



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA  
SALUD**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA**

**“ATORVASTATINA COMO MODULADOR DE LA  
RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES CON  
SEPSIS SEVERA, EN HOSPITAL UNIVERSITARIO, DEL  
1RO DE ABRIL 2014 A 30 DE SEPTIEMBRE DE 2014”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIA JOSEFINA SIBAJA VELOZ**

**ASESOR EXPERTO:**

**DR. SILVERIO ISLAS MACEDO.**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. CUAUHEMOC ROMERO LOPEZ.**

**PUEBLA, PUEBLA**

**ENERO DE 2016**

---

# *Agradecimientos:*

A mi familia: mom y papá. A mis hermanos: Claudia, Consu y Nico, siempre alentándome a alcanzar mis sueños, a mis sobrinos que son mi fuerza.

---

A mis compañeras y compañeros de residencia, que me apoyaron siempre, y compartí guardias que nos forjaron como profesionistas, a la guardia inseparable de Doris, Myriam y Clau.

---

A mis amigos de toda la vida: Dulce, Selene, Shyo, Carmen y Roberto que a pesar de la distancia y el tiempo permanecen a mi lado.

---

A Remy, Grecia y Diana, que me impulsaron a los cambios. A Edd, Manu, Alise y Gabo, por su alegría y sincera amistad.

---

Por darme una segunda oportunidad: al Dr. Islas por su soporte cuando esta etapa empezó, al Dr. Cuauhtémoc por su paciencia y conocimientos compartidos.

---

A Isa por ser parte importante de mi vida, y de los mejores recuerdos de Puebla.

---

## ÍNDICE

---

	PÁGINA
I. RESUMEN.....	04
II. ANTECEDENTES GENERALES.....	05
III. ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	15
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
V. JUSTIFICACION.....	28
VI. MATERIAL Y METODOS.....	29
VII. RESULTADOS.....	30
VIII. DISCUSION.....	36
IX. CONCLUSIONES.....	38
X. BIBLIOGRAFIA.....	39

## I. RESUMEN

La sepsis es una patología que ocurre en aproximadamente 750 000 pacientes al año, representa el 30% de internamientos a unidad de cuidados intensivos, con una mortalidad que alcanza el 60%, y un alto costo a sistemas de salud.

Dentro de su fisiopatología destaca un caótico y excesivo incremento de citocinas proinflamatorias y procoagulantes, tales como el Factor de Necrosis Tumoral, IL-1, IL-6, IL-8, Factor activador de plaquetas y Factor tisular. Los esfuerzos para inhibir individualmente dichas citocinas, no han sido favorecedores, y en la búsqueda de un inmunomodulador capaz de intervenir en la mayoría de los procesos implicados dentro de la fisiopatología de la sepsis, se ha sugerido que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) o estatinas, sean una alternativa complementaria al tratamiento de la sepsis, por sus efectos pleitrópicos.

**Material y métodos:** Se efectuó un estudio comparativo, longitudinal y cuasi-experimental para evaluar el efecto de atorvastatina en los marcadores de inflamación y en la puntuación de escala pronóstica de APACHE II, en pacientes con sepsis severa. Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos: el grupo I recibió manejo estandarizado de sepsis más atorvastatina 80 mgs, y el grupo II recibió sólo tratamiento convencional. Se incluyeron pacientes adultos, con diagnóstico de sepsis severa. Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad a componentes del medicamento, elevación de transaminasas, embarazadas, enfermedades musculares hereditarias, toxicidad muscular por estatina o diagnóstico de neoplasia. Se estudiaron las variables: edad, sexo, comorbilidades, puntuación en la escala APACHE II, Leucocitos, Bandas, Procalcitonina (PCT), Proteína C Reactiva (PCR), aspartato-aminotransferasa (AST), alaninotransferasa (ALT), creatinfosfoquinasa (CPK), días de estancia intrahospitalaria, causa de sepsis y mortalidad. Se realizaron mediciones de las variables los días 0, 3 y 7. Se analizaron datos mediante estadística descriptiva.

**Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes, 14 ingresaron al grupo con atorvastatina y 15 al grupo sin atorvastatina. Las variables al ingreso fueron similares, aunque hubo mayor comorbilidad en el grupo I. En las variables al día 7, no hubo diferencia estadística entre ambos grupos. La principal fuente de infección fue la pulmonar. En el grupo I la estancia intrahospitalaria fue de  $14 \pm 9$  vs  $11 \pm 6$  días ( $p=0.117$ ). La mortalidad fue similar entre ambos grupos.

**Conclusiones:** Atorvastatina 80 mgs, no redujo las variables de respuesta inflamatoria ni modificó la escala pronóstica APACHE II, por lo tanto no justificamos su empleo rutinario en el escenario clínico de sepsis severa o choque séptico.

