



Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos

Raúl Carrillo Esper,* Jorge Raúl Carrillo Córdova,** Luis Daniel Carrillo Córdova ***

RESUMEN

Las estatinas son fármacos que se prescriben para el control de la hiperlipidemia y se las considera útiles en la prevención de eventos cardiovasculares. Cada vez hay más pruebas acerca de sus ventajas en la prevención y tratamiento de la sepsis. Se les atribuyen efectos pleiotrópicos antiinflamatorios e inmunomoduladores, inhiben la síntesis de productos de la vía del mevalonato, como isoprenoides y geranilgeranilada. Además, modifican las interacciones intercelulares y la quimiotaxis celular del sistema inmunológico. Las estatinas reducen la liberación de citocinas y proteínas de fase aguda y han demostrado tener propiedades antioxidantes. Con todas estas propiedades, las estatinas se consideran coadyuvantes en el tratamiento de pacientes con sepsis. La gran evidencia existente apoya esta hipótesis en diferentes modelos experimentales y en estudios clínicos. Se requieren más estudios prospectivos y ensayos controlados con asignación al azar que permitan concluir que las estatinas son útiles en el tratamiento de infecciones y sepsis.

Palabras clave: estatinas, sepsis, respuesta inflamatoria sistémica, infección.

ABSTRACT

Statins are currently used for hyperlipidaemia control and considered useful for protection from cardiovascular events. In addition, there is increasing evidence for the potential use of statins in preventing and treating sepsis. Statins have been attributed anti-inflammatory and immunomodulatory pleiotropic effects. They inhibit the synthesis of products of mevalonate pathway such as isoprenoids and geranylgeranylpyrophosphate. In addition, they modify the intercellular interactions and the cellular chemotaxis of the immune system. Furthermore, statins reduce the release of cytokines and acute-phase proteins and demonstrate antioxidant properties. Having all these properties, statins have been suggested as an adjunct in the treatment of patients with sepsis. The majority of the existing evidence seems to support this hypothesis in different experimental models and clinic studies. There is a need for prospective studies and randomized controlled trials in order to draw a safe conclusion regarding the consideration of statins as useful complementary agents in the treatment of sepsis and infection.

Key words: Statins, sepsis, systemic inflammatory response, infection.

La sepsis y el choque séptico son frecuentes. En Estados Unidos su prevalencia es de 2.3 casos por cada 100 altas hospitalarias, lo que representa cerca de 750,000 casos anuales, de los que 68% requiere tratamiento en una unidad de terapia intensiva. La prevalencia de sepsis grave en unidades de

terapia intensiva de Inglaterra, Gales e Irlanda es de 27.1%. Diferentes encuestas epidemiológicas han determinado que la sepsis grave tiene una elevada mortalidad que va de 30 a 50%, lo que representa 500,000 muertes por año o 1,400 por día en el mundo, con una tasa de crecimiento de 1.5% por año.^{1,2,3}

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, que se inicia con la activación de receptores Toll, y se traduce en un estado proinflamatorio e hipercoagulable que, de no controlarse, lleva a la disfunción orgánica múltiple. La sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a unidades de terapia intensiva, a pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y las estrategias terapéuticas desarrolladas. La campaña para incrementar la supervivencia en sepsis se diseñó con la finalidad de hacer paquetes para el manejo de la sepsis que se clasifican de acuerdo con su implantación en los que se inician en las primeras seis horas del diagnóstico y los de las siguientes 18 horas para, posteriormente, hacer un seguimiento estrecho y un abordaje terapéutico dinámico de acuerdo con la evo-

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Interno de pregrado. Facultad de Medicina. Grupo NUCE, UNAM

*** Pregrado. Facultad de Medicina. Grupo NUCE, UNAM

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150 colonia Toriello Guerra. México 14050, DF. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx
Recibido: marzo, 2009 Aceptado: julio, 2009

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Carrillo CJR, Carrillo CLD. Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. Med Int Mex 2009;25(5):372-8.

