL/kg/h)
- Incremento de creatinina (> 0.5 mg/dL)

- Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)
- Anormalidades en la coagulación (INR > 1.5 o TPT > 60 seg)
- Trombocitopenia (< 100,000/mm³)
- Íleo
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dL)

Ninguno de los signos señalados es específico de sepsis, lo que obliga al médico a evaluar día a día el comportamiento clínico del paciente.

Se ha propuesto que el abordaje de la sepsis esté en relación a cuatro aspectos, que van desde la predisposición hasta la disfunción orgánica, estableciendo que en el futuro, todo paciente con sepsis deberá de ser evaluado bajo este concepto. Como parte del diagnóstico se propuso la nomenclatura «PIRO», que significa:

- *Predisposición* (estado pre-mórbido que hace al paciente susceptible)
- *Infección*
- *Respuesta* (SIRS, signos de sepsis)
- *Órganos* con disfunción

El tratamiento actual de la sepsis está encaminado a corregir el estado de hipoperfusión tisular, apoyo orgánico, control de la fuente, y disminuir la respuesta inflamatoria en forma directa, como se ha logrado con el dotrecogin alfa activado. Su impacto es directamente sobre la actividad inflamatoria, teniendo como inconveniente su elevado costo. Sin embargo, no contamos con otros productos anti-inflamatorios que puedan cambiar el pronóstico de estos enfermos.

Se han realizado esfuerzos en el mundo para tener nuevos productos que puedan disminuir la actividad inflamatoria, en muchas ocasiones con resultados contradictorios y en otras ocasiones muy inciertos. Las estatinas han mostrado beneficios en modelos animales y análisis retrospectivos de pacientes coronarios con sepsis. Es por todo lo anterior que decidimos estudiar el efecto pleiotrópico de las estatinas.⁸⁻¹⁰

La eficacia y seguridad del uso de las estatinas ha sido probado principalmente en el paciente cardíaco con elevación del nivel sérico de colesterol. Su uso, incluso en dosis altas en estudios epidemiológicos, ha mostrado una reducción significativa en la placa ateromatosa, probablemente relacionado a mecanismos antiagregantes y antiinflamatorios. La eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas a dosis altas ha sido aprobado por la FDA (Federal Drug Association).¹¹

El mecanismo a través del cual las estatinas interactúan en la respuesta inflamatoria es aún poco conocido, sin embargo son múltiples las acciones de las estatinas en la patogénesis de la sepsis. La principal vía de acción es a través de la vía del mevalonato-colesterol. En la *figura 1*, se observa la síntesis de moléculas esteroideas y no esteroideas, el papel de la HMG-CoA sintetasa y reductasa y el sitio de la intervención de las estatinas.¹¹⁻¹³

Sin embargo, los efectos pleiotrópicos previamente referidos son mecanismos independientes de la vía del colesterol y se describen a continuación.

ESTATINAS EN INFLAMACIÓN

Las estatinas reducen la inflamación sistémica disminuyendo la tendencia proinflamatoria de los macrófagos y neutrófilos, limitando la adhesión celular endotelial. El mecanismo a través del cual se explica esta acción es por medio de cambios en la señalización inflamatoria y limitación de mediadores intracelulares.¹⁴

El mevalonato es el precursor de diferentes clases de esteroides y productos no esteroideos (*figura 1*). El colesterol es el principal producto final de la vía esteroidea. Dentro de los productos no esteroideos

se encuentran el farnesilpirofosfato y geranilgeranilpirofosfato, que sirven como mediadores lipídicos intracelulares, que a su vez interactúan con una diversidad de proteínas como son: proteínas G, hem-a, proteínas nucleares y de unión GTP (guaniltrifosfato). Estas últimas desempeñan un rol crucial en mecanismos de señalización inflamatoria intracelular, activando e inactivando varias protein-cinasas.¹⁵

En la actualidad se conocen varias subfamilias del grupo farnesil como son los grupos Ras, Rho, Rac y Cdc42. Éstas son las más importantes en el contexto de la sepsis debido a su influencia en la señalización intracelular inflamatoria.

La biosíntesis del mevalonato es regulada a través de dos secuencias enzimáticas: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) sintetasa y HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA reductasa, por medio de las estatinas reduce la formación de farnesilpirofosfato y de geranilpirofosfato, así como de colesterol.¹⁶

Las proteínas de membrana (GTP) sirven como receptores de mediadores inflamatorios, como interleucinas, FNT- α , LPS (lipopolisacáridos). La estimulación de estos receptores protein-cinasas que estimulan la transcripción del Factor Nuclear kappa B (NF- κ B). Este factor a través de sus dos polipépti-