**Palabras clave:** Atorvastatina, sepsis severa, citocinas, variables inflamatorias.

## II. ANTECEDENTES GENERALES

La sepsis se define como la presencia (probable o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La sepsis severa se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. Cuando evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple, su mortalidad alcanza de un 27 a 59%, con estancia hospitalaria prolongada y elevados costos de atención. La incidencia en Estados Unidos, es de 751,000 casos de sepsis por año, que corresponde al 2% de pacientes ingresados en el hospital, de los cuales la mitad son atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos(UCI), representando el 10% de todos los ingresos en UCI.<sup>(1)</sup>

En México, se realizó el “Estudio epidemiológico de la sepsis en UTI (Unidades de Terapia Intensiva) mexicanas”, en 2009, destacando que de 40,957 internamientos anuales, de los cuales 11,183 (27.3%) se presentaron como sepsis, y una mortalidad de 30.4%. En cuanto al costo promedio, en instituciones públicas ascendió a 600 mil pesos mexicanos por paciente y en privadas a 1, 870,000 pesos, invirtiéndose en promedio 73,000 dólares norteamericanos.<sup>(2)</sup>

### Causas de sepsis

La sepsis severa ocurre como resultado de infecciones adquiridas en comunidad, y asociada a cuidados de la salud. Neumonía es la causa más común, seguida de infección intraabdominal e infecciones de tracto urinario. Los hemocultivos, son positivos solo en un tercio de los casos. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumonia*, son los Gram positivos más frecuentemente aislados, en cuanto a Gram negativos, predominan *Escherichia coli*, *Klebsiella species* y *Pseudomona aeruginosa*. Un estudio epidemiológico, mostró que del período de 1979 a 2000, infecciones por Gram positivos sobrepasaron a las causadas por Gram negativos. Sin embargo, en un estudio reciente que involucró a 14,000 pacientes de 75 países, se aislaron Gram negativos en 62 %, en tanto que para Gram positivos el 47% y finalmente para sepsis ocasionada por hongos, el 19%.<sup>(3)</sup>

## **Factores de riesgo para desarrollo de sepsis**

Los factores de riesgo para desarrollo de sepsis se relacionan a predisposición del hospedero para infecciones y la probabilidad de desarrollar disfunción orgánica aguda. Hay factores bien conocidos que precipitan la sepsis severa y el choque séptico, tales como enfermedades crónicas (SIDA, EPOC, neoplasias) y el uso de agentes inmunosupresores. En cuanto a la edad, la incidencia es mayor en adultos mayores, así como también es más frecuente en hombres y en personas de raza negra. <sup>(3,4)</sup>

Es de considerable interés la importancia de características genéticas del huésped, en la incidencia y resultado de sepsis, se han propuesto polimorfismos en genes que codifican proteínas implicadas en la patogénesis de la sepsis, incluidas citocinas, mediadores de inmunidad, coagulación y fibrinólisis, sin embargo, debido a la heterogeneidad de la población estudiada estos resultados son inconsistentes. <sup>(5,6)</sup>

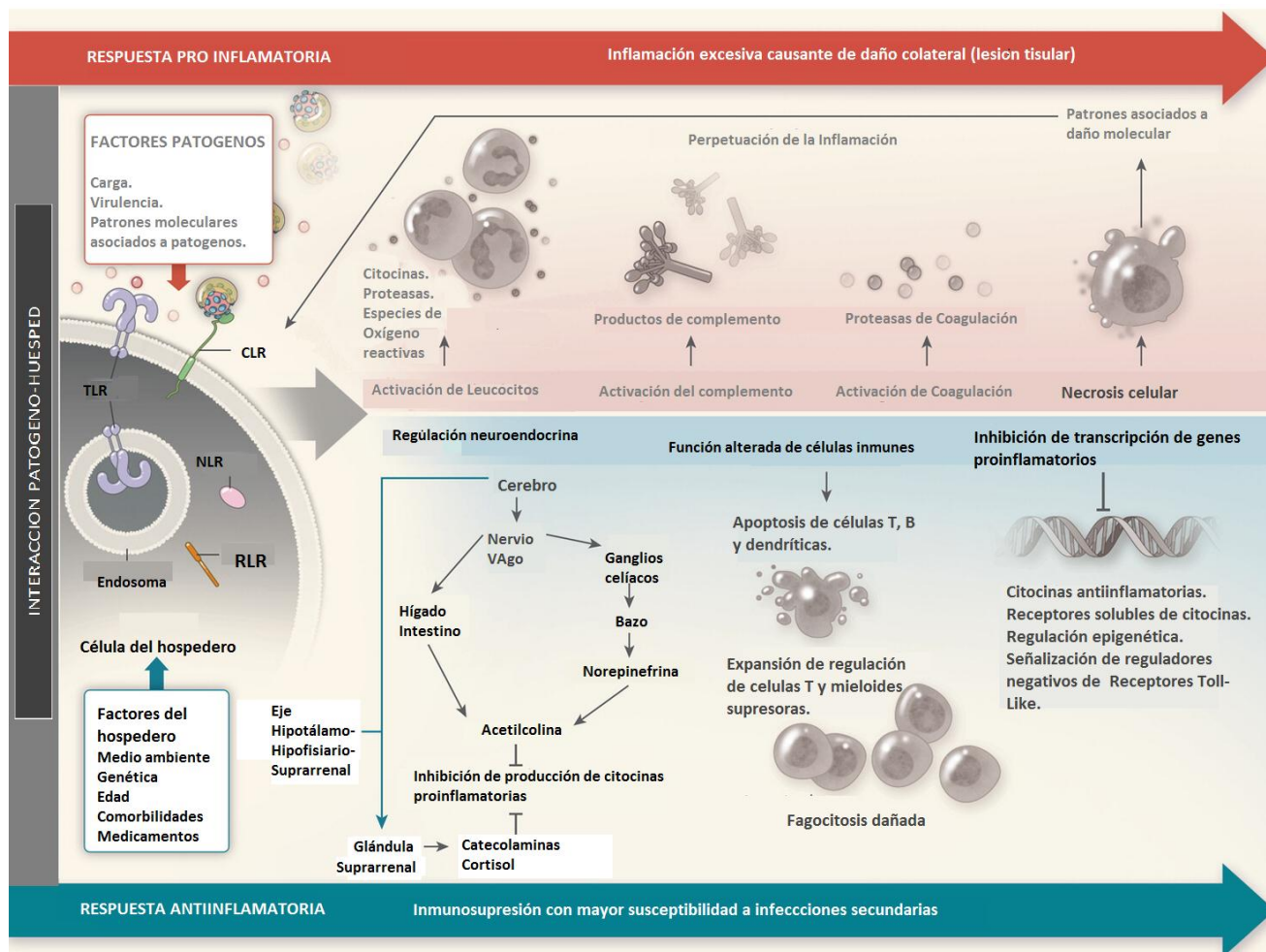
### **Fisiopatología de la sepsis:**

Se desglosaran los siguientes aspectos:

1. Respuesta del hospedero;
2. Inmunidad innata,
3. Anormalidades de la coagulación,
4. Mecanismos anti-inflamatorios e inmunosupresión,
5. Disfunción orgánica.