La versión completa de este artículo está disponible en:
www.nietoeditores.com.mx

lución del enfermo. A pesar de que se ha demostrado que su implantación y buena aplicación reduce hasta en 25% la mortalidad, aún no se ha aceptado de manera universal y no hay apego a todas las recomendaciones.⁴⁻⁷

Por la complejidad fisiopatológica y molecular de la sepsis, el bloqueo de una sola vía es insuficiente para modular y revertir el proceso proinflamatorio y procoagulante, por lo que el abordaje multimodal que bloquea diferentes vías de señalización es una estrategia promisoria. El agente ideal sería el que tuviera efectos pleiotrópicos sobre la cascada molecular proinflamatoria-procoagulante, fuera barato, de fácil acceso, con buen perfil costo-efectividad y riesgo-beneficio. En este sentido, las estatinas son una prometedora opción en el tratamiento de los enfermos con sepsis y pudieran ser la bala mágica que buscamos todos los interesados en la sepsis. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con las indicaciones de las estatinas como parte de la atención integral de pacientes con sepsis grave y choque séptico.

ANTECEDENTES

De acuerdo con la fisiopatología y las bases moleculares de la sepsis, las estatinas son una nueva opción terapéutica por sus funciones pleiotrópicas sobre la inflamación, coagulación, endotelio y vías de señalización intra e intercelular. La sepsis y las disfunciones orgánicas asociadas son resultado de un estado proinflamatorio e hipercoagulable agudo, cuya modulación biológica por medio de estatinas repercute en la fisiopatología y evolución clínica por diversos mecanismos, entre los que destacan la regulación a la baja en la síntesis de citocinas, preferentemente de las interleucinas 1, 6 y 8 y factor de necrosis tumoral, concentraciones séricas de proteína C-reactiva, quimiocinas, como la proteína monocítica quimioatraventante-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, sintetasa inducible de óxido nítrico, óxido nítrico, producción de especies reactivas de oxígeno por los polimorfonucleares, lo que da como resultado 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.^{8,9,10} (Figura 1)

ESTATINAS COMO INMUNOMODULADORAS

Las estatinas son una clase de medicamentos hipolipemiantes que inhiben a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa. Esta enzima cataliza la conversión del hidroximetilglutaril CoA a mevalonato, un paso metabólico limitante del metabolismo del colesterol, que se traduce en disminución de las concentraciones de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteína B y triglicéridos.

Las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las estatinas son la base para su implantación en la atención del paciente con sepsis grave. El farnesilpirofosfato y el geranilgeranilpirofosfato, entre los que destacan en sepsis las subfamilias farnesilada Ras y geranilgeranilada Rho, Rac y Cdc42, son productos metabólicos no esteroides 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 proteincinasa activador del factor nuclear κB, el que al traslocar al interior del núcleo induce la activación de genes que median la síntesis de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, proteínas de reconocimiento inmunitario y apoptosis. Por su función moduladora sobre la respuesta inmunitaria 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 farnesilpirofosfato y del geranilgeranilpirofosfato y, por tanto, reducen la isoprenilación proteica y los mecanismos de señalización intracelular que conducen a la modulación de la inflamación, activación endotelial, función leucocitaria y sistema de coagulación. También activan el sistema de proteincinasa B (Akt), que deriva en mejor microcirculación al inducir a la sintetasa constitutiva de óxido nítrico e inhibir la apoptosis de células endoteliales y regular el metabolismo celular.¹¹⁻¹⁴

Los efectos de las estatinas en la inflamación, coagulación y función endotelial relevantes a la sepsis son los siguientes:

a) Inflamación: disminuyen significativamente la adhesión, rolamiento y transmigración de los leucocitos