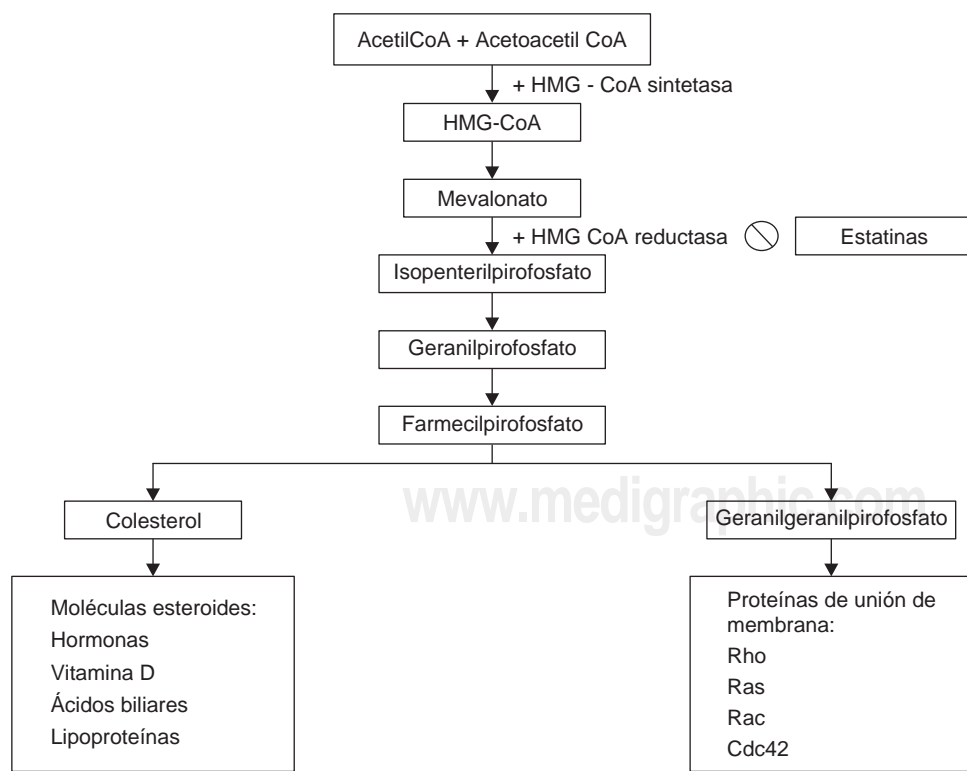


Figura 1. Síntesis de sustancias esteroideas y no esteroideas.

dos p50 y p65, da origen en pocos minutos a la síntesis diversas sustancias inflamatorias, como son: citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular, entre muchas otras más.

Otro mecanismo de producción de moléculas inflamatorias es a través del sistema MAPK (mitogen-activated protein kinase). El cual se encuentra relacionado con las subfamilias producidas a través de geranilpifosfato como son Rho, Ras, Rac y Cdc42. Este mecanismo es semejante al de NF- κ B, en donde la señalización externa celular conduce al incremento de la transcripción nuclear.¹⁷

Otro mecanismo implicado en la inflamación es el sistema conocido como proteincinasa B (Akt), cuya función es regular el metabolismo celular e inhibir la apoptosis e incrementar la expresión de genes inflamatorios (figura 2).¹⁸⁻²⁰

MECANISMOS ANTIINFLAMATORIOS

Los efectos de las estatinas han sido demostrados tanto en modelos animales como en humanos, a través de cuatro acciones:

- Mejorar la actividad anti-inflamatoria
- Activación del hem oxigenasa

- Interferencia directa con el mecanismo de adhesión leucocitos-endotelio
- Inhibición del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II).

La inhibición de HMG-CoA por medio de las estatinas puede ser explicada a través de la inhibición de las vías de señalización intracelular: MAPK y NF- κ B, con la consecuente disminución de la producción de citocinas y quimiocinas.²⁶

Existen otros mecanismos anti-inflamatorios de las estatinas, como la inhibición del sistema proteico Akt, con lo que se bloquea la apoptosis celular, se estimula la angiogénesis, y se incrementa la producción de óxido nítrico (NO) constitutivo endotelial.^{27,28}

La reducción en la intensidad de la señalización afecta en consecuencia la sobre-expresión de citocinas, proteínas de fase aguda, quimiocinas, moléculas de adhesión, y la coagulación.

En la figura 2 se esquematiza el efecto anti-inflamatorio de las estatinas.

ESTATINAS Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La PCR es una proteína sintetizada a nivel hepático bajo la influencia de la interleucina 6, como parte de

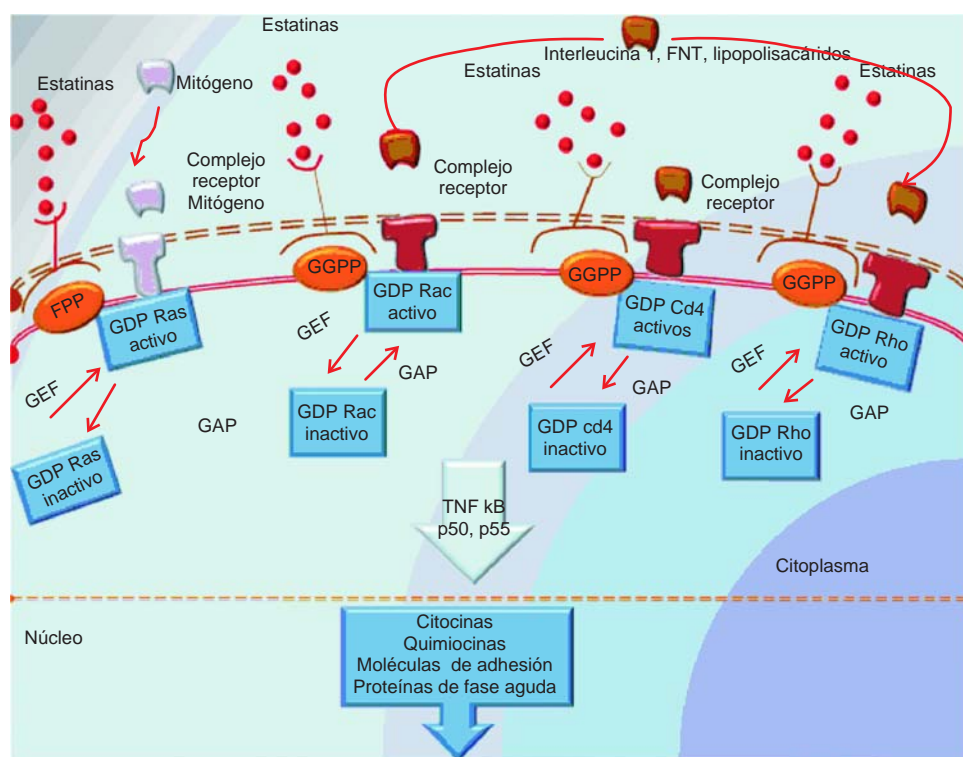


Figura 2. Efecto antiinflamatorio de las estatinas.

la fase aguda del estado inflamatorio. La proteína C-reactiva tiene diferentes acciones dentro de las cuales se encuentran:

- Facilitar la interacción de los monocitos con el endotelio.
- Activar el sistema del complemento.
- Inducir la expresión del factor tisular promoviendo la formación de trombo.