#### *1. Respuesta del hospedero:*

Bone et al, propusieron que la respuesta inflamatoria inicial era responsable de una vía subsecuente “síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensatoria”. La respuesta específica en cada paciente depende del patógeno causal: carga y virulencia) y del hospedero (características genéticas y comorbilidades), con diferentes respuestas a nivel local, regional y sistémico. La reacción proinflamatoria (dirigida a eliminar el patógeno invasor) es la responsable de daño colateral tisular en sepsis severa. (*Figura 1*) <sup>(7,8)</sup>



**Figura 1.**

La respuesta del huésped a la sepsis se caracteriza por las dos respuestas proinflamatorias (parte superior del panel, en rojo) y las respuestas inmunosupresores antiinflamatorios (parte inferior del panel, en azul). La dirección, extensión y la duración de estas reacciones están determinadas por dos factores del huésped (por ejemplo, las características genéticas, edad, comorbilidades, uso de medicamentos) y los factores patógenos (por ejemplo, la carga microbiana y la virulencia). Las respuestas inflamatorias son iniciadas por la interacción entre los patrones moleculares asociados a patógenos expresadas por los agentes patógenos y los receptores de reconocimiento de patrones expresados por las células huésped en la superficie celular (receptores Toll-like [ TLR ] y los receptores de lectina tipo C [ CLR ]), en el endosoma (TLRs), o en el citoplasma (receptor 1 de gen inducible de ácido retinoico [ RLRs ] y los receptores de dominio de oligomerización de nucleótidos vinculante [ NLRs ] ). La consecuencia de la inflamación exagerada es el daño colateral del tejido y de la muerte celular necrótica, que da lugar a la liberación de patrones moleculares asociados a daños, llamados moléculas de peligro, que perpetúan la inflamación al menos en parte al actuar sobre los mismos receptores de reconocimiento de patrones que se activan por patógenos.

Traducido de: Angus D, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-851

## 2. *Inmunidad innata*

Los patógenos activan las células inmunes a través de la interacción con receptores de reconocimiento de patrones: Los receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C, receptor de ácido retinoico inducible del gen 1, y los receptores de dominio de oligomerización de nucleótidos vinculante, han sido identificados, con el último grupo actuando parcialmente en los complejos de proteínas llamado inflamosomas. <sup>(9)</sup> Estos receptores reconocen estructuras que se conservan entre las especies microbianas, llamados patrones moleculares asociados a patógenos, lo que resulta en la regulación de la transcripción de genes inflamatorios y el inicio de la inmunidad innata. Los mismos receptores también detectan moléculas endógenas liberadas por las células dañadas, los llamados patrones moleculares asociados a daños o alarminas, como el grupo de proteína B 1 de alta movilidad, proteínas S100, ARN extracelular, ADN e histonas. <sup>(10)</sup> Alarminas también se liberan durante la lesión estéril, tal como un trauma, dando lugar al concepto de que la patogénesis de la falla orgánica múltiple en la sepsis no es fundamentalmente diferente a la de la enfermedad crítica no infecciosa. <sup>(10)</sup>

## 3. *Anormalidades de la coagulación*

La sepsis severa se asocia con alteraciones de la coagulación, frecuentemente coagulación intravascular diseminada <sup>(11)</sup>. El depósito excesivo de fibrina, es impulsado por la acción del factor tisular, una glicoproteína transmembrana expresada por varios tipos de células; por mecanismos anticoagulantes deteriorados, incluyendo el sistema de la proteína C y antitrombina, y por la eliminación de fibrina comprometida debido a la depresión del sistema fibrinolítico. (Figura 2) Receptores activados por proteasas (PAR) forman el vínculo molecular entre la coagulación y la inflamación. Entre los cuatro subtipos que se han identificado, PAR1, en particular, está implicada en sepsis. PAR1 ejerce efectos citoprotectores cuando son estimuladas por la proteína C activada o d bajo nivel de trombina, pero ejerce efectos perjudiciales sobre la función de barrera de células endoteliales cuando se activa por altas dosis de trombina. El efecto protector de la proteína C activada en modelos animales de la sepsis depende de su capacidad para activar PAR1 y no en sus propiedades anticoagulantes. <sup>(12)</sup>

## 4. *Mecanismos anti-inflamatorios e inmunosupresión*

El sistema inmunitario posee mecanismos humorales, celulares y neurales que atenúan los posibles efectos nocivos de la respuesta proinflamatoria. <sup>(8)</sup> Los fagocitos se pueden transformar en un fenotipo anti-inflamatorio que promueve la reparación tisular. Las células T

reguladoras y las células supresoras derivadas de la serie mieloide reducen más aún la inflamación.