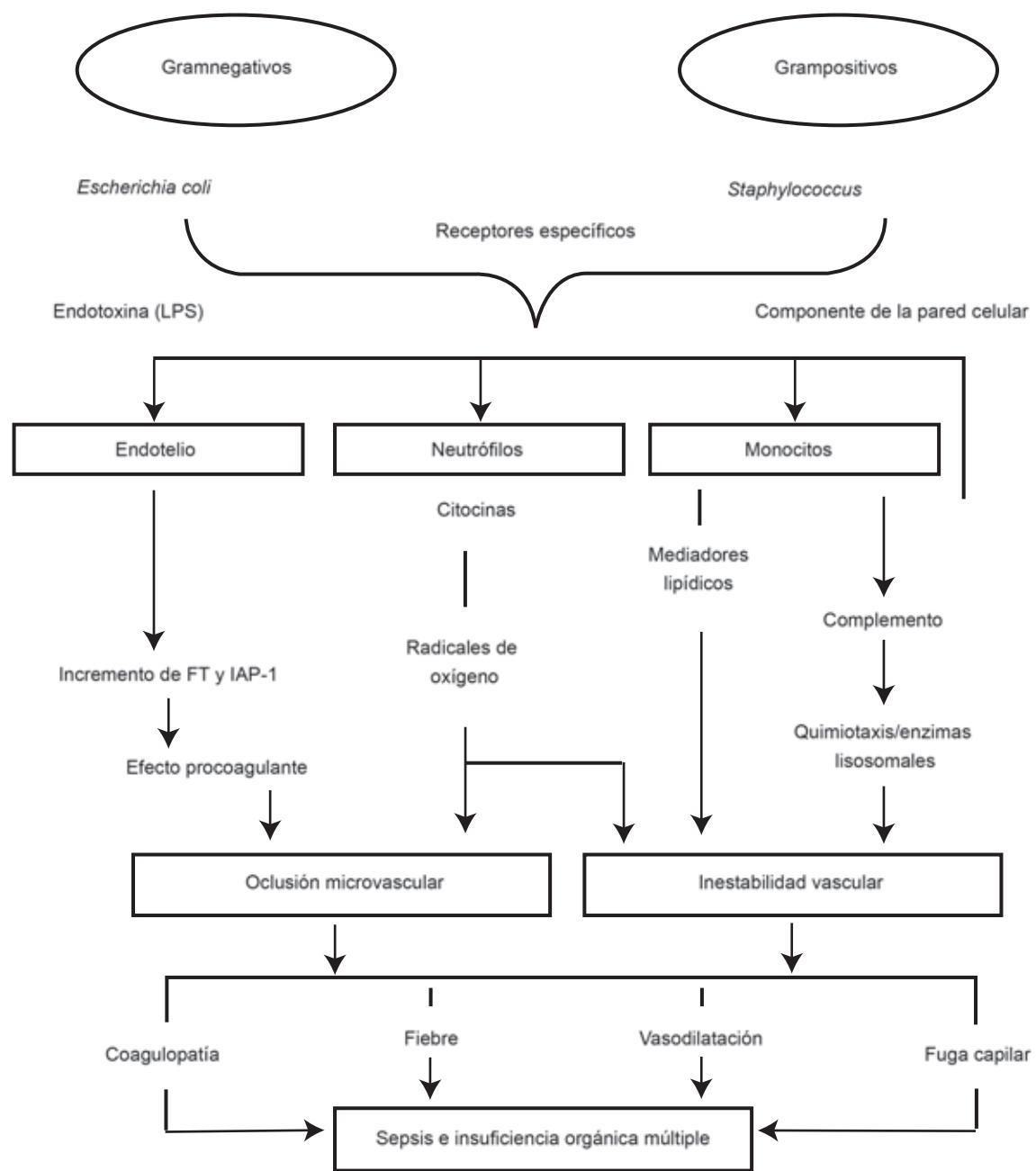


Figura 1. Fisiopatología de la sepsis

en la microcirculación. Inhiben la expresión de las moléculas de adhesión P-selectina, CD18 y C11b. Atenúan la expresión de los receptores Toll 2 y 4 en la superficie de monocitos estimulados con lipopolisacárido. Su efecto antiinflamatorio se potencia por su capacidad para disminuir la síntesis de IL-6, IL-8, FNT alfa y de proteína C reactiva

por hepatocitos estimulados con IL-6. Otro mecanismo propuesto como modulador del proceso proinflamatorio en sepsis es el incremento en el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad, lo que promueve la internalización de lipopolisacárido unido a lipoproteínas, lo que reduce las concentraciones de lipopolisacáridos y la

activación del factor nuclear KB. Otra función importante de las estatinas es su efecto antioxidante relacionado con la inhibición de radicales superóxido por los monocitos y la inactivación del NADH (Nicotinamin-Adenin-Dinucleótico-Fosfato).¹⁵⁻¹⁹

b) Coagulación: mejoran la función plaquetaria y disminuyen la acción procoagulante en sepsis debido a que reducen la agregación plaquetaria, la conversión de protrombina a trombina y las concentraciones de fibrinógeno, estimulando la fibrinólisis por activación del activador tisular del fibrinógeno e inhibiendo la expresión del factor tisular.^{20,21,22}

c) Endotelio: incrementan la expresión de la sintetasa endotelial de óxido nítrico, que se ha asociado con efecto antiinflamatorio local y reducción en la expresión de moléculas de adhesión. Reducen la expresión de factores de transcripción citosólico, en especial del factor nuclear KB e incrementan el número de células endoteliales progenitoras.^{23,24,25}