Un ejemplo del vínculo que existe entre la proteína C-reactiva y la disfunción endotelial es la aterosclerosis. Es conocida la relación de la proteína C-reactiva y la disfunción orgánica en el paciente en estado crítico.

Estudios clínicos han mostrado que las estatinas generan una reducción significativa de la proteína C-reactiva, inhibiendo la síntesis de interleucina 6 e interleucina 1 β .

Existe un estudio en el cual se administró a voluntarios sanos lipopolisacáridos y posteriormente se administró simvastatina 80 mg/día, observando en el grupo de tratamiento disminución de proteína C-reactiva, así como de interleucina 1- β y producción de iones superóxido, demostrando a su vez eficacia y seguridad en el uso de simvastatina.²¹⁻²⁵

ESTATINAS Y FACTORES QUIMIOTÁCTICOS

Los productos quimiotácticos, son aquellos que incrementan la atracción de células inflamatorias a un sitio de lesión, activando la respuesta inflamatoria. Un grupo de proteínas con esta actividad son las de la familia de la proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP1), la cual actúa atrayendo leucocitos al tejido inflamado. Numerosos estudios confirman la inhibición de la expresión de estas quimiocinas con el uso de las estatinas, impidiendo desencadenar actividad inflamatoria.²⁸

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las estatinas inhiben la adhesión de los leucocitos al reducir la expresión de la p-selectina, CD11b, CD11a, CD18. Los estudios que han demostrado este principio han sido diseñados en modelos animales y estudios *in vitro* con células humanas. Se conoce que la expresión de CD11b permite la unión de células al fibrinógeno y factor X. El uso de las estatinas permite detener esta vía y en consecuencia modula el mecanismo de la coagulación.^{28,29}

ESTATINAS Y ÓXIDO NÍTRICO SINTETASA

En la sepsis la producción de óxido nítrico constitutivo disminuye rápidamente, incrementándose la síntesis de óxido nítrico inducible, el cual contribuye al mecanismo de vasodilatación sistémica observado durante la sepsis. Así mismo, los niveles elevados de óxido nítrico inducible han mostrado efectos negativos a nivel del inotropismo.

En condiciones fisiológicas el óxido nítrico constitutivo permite regular el flujo en la microcirculación a nivel hepático, esplácnico y renal. Sin embargo, niveles patológicamente altos de óxido nítrico inducible producen daño hepático e incrementan la permeabilidad a nivel intestinal, resultando en daño a nivel de la membrana celular y a nivel mitocondrial (*figura 3*).

Las estatinas regulan la sobreexpresión de óxido nítrico inducible, incrementando la producción del óxido nítrico constitutivo.³¹⁻³³

ESTATINAS Y COAGULACIÓN

Durante la sepsis varios factores actúan simultáneamente promoviendo un estado procoagulante. La primera fase es mediada a través del factor tisular. La segunda fase implica la alteración en la regulación del sistema de la anticoagulación, teniendo como consecuencia disminución del nivel sérico de anti-trombina III y proteína C. En la tercera fase interviene el sistema fibrinolítico, el cual es bloqueado por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Las estatinas regulan la coagulación a través de varios mecanismos: disminuyendo la expresión del factor tisular en los monocitos, los niveles del PAI-1 e incrementando la expresión del activador del plasminógeno tisular. Las estatinas durante la sepsis generan un equilibrio en la coagulación, evitando un estado protrombótico.³⁴⁻³⁶

La anti-trombina III (ATIII) es un polipéptido que se produce en el hígado. Es un anticoagulante natural que actúa inhibiendo la trombina y el factor Xa. Su efecto se multiplica al unirse a la heparina. La deficiencia de la AT III es frecuente durante la sepsis y sus niveles tienen valor pronóstico.³⁹

ESTATINAS Y EFECTOS ANTIOXIDANTES

La liberación de productos oxidantes durante la sepsis se encuentran asociadas con aumento en la morbi-mortalidad y desarrollo de disfunción or-

gánica múltiple. Estudios que se han realizado con simvastatina en voluntarios sanos y en pacientes sépticos han demostrado la reducción en la producción de aniones superóxido. Así mismo, la simvastatina inhibe la producción de radicales a partir de los monocitos inactivando la NADPH reductasa.³⁷⁻³⁸

En la *figura 3* se presentan los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

ESTATINAS Y ACTIVACIÓN DE HEM OXIGENASA

La hem oxigenasa es una proteína con propiedades citoprotectoras que se encuentra relacionada con el metabolismo del grupo hem, generación de monóxido de carbono, biliverdina, bilirrubina y ferritina.

Varios estudios sugieren que estos productos presentan efectos protectores en la inflamación y en el estado de estrés oxidativo. El tratamiento con simvastatina incrementa la expresión del grupo hem, mediado a través del grupo de proteínas de la familia Akt. La sobreexpresión de hem oxigenasa guarda una relación con la reducción en la formación de radicales libres. Estos estudios se han realizado en modelos experimentales sobre células endoteliales cultivadas.