Los mecanismos neurales pueden inhibir la inflamación, con liberación de noradrenalina en el bazo y secreción de acetilcolina por un subgrupo de células T CD4+ <sup>(13)</sup>. La liberación de acetilcolina tiene como objetivo a los receptores  $\alpha 7$  colinérgicos de los macrófagos y suprime la liberación de citocinas proinflamatorias<sup>(14)</sup>. Los pacientes que sobreviven a la sepsis, pero continúan dependiendo de cuidados intensivos, muestran signos de inmunosupresión, ya que hay reducción en la expresión de HLA-DR de células mieloides<sup>(15)</sup>. Frecuentemente tienen focos infecciosos persistentes a pesar del tratamiento antibiótico o sufren la reactivación de alguna infección viral latente <sup>(16,17)</sup>. Numerosos estudios comprobaron la disminución de la respuesta leucocitaria a los gérmenes o virus en pacientes con sepsis <sup>(8)</sup>. Lo que se corroboró recientemente por estudios post mortem. El aumento de la apoptosis, en especial de las células B, las células CD4+ T y las células dendríticas foliculares, participan en la inmunosupresión y la muerte asociadas a sepsis <sup>(18,19)</sup>, así como la regulación epigenética de regulación de expresión de genes también puede contribuir a la inmunosupresión asociada a la sepsis <sup>(20)</sup>.

##### 5. *Disfunción orgánica*

Aunque los mecanismos que subyacen a la insuficiencia orgánica en la sepsis no están del todo claros, la disminución de la oxigenación tisular es fundamental. (*Figura 2*). Ésta se produce en el shock séptico por varios factores: hipotensión, disminución de la deformabilidad del eritrocito y trombosis microvascular. La inflamación puede causar disfunción del endotelio vascular, acompañada por muerte celular y pérdida de la integridad de la barrera celular y origina edema subcutáneo y de las cavidades corporales. <sup>(21)</sup> Además, el daño mitocondrial causado por el estrés oxidativo altera el uso del oxígeno celular. <sup>(22)</sup> Las mitocondrias dañadas liberan alarminas al compartimiento extracelular, que pueden activar a los neutrófilos y aumentar el daño tisular. <sup>(23)</sup>