Efectos moleculares de las estatinas en sepsis

Los efectos moleculares de las estatinas en sepsis se caracterizan por:

- a) Disminuir la intensidad de la respuesta inflamatoria al inhibir a integrinas leucocitarias involucradas en la recirculación de linfocitos, trasmigración de leucocitos y activación de células T.
- b) Inhibir los isoprenoides, precursores no esteroles del colesterol, que tienen acción en las vías de traducción de señales que regulan la migración y proliferación celular.
- c) Inhibir la síntesis de proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda, lo que repercute en la expresión de la respuesta inflamatoria.
- d) Bloquear el proceso inflamatorio inducido por la endotoxina de *Escherichia coli* y por la toxina alfa de *Staphylococcus aureus*.
- e) Reducir la actividad del complemento *in vitro* y en modelos animales y humanos.
- f) Sus propiedades antioxidantes que inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II inducido por interferón gamma. Estudios *in vitro* han demostrado que las estatinas disminuyen la activación del FN-κB al aumentar la expresión de su inhibidor.²⁶⁻³¹ (Cuadro 1)

Cuadro 1. Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de las estatinas en sepsis

Señal inflamatoria celular y expresión genética

Aumento de la actividad del inhibidor del factor nuclear-κB
Disminución del factor nuclear-κB, proteína activadora-1
Activación del receptor activador de peroxisoma
Disminución de la expresión genética mediada por lipopolisacáridos

Interacción leucocito-endotelio

Disminución de la proteína quimiotáctica del monocito, regulación de la sobreactivación en la expresión y secreción de células T, interleucina-8
Disminución del reclutamiento inducido por exotoxina
Disminución de la selectina P
Disminución del receptor CD11a, CD18, integrina alfa-beta
Bloqueo directo del antígeno de función leucocitaria-1

Citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda

Disminución de la interleucina 1, FNT-α, interleucina-6
Disminución de la PCR

Actividad de células T

Inhibición directa del complejo mayor de histocompatibilidad clase II

Coagulación y fibrinólisis

Disminución de la expresión del factor tisular
Disminución del factor de von Willebrand
Incremento de la actividad de la trombomodulina
Disminución del inhibidor del plasminógeno tisular (PT) e incremento de la actividad del activador del PT

Función enzimática

Incremento de la ON sintetasa constitutiva y disminución de la ON sintetasa inducible
Incremento de la ciclooxygenasa-2

Efecto antioxidante

Incremento de la superóxido dismutasa constitutiva endotelial
Incremento de la hemoxigenasa-1

ON = óxido nítrico.

Estudios que evalúan el efecto de las estatinas en sepsis

Los efectos moleculares de las estatinas en múltiples vías de señalización en sepsis son las bases científicas en las que se fundamentan los estudios de intervención con estatinas en modelos experimentales en animales y clínicos en humanos.

a) Estudios en animales: en diversos modelos de sepsis murina, como el de ligadura-punción del ciego y el de sepsis inducida por infusión de lipopolisacárido se ha desmostrado que las estatinas reducen significativamente

la mortalidad, la síntesis y concentraciones de citocinas y óxido nítrico y preservan la microcirculación. Estos eventos se asocian con mayor estabilidad hemodinámica y mejor función cardíaca.³²⁻³⁴

b) Estudios en humanos: las estatinas son efectivas y seguras para reducir significativamente la respuesta inflamatoria sistémica asociada con síndromes coronarios agudos y cirugía de revascularización coronaria. En este sentido, la atorvastatina es más potente y efectiva que la fluvastatina, lovastatina y pravastatina. En un estudio doble ciego, con asignación al azar y controlado con placebo la atorvastatina a dosis de 20 mg/día tres semanas antes de la cirugía cardiovascular redujo de manera significativa la síntesis y concentraciones de IL-6, IL-8 y la adhesión de polimorfonucleares al endotelio vascular.^{34,35} Este efecto antiinflamatorio y protector también se ha demostrado en enfermos con insuficiencia renal aguda, en los que tendrán una cirugía mayor y en neumonía.^{36,37}