OBJETIVO

Determinar la utilidad de las estatinas sobre el proceso inflamatorio inducido por sepsis, al reducir el nivel sérico de proteína C reactiva e incrementar el nivel sérico de anti-trombina III.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, controlado, doble ciego. En pacientes con diagnóstico de sepsis, que ingresaron en el periodo comprendido entre octubre de 2007 y febrero 2008.

Sus criterios de inclusión fueron edad mayor de 18 años y que no hubieran utilizado estatinas.

Los criterios de exclusión fueron estado pro-inflamatorio crónico: enfermedades reumatológicas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, pacientes embarazadas. Pacientes con hepatopatía actual definida por BT > 2 mg/dL, AST y/o ALT > 3 veces los valores normales de laboratorio, FA > 150 mg/dL. Pacientes con hepatopatía previa conocida. Pacientes que rehúsen ingresar al protocolo. Pacientes en los que no se puedan administrar las estatinas a través de tubo digestivo. Pacientes con cualquier miopatía conocida previamente.

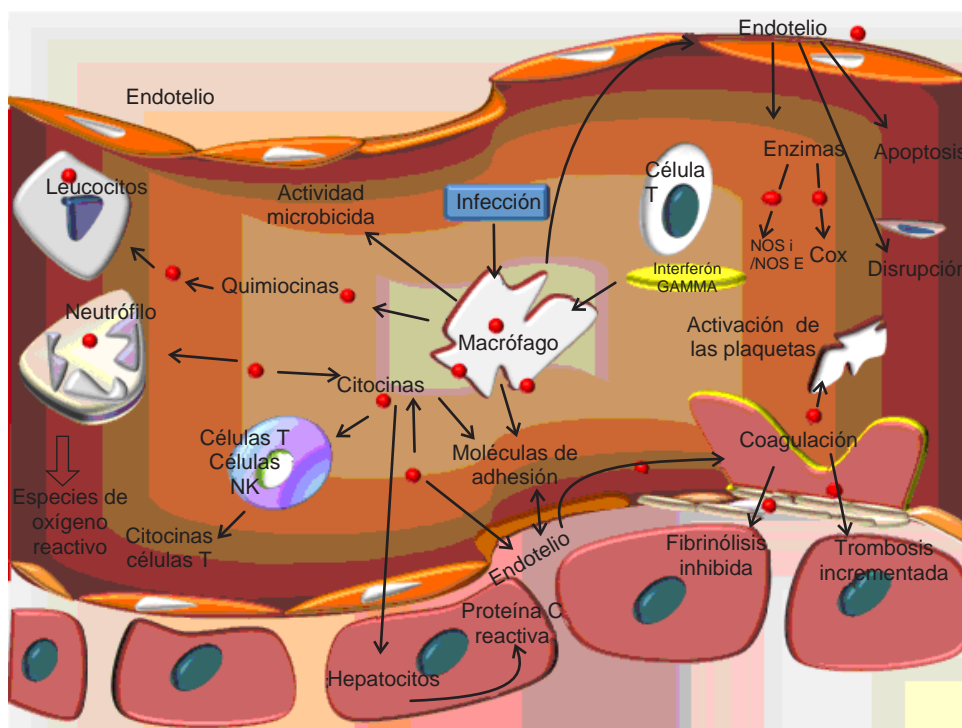


Figura 3. Efecto pleiotrópico de las estatinas.

Los criterios de eliminación fueron pacientes en los que no se puedan coleccionar todas las variables de desenlace del estudio.

Se solicitó consentimiento informado de los familiares de cada uno de ellos. Todos los pacientes fueron manejados de acuerdo a las metas tempranas en sepsis propuesta por Rivers y cols.⁴⁰

Al ingreso se aleatorizaron en dos grupos a través de un sobre cerrado y se recolectaron datos demográficos (edad, género, comorbilidades). A su ingreso y en los días 5, 10 y 14 se realizaron mediciones de APACHE II, SOFA, PCR, VSG, anti-trombina III, procalcitonina, enzimas musculares (CPK, aldolasa) y enzimas hepáticas.

El grupo de tratamiento recibió simvastatina 80 mg/día durante 14 días y el grupo control recibió placebo (figura 4).

RESULTADOS

De octubre de 2007 a febrero 2008 se incluyeron en el estudio 40 pacientes, de los cuales 20 integraron el grupo de intervención y 20 el grupo control. La edad promedio fue de 51 ± 15 (40-67) años.

Las características basales de ambos grupos fueron similares, excepto que en el grupo de intervención, los pacientes presentaron una mayor cantidad de leucocitos, con significado estadístico (cuadro I).

El origen más frecuente de la sepsis fue a nivel pulmonar (50%), seguido del abdominal (45%).

El germen aislado con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* (65%) en el grupo estatinas y (40%) en el grupo control. En segundo lugar *Escherichia coli* (10%) en el grupo estatinas y (35%) en el grupo control (cuadro II).