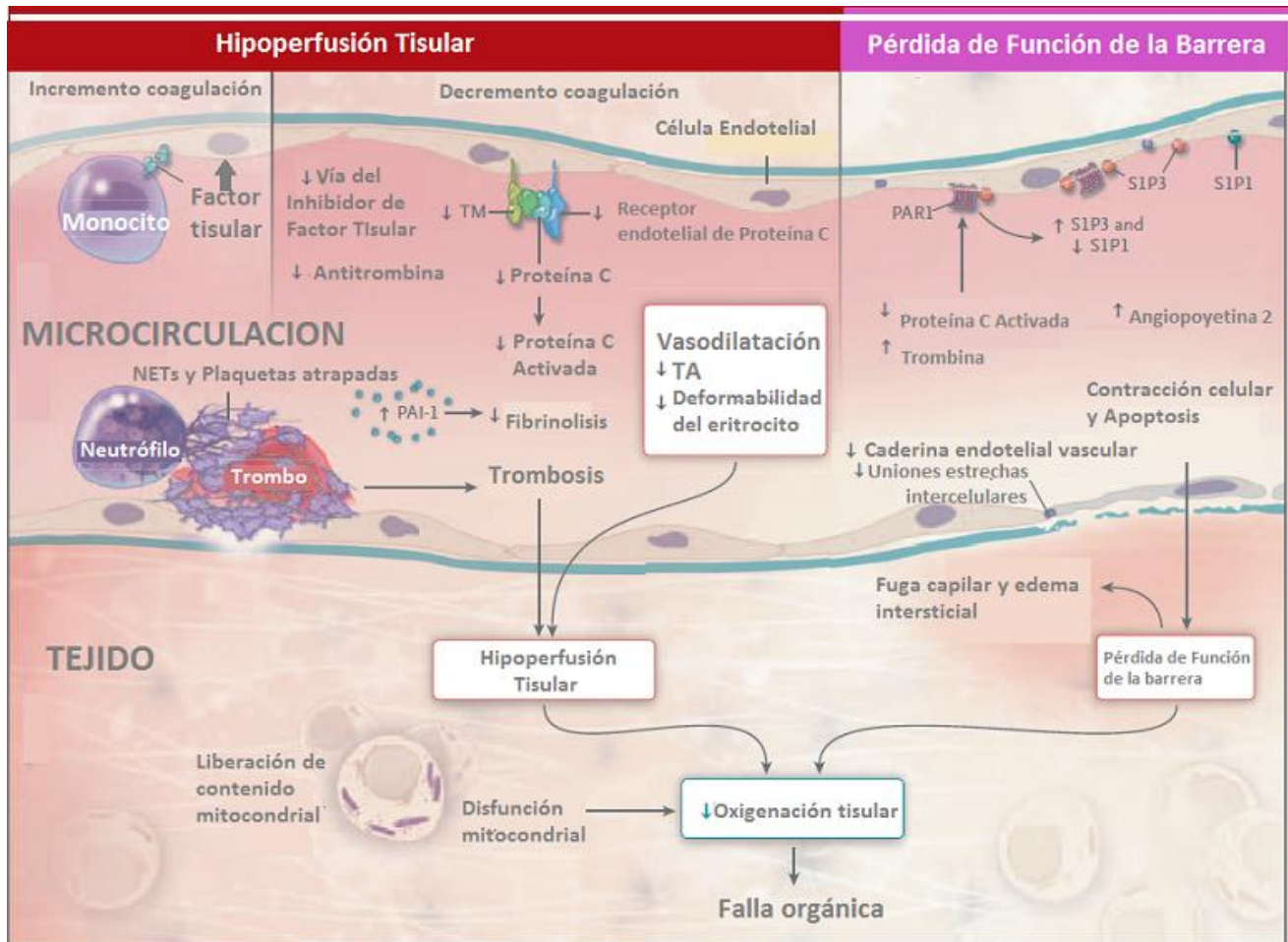


Figura 2. **El fracaso de órgano en la sepsis grave y disfunción del endotelio vascular y mitocondrial.** La sepsis se asocia con trombosis microvascular causado por la activación simultánea de la coagulación (mediada por el factor tisular) y el deterioro de los mecanismos anticoagulantes como una consecuencia de la actividad reducida de las vías de anticoagulantes endógenos (mediada por la proteína C activada, antitrombina, y el inhibidor de la vía del factor tisular), más alteración de la fibrinólisis debido al aumento de la liberación de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). La capacidad para generar la proteína C activada se deteriora al menos en parte por la reducción de expresión de dos receptores endoteliales: trombomodulina (TM) y el receptor de proteína C endotelial. La formación de trombos se facilita aún más por las trampas extracelulares de neutrófilos (TNE) liberadas por los neutrófilos muertos. La formación de trombos resulta en hipoperfusión tisular, que se ve agrava por vasodilatación, hipotensión y disminución de la deformabilidad de eritrocitos. La oxigenación tisular se deteriora aún más por la pérdida de la función de barrera del endotelio debido a una pérdida de la función del caderina vascular endotelial, alteraciones en uniones endoteliales célula-célula, altos niveles de angiopoyetina 2, y un desequilibrio entre receptor 1 de fosfato de esfingosina-1 (S1P1) y S1P3 dentro de la pared vascular, que es al menos en parte debido a la inducción preferencial de S1P3 a través de receptor activado de proteasa 1 (PAR1) como resultado de una proporción reducida de la proteína C activada en trombina. El consumo de oxígeno está alterado a nivel subcelular debido al daño en la mitocondria por el estrés oxidativo. Traducido de: Angus D, van der Poll T. *Severe Sepsis and Septic Shock*. *N Engl J Med* 2013; 369:840-851

## **Manifestaciones clínicas de sepsis, sepsis severa, choque séptico y disfunción orgánica múltiple.**

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son muy variables y dependen del lugar de la infección inicial, el microorganismo causal, las características de la disfunción orgánica aguda, el estado de salud previo del paciente y el tiempo hasta el inicio del tratamiento. <sup>(24)</sup> Tanto los signos de infección como de disfunción orgánica pueden ser sutiles y por eso los consensos internacionales más recientes proporcionan un listado de los signos de alarma de la sepsis incipiente. <sup>(25)</sup>

La disfunción orgánica aguda afecta con más frecuencia los sistemas respiratorio y cardiovascular. El compromiso respiratorio se manifiesta como síndrome de dificultad respiratoria aguda (hipoxemia con infiltrados bilaterales de origen no cardíaco) <sup>(26)</sup>. El compromiso cardiovascular se manifiesta principalmente como hipotensión o aumento del lactato en sangre. La hipotensión suele persistir tras la expansión de la volemia y es necesario administrar vasopresores, puede ocurrir disfunción miocárdica. <sup>(1)</sup>

La disfunción del sistema nervioso central se manifiesta como obnubilación o delirio. La polineuropatía y la miopatía de las enfermedades graves también son frecuentes, especialmente en pacientes con internación prolongada en la UCI. <sup>(27)</sup>

La lesión renal aguda se manifiesta como disminución de la diuresis y aumento de la creatinina sérica. <sup>(28, 29)</sup> El íleo paralítico, el aumento de la aminotransferasa, la alteración de la glucemia, la trombocitopenia y la coagulación intravascular diseminada, la disfunción suprarrenal y el síndrome del enfermo eutiroideo son frecuentes en pacientes con sepsis grave. <sup>(24)</sup>

A continuación se describen en la siguiente tabla, las variables implicadas para el diagnóstico de sepsis, dividiéndose en 5 rubros:

1. Variables generales.
2. Variables inflamatorias.
3. Variables de perfusión tisular.
4. Variables hemodinámicas.
5. Variables de disfunción organica.