Se han efectuado diferentes estudios que demuestran que las estatinas reducen el riesgo de infección, sepsis y la mortalidad asociada. Entre estos destaca el de Almog,³⁸ estudio prospectivo y observacional que incluyó a 11,490 enfermos con aterosclerosis y en el que se evaluó el riesgo de infección. El 50% de los enfermos recibía tratamiento con estatinas. Se encontró que los enfermos tratados con estatinas tenían menor riesgo de infección y el riesgo relativo de muerte en ese grupo fue de 0.22 (95% IC 0.17-0.28). El grupo con estatinas tuvo mortalidad de 0.9%, a diferencia del grupo que no tomaba estatinas, en el que fue de 4.1%. Frost³⁹ demostró que los enfermos con neumopatía obstructiva crónica que recibieron estatinas tuvieron menor incidencia de infecciones por influenza y disminución significativa de la mortalidad, con razón de momios de 0.49 (95% IC 0.26-0.76). Steiner⁴⁰ demostró que el pretratamiento con simvastatina reduce la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos en voluntarios sanos. En un estudio observacional, en el que se incluyeron 141,487 enfermos, Hackman⁴¹ y colaboradores demostraron que las estatinas reducen de manera significativa el riesgo de sepsis (riesgo relativo 0.81; 95% IC 0.72-0.90), sepsis grave 0.83; 0.70-0.97) y choque séptico (0.75; 0.61-0.93).

Un estudio de cohorte retrospectivo analizó 438 pacientes que requirieron hospitalización por un episodio de bacteriemia entre 2000 y 2003. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron

estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) durante su hospitalización (10.6% vs 23.1%, p = 0.022), más evidente en los pacientes que continuaron con estatinas después del diagnóstico de bacteriemia (1.8% vs 23.1%, p = 0.002).⁴² Un análisis retrospectivo evaluó 388 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por bacilos aerobios gramnegativos o *Staphylococcus aureus*. Se observó reducción significativa en la mortalidad total (6 vs 28%, p = 0.002) y mortalidad atribuible (3 vs 20%, p = 0.010) entre el grupo que recibió estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) desde su admisión hospitalaria vs el grupo que no las recibía.⁴³

Hace poco, Thomsen⁴⁴ realizó un estudio poblacional con 29,900 enfermos adultos hospitalizados con neumonía. Dividió en dos grandes grupos a los enfermos, en uno a los que recibían desde antes de su ingreso estatinas y en el otro a los que no. De los enfermos con neumonía 1,371 (4.6%) eran consumidores crónicos de estatinas. La mortalidad en este grupo fue de 10.3% mientras que en el grupo que no las recibía de 15.7% a los 30 días y de 16.8 vs 22.4% a los 90 días. Esta diferencia se mantuvo posterior a varios subanálisis, por sus resultados los autores concluyen que las estatinas disminuyen la mortalidad atribuible a neumonía. Este mismo grupo analiza la mortalidad en una gran cohorte de enfermos con bacteriemia durante su hospitalización e ingestión de estatinas. En el análisis de mortalidad a 180 días, los enfermos que recibían estatinas antes de su internamiento tuvieron una mortalidad de 8.4 vs 17.5% de los que no las tomaban.⁴⁵ En un modelo *in vivo* y *ex vivo* de disfunción cardiaca inducida por toxina alfa de *Staphylococcus aureus* Buerke⁴⁶ y colaboradores demostraron que la simvastatina disminuye la apoptosis y necrosis de miocitos inducida por la endotoxina, además de mejorar el estado hemodinámico, la perfusión coronaria y la eficiencia miocárdica.