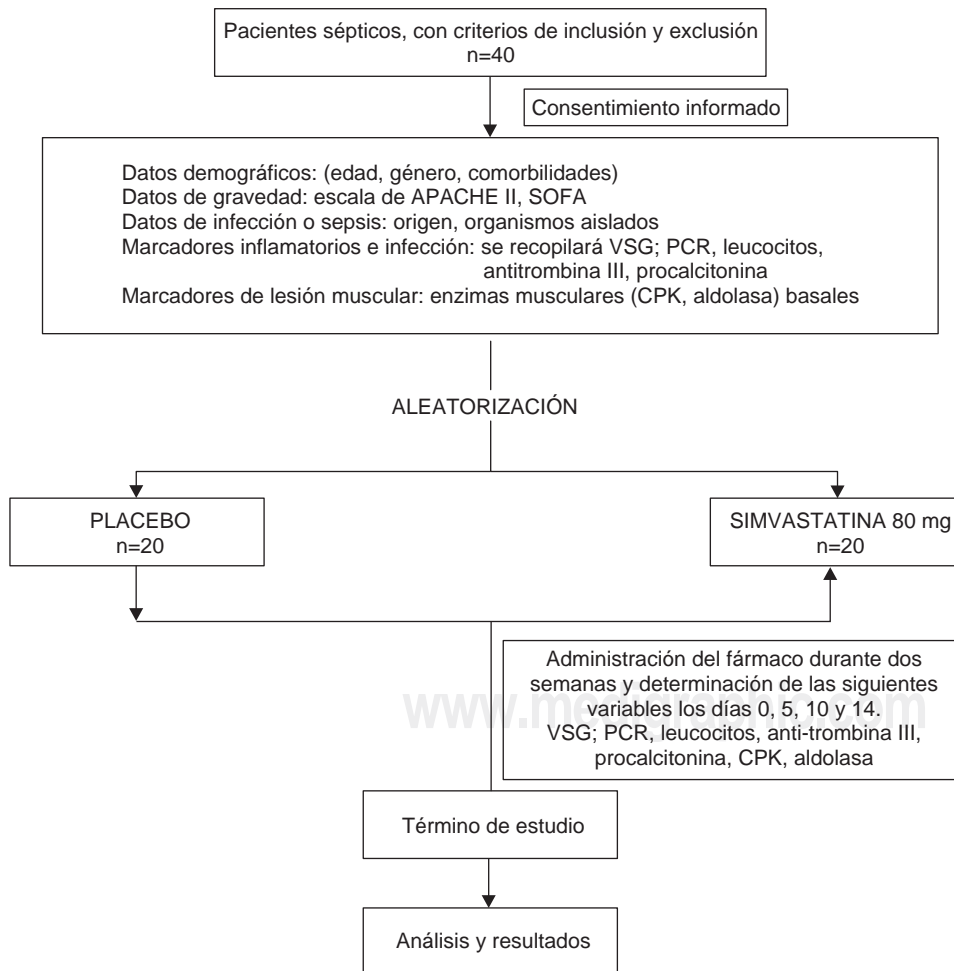


Figura 4. Cronograma de actividades.

La determinación de enzimas musculares en todos los pacientes se encontró en rangos considerados como normales.

En el grupo de intervención, se encontró una disminución de PCR, desde la primera medición posterior al inicio del medicamento, que se realizó en el día 5 de la evaluación, con una mediana de 6 (4-9) vs 13 (9-18) $p < 0.01$; VSG 19 (14-23) vs 36 (27-50) $p < 0.01$ y PCT 3 (2-4) vs 7 (4-10); así como una elevación de anti-trombina III 57 (49-65) vs 36 (29-49) $p < 0.01$. En comparación con el grupo control no se encontró elevación de enzimas musculares ni alteración de pruebas de funcionamiento hepático (cuadro III).

En el día 10 se encontró una disminución en el grupo intervención de PCR, con una Md de 4 (3-5)

vs 10 (6-18) $p < 0.01$; VSG de 10 (6-16) vs 30 (27-40) $p < 0.01$ y PCT de 1.0 (0-1) vs 3.0 (1-10) $p < 0.01$; así como una elevación de anti-trombina III 78 (70-86) vs 42 (36-54) $p < 0.01$. En relación al grupo control no se encontró elevación de enzimas musculares ni alteración de pruebas de funcionamiento hepático (cuadro IV).

En el día 14 se encontró disminución en el grupo de intervención de PCR, con una Md de 1.0 (0-2) vs 8 (4-14) $p < 0.01$; VSG de 4 (2-6) vs 22 (19-36) $p < 0.01$; PCT de 0 (0-0) vs 2 (1-6) $p < 0.01$; así como elevación de anti-trombina III de 90 (88-98) vs 50 (48-55) vs $p < 0.01$. En relación con el grupo control no se encontró elevación de enzimas musculares ni alteración de pruebas de funcionamiento hepático (cuadro V).

Cuadro I. Características basales del estudio.

Variables	Grupo estatinas (n = 20)	Grupo control (n = 20)	P
Edad (Años), Md (25 th - 75 th)	51 (40 - 67)	47 (40 - 57)	0.36 *
Género femenino, n (%)	10 (50)	10 (50)	1.0 **
SOFA basal (puntos), Md (25 th - 75 th)	12 (10 - 14)	12 (11 - 14)	0.38 *
APACHE II basal (puntos), Md (25 th - 75 th)	22 (20 - 24)	23 (20 - 24)	0.36 *
Leucocitos basales (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	16 (14.1 - 17.8)	13.3 (11.1 - 15.5)	0.01 *
Neutrófilos basales (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	14.9 (13.1 - 16.1)	11.4 (9.1 - 14)	0.01 *
Bandas basales (%), Md (25 th - 75 th)	13 (8 - 16)	10 (7 - 14)	0.20 *
PCR basal (mg/L), Md (25 th - 75 th)	12 (9 - 16)	11 (9 - 14)	0.49 *
VSG basal Md (25 th - 75 th)	34 (21 - 45)	28 (21 - 40)	0.30 *
PCT basal Md (25 th - 75 th)	6 (3 - 8)	4 (2 - 8)	0.23 *
Anti-trombina III basal Md (25 th - 75 th)	33 (28 - 50)	33 (29 - 50)	0.38 *
CPK basal (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (20 - 24)	22 (20 - 25)	0.75 *
Aldolasa basal (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.65 *
VM, n (%)	15 (75)	15 (75)	1.0 **

Md (25th - 75th): Intervalo intercuartilar y medianas, n (%): Número y porcentaje, CRP: C proteína C-reactiva, VSG: Velocidad de eritrosedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica,

* Prueba U Mann-Whitney, ** Prueba χ^2 Pearson.