**Criterios diagnósticos para: respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico.**

**TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS**

<b>Infeción, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:</b>
<b>VARIABLES GENERALES</b>
Fiebre (> 38.3 °C).
Hipotermia (temperatura base < 36°C).
Frecuencia cardíaca > 90 latidos/ minuto o más de 2 DS por encima de valor normal según la edad.
Taquipnea.
Estado mental alterado.
Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (> 20 mL/kg de peso corporal durante más de 24 horas)
Hiper glucemia ( Glucosa sérica > 140 mg/dL o 6.7 mmol/L) en ausencia de Diabetes Mellitus
<b>VARIABLES INFLAMATORIAS</b>
Leucocitosis (> 12,000/mm <sup>3</sup> )
Leucopenia (< 4,000/mm <sup>3</sup> )
Conteo de Leucocitos normal, pero > 10% formas inmaduras.
Proteína C Reactiva elevada (> 2 DS por encima de límite superior normal)
Procalcitonina elevada (> 2DS por encima de límite superior normal)
<b>VARIABLES HEMODINAMICAS</b>
Presión arterial sistólica (PAS)<90 mmHg, PAM < 70 mmHg, o decremento de la PAS 40 mmHg, en adultos; e inferior a 2 DS por debajo.
Aumento de la saturación venosa mixta de oxígeno (>70%)
Aumento del índice cardíaco (>3,5 litros/min/metro <sup>2</sup> de superficie corporal)
<b>VARIABLES DE DISFUNCION ORGANICA</b>
Hipoxemia arterial (índice presión parcial de oxígeno arterial/ fracción de oxígeno inspirado, <300).
Oliguria aguda (diuresis <0,5 ml/kg/hora o 45 ml/hora por lo menos durante 2 horas).
Aumento de la creatinina de >0,5 mg/dl (>44 µmol/litro).
Alteraciones de la coagulación (razón internacional normalizada, INR: >1,5 o tiempo de tromboplastina parcial activado, >60 segundos).
Íleo paralítico (ausencia de ruidos intestinales).
Trombocitopenia (plaquetas <100, 000/mm <sup>3</sup> ).
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4 mg/dl [68 µmol/litro]).
<b>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR:</b>
Hiperlactatemia (lactato, >1 mmol/litro)
Retardo en llenado capilar.
<b>SEPSIS SEVERA (GRAVE):</b> sepsis más disfunción orgánica. (VER TABLA 2)
<b>SHOCK SÉPTICO:</b> sepsis más hipotensión resistente a los líquidos intravenosos o Hiperlactatemia)
<i>Adaptation de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al:2001 SCCM/ESIC/ACC/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-1256.</i>

## **TABLA 2. SEPSIS GRAVE/SEVERA**

**DEFINICION DE SEPSIS GRAVE:** hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)

**Hipotensión inducida por sepsis.**

**Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio.**

**Diuresis  $\leq$  0.5 ml/kg/hora, durante más de 2 horas a pesar de una reanimación adecuada con fluidos.**

**Lesión Pulmonar Aguda con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 , cualquier foco de infección, excepto neumonía**

**Lesión Pulmonar Aguda con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 por neumonía como foco de infección.**

**Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8 $\mu$ mol/L)**

**Bilirrubina total > 2mg/dL (34.2  $\mu$ mol/L)**

**Coagulopatía (Razón Internacional Normalizada/INR) 1.5**

***Adaptation de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESIC/ACC/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-1256.***

### **Tratamiento de la sepsis**

La sepsis grave y el choque séptico son grandes problemas de asistencia sanitaria, una de cada cuatro personas muere por dichas causas y la incidencia de ambos es acuciante. <sup>(30-34)</sup> Similar al politraumatismo, el infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral, la velocidad y precisión del diagnóstico y por ende del tratamiento administrado en las horas iniciales después del desarrollo de sepsis grave tienen grandes posibilidades de influir en el resultado. <sup>(1)</sup>

Las recomendaciones iniciales de la Campaña Sobreviviendo a la sepsis, se publicaron en 2004 e incorporaron la evidencia disponible a finales de 2003. <sup>(35)</sup> La publicación de 2008 analizó la evidencia disponible a finales de 2007. <sup>(36)</sup> En tanto que para la revisión más actual, se elaboró durante el otoño de 2012.

La Guía “Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis, 2012” (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012), dio a conocer los elementos más importantes de diagnóstico y tratamiento de sepsis severa y

choque séptico, destacando en cuanto al tratamiento, dos directrices: el inicial, dentro de las primeras 6 horas de la presentación del paciente y el manejo complejo de UCI <sup>(37,38)</sup>.

Los principios del manejo inicial, son proporcionar una reanimación cardiorespiratoria y reducir las amenazas inmediatas por la infección descontrolada. La reanimación cardiorespiratoria requiere de la elección de cantidad y tipo de fluidos, monitorización hemodinámica, aporte de oxígeno, ventilación mecánica asistida. El manejo inicial de la infección dependerá de un diagnóstico probable: sitio de infección, el escenario donde se desarrolló la infección (comunidad, hospital, asilos), historia clínica y patrones de susceptibilidad microbiana; y al mismo tiempo obtener cultivos. Por lo tanto la terapia antimicrobiana debe empezarse lo antes posible, en dichas guías la combinación de antimicrobianos solo recomienda ante sepsis en paciente con neutropenia, o sepsis por especies de *Pseudomona*. La terapia anti fúngica, en pacientes con alto riesgo de candidiasis.

Se debe trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos. Después de las primeras 6 horas la atención se centra en su monitoreo y el soporte de la función orgánica, evitar complicaciones y el desescalamiento con antibióticos de amplio espectro para evitar la resistencia bacteriana, reducir los efectos tóxicos y los costos. <sup>(39)</sup>

Respecto al tratamiento complementario para paciente con sepsis, la Campaña Sobreviviendo a la sepsis, propone los siguientes puntos: la administración de derivados sanguíneos, parámetros de ventilación mecánica en Síndrome de Distress Respiratorio inducido por sepsis; sedo-relajación y analgesia, control glucémico, terapia de sustitución renal, profilaxis de trombosis venosa profunda y úlceras por stress, y nutrición, así como sus metas de control, que deben de lograrse lo más pronto posible, a más tardar dentro de las 72 horas a partir del ingreso a UCI, estas ya se encuentran ampliamente estudiadas y son recomendaciones de la misma guía<sup>(1,39)</sup>; cabe mencionar que con el conocimiento que se va adquiriendo acerca de las características biológicas subyacentes de la sepsis, se han propuesto agentes que tengan efectos pleitrópicos. Los agentes específicos se pueden dividir en aquellos diseñados para la interrupción de la cascada de citocinas y aquellos que interfieren con las alteraciones en la coagulación. <sup>(40)</sup> El único nuevo agente que inicialmente fue aprobado: Proteína C activada o Drotrecogin alfa activado, retirado del mercado por su fabricante: Eli Lilly, por diversos estudios que no mostraron beneficios: PROWESS SHOCK, PROWESS (Prospective Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis), <sup>(41, 42)</sup> ADDRESS (Administration of Drotrecogin Alfa Activated in Early Stage Severe Sepsis), RESOLVE (Resolution of Organ Failure in Pediatric Patients with Severe Sepsis) <sup>(43)</sup>. Otra estrategia que incluía el Fragmento de anticuerpo policlonal Antifactor de