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia científica actual se ha establecido que existe relación entre estatinas y disminución del riesgo de infección, sepsis y mortalidad atribuible a éstas, pero hay que tomar en cuenta que de acuerdo con los resultados publicados por Falagas,⁴⁷ veinte trabajos publicados en relación con este tema 13 eran retrospectivos, 9 evaluaron estatinas en enfermos con sepsis, bacteriemia o disfunción orgánica múltiple, 4 en neumonía adquirida en la

comunidad, uno en infecciones adquiridas en la unidad de terapia intensiva, 2 en otras infecciones bacterianas y 4 en infecciones virales. La metodología seguida en cada estudio es diferente y las poblaciones son heterogéneas. Por este motivo es importante evaluar la evidencia con un riguroso criterio científico y analítico y, de esta manera, dar una correcta interpretación a los resultados, punto de vista apoyado por Chua⁴⁸ y Gao.⁴⁹ Para esclarecer la incertidumbre científica prevaleciente en este interesante y trascendental tema, se están desarrollando diferentes protocolos prospectivos, controlados y con asignación al azar en los que se está investigando la repercusión de las estatinas en la disminución del riesgo de sepsis y en su mortalidad. Los resultados de estos trabajos serán fundamentales para corroborar o descartar la evidencia acumulada y, de esta manera, tener las bases necesarias para incluir a las estatinas en la atención de los enfermos con infecciones graves y sepsis.

REFERENCIAS

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29: 1303-10.
- Padkin AM, Goldfrad CM, Brady ARM, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-38.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- Carrillo ER, Rivera BS, Carrillo CJ, Carrillo CD. Estatinas, ¿alternativa terapéutica en sepsis? *Gac Med Mex* 143; 6: 499-503
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- Durthaler JM, Ernst FR, Johnston JA. Managing severe sepsis: a national survey of current practices. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:45-53.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;21(299): 2294-303.
- Carrillo-Esper R. Estatinas en sepsis. *Cir Ciruj* 2008;76:99-100.
- Mach F. Statins as immunomodulators. *Transplant Immunol* 2002;9:197-200.
- Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-68.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-19.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
- Zingarelli B. Nuclear factor-kb. *Crit Care Med* 2005;33:414-16.
- Kwak B, Mullhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
- Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004;103:4188-94.
- Romano M, Diomede L, Sironi M. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000;80:1095-100.
- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212-17.
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
- Durant R, Klouche K, Delbosc S. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. *Shock* 2004;22:34-39.
- Mayer J, Eller T, Brauer P. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992;64:196-201.
- Steiner SM, Speidi WS, Pleiner JM. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111:1841-46.
- Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003;63:1821-54.
- Laufs U, Endres M, Custodis F. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation* 2000;102:3104-10.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
- Macin SM, Perna ER, Farias EF. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149:451-57.
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
- Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med* 2001;345:1419-21.
- Jialal I, Stein D, Balis D. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-35.
- Rice JB, Stoll LL, Li WG. Low level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1576-82.
- Prufer D, Makowski J, Schnell M. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circulation* 2002;106:2104-10.
- Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Circ Res* 2002;91:696-700.

32. Ando H, Takamura T, Ota T, et al. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1043-46.
33. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, et al. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 2006;69:1535-42.
34. Merx MW, Liehn EA, Graf JM. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 2005;112:117-24.
35. Chello M, Patti G, Candura D. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care* 2006;34:660-67.
36. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, et al. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *Br Med J* 2006;333:999-1001.
37. Spitzer AL, Harris HW. Evidence-base Surgical Hypothesis. Statins attenuate sepsis. *Surgery* 2006; 139:283-87.
38. Almog Y, Novack V, Eisinger M, et al. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35:372-78.
39. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-12.
40. Steiner S, Speidi WS, Pleiner J. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111:1841-46.
41. Hackman DG, Mamdani M, Li P. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413-18.
42. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, et al. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32:75-79.
43. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1352-60.
44. Thomsen RW, Riis A, Forum JB, et al. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med* 2008;168(27):2081-87.
45. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnson SP, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteraemia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34:1080-86.
46. Buerke U, Carter JM, Schlitt A, et al. Apoptosis contributes to septic cardiomyopathy and is improved by simvastatin therapy. *Shock* 2008;29:497-503.
47. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PJ. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:774-85.
48. Chua D, Tsang RS, Kuo IF. The role of statin therapy in sepsis. *Ann Pharmacother* 2007;41:647-52.
49. Gao F, Linhartava L, Johnston A, Thickett DR. Statins and Sepsis. *BJA* 2008;100:288-98.