Cuadro II. Características de las infecciones en la población de estudio.

Variables	Grupo estatinas (n = 20)	Grupo control (n = 20)	P
Sepsis de origen pulmonar, n (%)	10 (50)	10 (50)	0.55 **
Sepsis de origen abdominal, n (%)	8 (40)	9 (45)	0.55 **
Sepsis de origen urinario, n (%)	1 (5)	0 (0)	0.55 **
Sepsis SNC, n (%)	0 (0)	1 (5)	0.55 **
Sepsis por tejidos blandos, n (%)	1 (5)	0 (0)	0.55 **
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	13 (65)	8 (40)	0.11 **
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	2 (10)	7 (35)	0.06 †

n (%): Número y porcentaje, SNC: Sistema Nervioso Central, ** Prueba χ^2 Pearson, † Prueba exacta de Fisher.

Cuadro III. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 5 de estudio.

Variables	Grupo estatinas (n = 20)	Grupo control (n = 20)	P
SOFA día 5 (puntos), Md (25 th - 75 th)	10 (9 - 12)	12 (8 - 12)	0.68 *
APACHE II día 5 (puntos), Md (25 th - 75 th)	20 (19 - 22)	20 (19 - 22)	0.60 *
Leucocitos día 5 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	13.1 (10.2 - 14.2)	13.8 (11.1 - 15.8)	0.34 *
Neutrófilos día 5 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	12.2 (9.1 - 13.2)	12 (9.4 - 14.2)	0.68 *
Bandas día 5 (%), Md (25 th - 75 th)	9 (6 - 12)	10 (8 - 14)	0.23 *
PCR día 5 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	6 (4 - 9)	13 (9 - 18)	< 0.01 *
VSG día 5, Md (25 th - 75 th)	19 (14 - 23)	36 (27 - 50)	< 0.01 *
PCT día 5, Md (25 th - 75 th)	3 (2 - 4)	7 (4 - 10)	< 0.01 *
Anti-trombina III día 5, Md (25 th - 75 th)	57 (49 - 65)	36 (29 - 49)	< 0.01 *
CPK día 5 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (20 - 24)	22 (20 - 26)	0.64 *
Aldolasa día 5 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	0.24 *

Md (25th - 75th): Medianas e intervalos intercuantiles, PCR: proteína C-reactiva, VSG: eritro-sedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, * Prueba U de Mann-Whitney.

Cuadro IV. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 10 de estudio.

Variables	Grupo estatinas (n = 20)	Grupo control (n = 20)	P
SOFA día 10 (puntos), Md (25 th - 75 th)	8 (7 - 9)	10 (7 - 10)	0.07 *
APACHE II día 10 (puntos), Md (25 th - 75 th)	15 (14 - 16)	18 (15 - 20)	0.01 *
Leucocitos día 10 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	9.3 (8.2 - 10.2)	12.9 (10 - 15.5)	< 0.01 *
Neutrófilos día 10 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	8.2 (7.2 - 9.2)	11.4 (9 - 14)	< 0.01 *
Bandas día 10 (%), Md (25 th - 75 th)	4 (2 - 5)	8 (5 - 10)	< 0.01 *
PCR día 10 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	4 (3 - 5)	10 (6 - 18)	< 0.01 *
VSG día 10, Md (25 th - 75 th)	10 (6 - 16)	30 (27 - 40)	< 0.01 *
PCT día 10, Md (25 th - 75 th)	1 (0 - 1)	3 (1 - 10)	< 0.01 *
Anti-trombina III día 10, Md (25 th - 75 th)	78 (70 - 86)	42 (36 - 54)	< 0.01 *
CPK día 10 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (2 - 25)	22 (20 - 24)	0.46 *
Aldolasa día 10 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	0.27 *

Md (25th - 75th): Medianas e intervalos intercuantiles, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de eritrosedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, * Prueba U de Mann-Whitney.

Al final del estudio no se presentaron episodios de miopatía en el grupo de intervención. El tiempo de ventilación mecánica fue menor en el grupo intervención 10 (2-12) vs 16 (4-18) días $p < 0.04$. No se encontraron diferencias significativas en relación a la mortalidad (*cuadro V*).

DISCUSIÓN

La sepsis y la disfunción orgánica 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 disminución en la síntesis de cito-

quinas, principalmente interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral, al igual que proteína C-reactiva, quimiocinas y moléculas de adhesión.

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que inhiben la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), la cual cataliza la conversión de hidroximetilglutaril-CoA a mevalonato, que es el precursor de la biosíntesis del colesterol, teniendo como resultado la producción de niveles bajos de colesterol. En estudios clínicos se ha demostrado que las estatinas reducen el colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteínas y los triglicéridos.

Son 7 las clases de estatinas aprobadas para uso clínico: lovastatina, pravastatina, simvastatina

Cuadro V. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 14 de estudio.