Necrosis Tumoral alpha, Cyto-FAb. <sup>(44)</sup> Inmunoglobulina intravenosa, a pesar de estar asociada a beneficios potenciales, la duda permanece, tanto que dentro de la Guía Sobreviviendo a la sepsis, se considera no utilizarlas (grado 2B). <sup>(45)</sup>

Frente a estos resultados tan decepcionantes, los glucocorticoides han recibido la mayor parte de la atención, por sus efectos inmunomoduladores, y respecto a este efecto, se ha tratado de mejorar las opciones terapéuticas, realizándose un gran número de estudios observacionales que sugieren que el uso de estatinas reducen la incidencia y/o mejora el pronóstico de la sepsis, sin formar parte hasta la actualidad como parte del tratamiento en paciente con sepsis. <sup>(46)</sup>

Debido a que la respuesta inflamatoria en sepsis es compleja, se han realizado durante las dos últimas décadas esfuerzos para bloquear las vías de activación de la sepsis, desde impedir la detonación de endotoxinas, la actividad de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina1, y otros, es entonces que dentro de este panorama las estatinas surgen como terapia alternativa por su actividad antihiperlipidémica, y efectos inmunomoduladores, antioxidativos y anticoagulantes, e incluso, una importante actividad antibacteriana, por efecto de clase.

### III. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Las estatinas son una clase de medicamentos hipolipemiantes que inhiben a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). <sup>(47)</sup> 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. <sup>(48-53)</sup> Las acciones antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas o antiproliferativas, entre otras, se traducirían en una reducción de la morbimortalidad en diferentes escenarios clínicos cardiovasculares y no cardiovasculares, no justificables únicamente por la reducción de lipoproteínas de alta densidad (cLDL) <sup>(54)</sup>

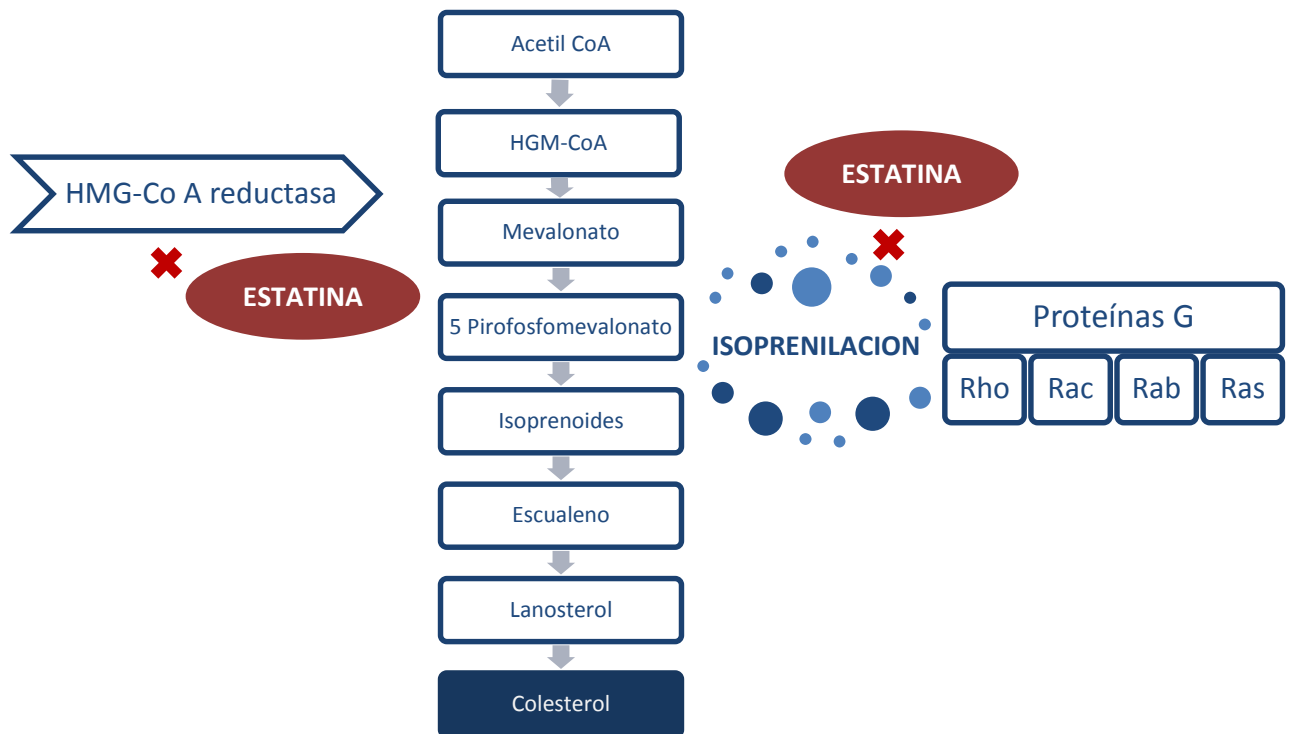
Más allá de sus efectos lipídicos, las estatinas, poseen efectos pleiotrópicos, término acuñado en 1910, que derivan de griego pleiotrop (plei: más números, y trop: cambio), que significa que afecta a más de una característica. <sup>(54)</sup> (Tabla 3)