Variables	Grupo estatinas N = 20	Grupo control N = 20	P
SOFA día 14 (puntos), Md (25 th - 75 th)	8 (7 - 8)	8 (7 - 10)	0.66 *
APACHE II día 14 (puntos), Md (25 th - 75 th)	12 (10 - 14)	18 (12 - 20)	0.01 *
Leucocitos día 14 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	6.2 (5.2 - 6.6)	10.1 (9.5 - 12.4)	< 0.01 *
Neutrófilos día 14 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	5.2 (4.4 - 5.6)	9.8 (7.9 - 11.2)	< 0.01 *
Bandas día 14 (%), Md (25 th - 75 th)	0 (0 - 3)	5 (4 - 7)	< 0.01 *
PCR día 14 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	1 (0 - 2)	8 (4 - 14)	< 0.01 *
VSG día 14, Md (25 th - 75 th)	4 (2 - 6)	22 (19 - 36)	< 0.01 *
PCT día 14, Md (25 th - 75 th)	0 (0 - 0)	2 (1 - 6)	< 0.01 *
Anti-trombina III día 14, Md (25 th - 75 th)	90 (88 - 98)	50 (48 - 55)	< 0.01 *
CPK día 14 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (21 - 24)	23 (22 - 26)	0.36 *
Aldolasa día 14 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (1 - 6)	2 (1 - 2)	0.24 *
Neuropatía, n (%)	0 (0)	1 (0.5)	0.50 †
VM (días), Md (25 th - 75 th)	10 (2 - 12)	16 (4 - 18)	< 0.04 *
EH (días), Md (25 th - 75 th)	15 (14 - 16)	22 (18 - 26)	< 0.01 *
Mortalidad, n (%)	4 (20)	5 (25)	0.50 †

Md (25th - 75th): Mediana e intervalo intercuartilar, n (%): Número y porcentaje, PCR: proteína C-reactiva, VSG: velocidad de eritrosedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, EH: Estancia hospitalaria, * Prueba U de Mann-Whitney, † Prueba exacta de Fisher.

(derivados fúngicos), atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina (origen sintético).⁴¹

Las estatinas que han demostrado mayores efectos pleiotrópicos en estudios *in vitro* y modelos animales han sido simvastatina, atorvastatina y pravastatina. En la actualidad se cuenta con estudios realizados en modelos humanos. En todos ellos el fármaco que ha sido administrado es la simvastatina, la dosis utilizada es de 80 mg/día.²⁹

Son diversos los estudios retrospectivos de pacientes con sepsis, en donde se hace referencia al efecto regulador de la inflamación con el uso de estatinas, así como su impacto en la mortalidad. Liappis y cols.¹⁵ evaluaron a 388 pacientes con infecciones bacterianas secundarias a bacilos gram negativos y *Staphylococcus aureus*, y observaron que los pacientes que recibían estatinas tuvieron menor mortalidad 6% vs 28%, del grupo que no las recibió (P = 0.002).

Esta reducción en la mortalidad persistió después de realizar un estudio multivariado (odds ratio 7.6; 95% intervalo de confianza 1.01 a 57.5).

Estos estudios permitieron desarrollar la hipótesis propuesta por Almong y cols.¹³ los cuales definieron los mecanismos por medio de los cuales las estatinas interactúan en la sepsis. Dentro de estos mecanismos se describen: el efecto antioxidante, antiinflamatorio, inmunomodulador y anticoagulante. El conjunto de estos mecanismos son conocidos

actualmente como efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Estos mecanismos han sido evaluados a través de la determinación de sustancias proinflamatorias como interleucinas, factor de necrosis tumoral y proteína C-reactiva, posterior a la administración de estatinas. Un ejemplo es el estudio realizado por Pleiner y cols.,³⁰ en el cual se administró simvastatina a una dosis de 80 mg/día durante 4 días y posteriormente se administró lipopolisacárido de *Escherichia coli*, se observó una disminución de IL-6, FNT α y PCR en el grupo tratamiento comparado con placebo.

Al igual que el comportamiento descrito durante la sepsis por Hotchkiss y cols.⁴, acerca de la disminución de la antitrombina III e incremento de los valores séricos de la proteína C-reactiva, en nuestro estudio encontramos estas mismas observaciones en la medición basal.

Nuestro estudio mostró reducción de la respuesta inflamatoria desde la primera evaluación realizada en el día 5 de inicio de la simvastatina y persistió hasta el final del estudio, el día 14. Este mismo comportamiento se ha descrito al observar disminución de interleucinas y factor de necrosis; sin embargo, en los estudios realizados únicamente se ha dado seguimiento durante una semana. Por lo que pensamos que la administración continua de las estatinas puede mantener el efecto antiinflamatorio durante más tiempo.

A pesar de observar una respuesta antiinflamatoria, no se logró identificar una diferencia significativa en la mortalidad; sin embargo, no se puede tener una conclusión contundente ya que el tamaño de muestra es pequeño.

Las limitantes con las que nos enfrentamos en el desarrollo del presente estudio fueron el tamaño de la muestra y el desarrollo del estudio en una sola unidad de cuidados intensivos, por lo que la propuesta es desarrollar más estudios que incluyan un número mayor de pacientes, situación que nos permitirá definir mejor el impacto de las estatinas en la sepsis.

También es necesario incluir en futuros estudios otros marcadores inflamatorios como son interleucinas y factor de necrosis tumoral, los cuales resultan ser más sensibles durante la sepsis.

Los pacientes que cursan con sepsis, con frecuencia presentan dentro de su evolución choque séptico y necesitan aminas vasoactivas, limitando la utilización del tubo digestivo por hipoperfusión esplácnica, lo que restringe el uso de las estatinas por el grado de absorción variable. En la actualidad no se dispone del producto para su administración intravenosa.

Uno de los efectos secundarios más temidos con el uso de las estatinas es la rabdomiólisis, la cual se presenta en aproximadamente en 0.04%. En el presente estudio no se encontró en ningún caso esta complicación. Sin embargo recomendamos dar un seguimiento puntual durante la utilización de las estatinas en el paciente séptico, ya que esta patología puede evolucionar a disfunción orgánica múltiple y podría ser más susceptible a desarrollar rabdomiólisis.

Los resultados que presentamos nos permiten planear nuevos estudios prospectivos en los cuales podamos incluir un mayor número de variables inflamatorias, ampliar el tamaño de la muestra y finalmente involucrar más unidades de cuidados intensivos.

Con los resultados obtenidos en este estudio de casos y controles, nosotros sugerimos que en pacientes con sepsis grave debe incluirse en el tratamiento las estatinas por su efecto antiinflamatorio y por su elevado nivel de seguridad, aunque sabemos que estudios controlados aleatorizados y con tamaño de muestra suficiente nos permitirán definir un mejor nivel de evidencia, pudiendo tener un grado de recomendación más claro.

Las estatinas se presentan como una estrategia terapéutica nueva que puede ser utilizada en el paciente séptico, mostrando seguridad y eficacia,

como ya ha sido evaluado en diferentes estudios dentro de los que destacan los realizados por Thomsen et al.¹⁹

CONCLUSIONES

- A partir del quinto día de inicio de la simvastatina se observó un efecto antiinflamatorio, determinado por la reducción de la PCR y la elevación persistente de la antitrombina III durante los 14 días de seguimiento.
- En nuestro estudio se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.
- No se logró demostrar disminución de la mortalidad al final del estudio. Nosotros nos explicamos esta falta de correlación por el tamaño de la muestra.
- También logramos identificar disminución de los días de ventilación mecánica en el grupo de estatinas comparado con el control, mostrando una diferencia significativa.
- Por nuestros hallazgos y por los datos encontrados en la literatura, concluimos que las estatinas son una estrategia terapéutica que deberá ser incluida en pacientes sépticos graves. Estudios controlados son necesarios para contar con un mejor nivel de evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin GS, Maninno DM, Eaton S et al. The epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
4. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
5. Russell J. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
6. Ferreira FL, Bota DP, Bross A et al. Serial Evaluation of the SOFA score to predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 2001;286:1754-1758.
7. De Leon Rosales SP. Prevalence of Infections in Intensive Care Units in Mexico: A Multicenter Study. *Critical Care Med* 2000;28:1316-1321.
8. Calabrò P, Yeh E. The Pleiotropic Effects: of Statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:541-546.
9. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719.
10. Majumdar S, McAlister FA, Eurich DT, Padwa RS, Marrie TTJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospi-

- tal with community acquired pneumoniae: population based prospective cohort study. *BMJ* 2006;333:999-1003.
11. Almong Y. Statins, inflammation, and sepsis, hypothesis. *Chest* 2003;124:740-743.
 12. Chua D, Tsang Rs, Kuo IF. The role of statins therapy in sepsis. *Ann Pharmacother* 2007;41:647-52.
 13. Almog Y, Shefer A, Novack V et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004;110:880-885.
 14. Schönbeck U, Lobby P. Inflammation. Immunity and HMG-CoA reductase inhibitors statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004;109:18-26.
 15. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statin on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1352-1357.
 16. Schmidt H, Hennen R, Keller A et al. Association of statins therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1248-51.
 17. Kruger P FK, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statins therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteremia. *Intensive Care Med* 2006;32:75-79.
 18. Hackman DG MM, Li P, Redelmeir DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413-418.
 19. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP et al. Statins use and mortality with 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34:1080-06.
 20. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *British journal of haematology* 2001;112:26-31.
 21. Pettilä V, Pentt J, Pettilä M et al. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:271-275.
 22. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-49.
 23. Chan KY, Bouchers ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Sys Pharm* 2004;61:1676-81.
 24. Undas A, Brummel-Ziendins K, Mann K. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:287-294.
 25. Mach F. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 2004;109:15-17.
 26. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:302-312.
 27. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care* 2001;5(suppl 2):S1-S5.
 28. Greenwood J, Mason JC. Statins and the vascular endothelial inflammatory response. *Trends Immunol* 2007;28:88-98.
 29. Terbalanche M, Almong Y et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-68.
 30. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F et al. Simvastatin prevents vascular hyporeactivity during inflammation. *Circulation* 2004;110:3349-54.
 31. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV et al. Simvastatin decreased nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 2004;21:271-75.
 32. Landmesser U, Bahlmann F, Muller M et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356-2363.
 33. 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.
 34. Marshall JC. Sepsis: current status, future aspects. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:250-264.
 35. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-248.
 36. Niessner A, Steiner S, Speidl WS et al. Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 *in vivo*. *Atherosclerosis* 2006;189:408-13.
 37. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J et al. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor *in vivo*. *Circulation* 2005;111:1841-46.
 38. Veillard NR, Brauersreuther V, Arnaud C et al. Simvastatin modulates chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis* 2006;188:51-58.
 39. Membreño JP. Marcadores de activación endotelial y coagulación en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por sepsis. *The ABC Medical Center* 2008:1-50.
 40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal direct therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
 41. Gao F, Linhartova L, Johnsons McD. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:288-98.

Correspondencia:

Celso Montoya González
 Calle: Ex Arzobispado Núm. 26. Depto. 109
 Delegación Miguel Hidalgo
 Colonia Daniel Garza,
 11860 México, D. F.
 Tel: 52-73-47-32
 Cel: 044-55-22-20-07-95
 celso_montoya@yahoo.com.mx