**TABLA 3. EFECTOS PLEITROPICOS DE ESTATINAS**

<b>A. EN CULTIVOS CELULARES</b>	<b>C. MODELOS ANIMALES</b>
Reducen adhesión de monocitos a células endoteliales. <sup>(55)</sup>	Reducción en niveles de IL-4 e IL-5, en lavado bronquioalveolar. <sup>(67)</sup>
Reducen PMA inducción de NF-κB <sup>(55)</sup>	Induce secreción de citocinas T <sub>H</sub> 2 IL-4, IL-5, IL-10 y TGF-β , promoción de diferenciación de T <sub>H</sub> O a T <sub>H</sub> 2, en modelos experimentales de encefalitis autoinmune. <sup>(68)</sup>
Reduce adhesión de CD14 <sup>+</sup> a células endoteliales, después de estimular MCP-1. <sup>(56)</sup>	Reduce daño renal por isquemia-reperfusión, niveles de Creatinina, NTA y mejora TFG. <sup>(69)</sup>
Reduce IFN-γ inducido por la expresión de MHC-II <sup>(57)</sup>	Mejoría de supervivencia al día 7 de 23.7% a 73.3 %, en ratones pretratados con estatinas después de inyección de Lipopolisacáridos <sup>(70)</sup>
Reduce la proliferación de Linfocito T y liberación de IL-2 en células endoteliales humanas tratadas con IFN-γ y atorvastatina. <sup>(57)</sup>	Bloqueo selectivo de LFA-1 mediado por adhesión y coestimulación de linfocitos. <sup>(71)</sup>
Reduce expresión de CD-83, CD 40, CD 86, CCR7, HLA-DR en células dendríticas derivadas de monocitos incubadas con estatinas y expuestas a TNF-α o IL-1β <sup>(58)</sup>	Reduce la concentración de IL-1,IL-6 y IFN-α, y p-selectina en sangre y lavado bronquioalveolar. <sup>(72)</sup>
Reduce expresión de IFN-γ inducido por CD40 en cultivos de células vasculares humanas <sup>(59)</sup>	Reduce la lesión pulmonar aguda inducida por daño intestinal por isquemia-reperfusión. <sup>(72)</sup>
Reduce activación y niveles de IL-6, IL-8, y MCP-1, en células vasculares, por CD40L recombinante humano. <sup>(59)</sup>	Reducción en IL-6, TLR-4, CCL12, 19 y 22 e incremento de IL-16, en modelo murino pretratado 24 horas, con altas dosis de estatinas al momento de introducción de LPS, atenuando fuga vascular pulmonar <sup>(73)</sup>
Reduce huCRP en hepatocitos humanos incubados expuestos a PPARα <sup>(60)</sup>	<b>D. ESTUDIOS EN HUMANOS</b>
Incremento de IL-8, MCP-1, TNF-α e IL-1β, en cultivos de monocitos de modelos murinos y expuestos a complejos inmunes <sup>(61)</sup>	Reducción en PCR alta sensibilidad (-15%) 48 horas después de inicio de estatinas <sup>(74)</sup>
Inhibe la inducción de iNOS, TNF-α, IL-1βe IL-6 en astrocitos, microglia y macrófagos estimulados con LPS o citocinas. <sup>(62)</sup>	Reducción en PCR 34 % más con estatina a la semana 16, en paciente con Angina inestable o Infarto no Q. <sup>(75)</sup>
Efecto antimicrobiano directo. <sup>(63)</sup>	Reducción en PCR a las 4 semanas (47% atorvastatina, 25% placebo, p=0.03) en pacientes con angina inestable y estable. <sup>(76)</sup>
<b>B. EN VENAS SAFENAS HUMANAS AISLADAS</b>	Reducción en PCR altamente sensible con estatina a baja dosis (10 mgs) de 15% y con altas dosis (80 mgs) de 47% en paciente con DM tipo 2, e incremento de PCR altamente sensible de 6.6% en grupo placebo. <sup>(77)</sup>
Atorvastatina inhibió el incremento en la liberación de IL-8, MPC-1 de venas safenas humanas tratadas con bajos niveles de endotoxina. <sup>(64)</sup>	Reducción en PCR (-36.4% vs 5.2%; atorvastatina vs pravastatina) en paciente con enfermedad coronaria a 18 meses. <sup>(78)</sup>
Reduce la expresión de MCP-1 y actividad de NF-κB inducida por TNF-α en cultivo de musculo liso vascular. <sup>(57)</sup>	Incremento en vasodilatación dependiente de endotelio 24 horas posteriores a inicio de estatinas <sup>(79)</sup>
<b>C. MODELOS ANIMALES</b>	Mejora de vasodilatación mediada por flujo <sup>(79,80)</sup>
Redujo la isquemia-reperfusión inducida por adhesión leucocitaria a través de la inhibición de función linfocito antígeno1 y no por actividad de la HMG-CoA reductasa. <sup>(65)</sup>	Mejoría de supervivencia en pacientes PO trasplante de pulmón y reducción en incidencia de rechazo, bronquiolitis obliterativa, infección y neoplasia. <sup>(81)</sup>
Reducción en huCRP en ratones expuestos a IL-1β <sup>(60)</sup>	Inducción de apoptosis de fibroblastos pulmonares humanos al bloquear al ácido mevalónico exógeno <sup>(82)</sup>
Reducción en rodamiento leucocitario, adherencia y migración inducido por exotoxinas, después de administración de α-Toxina de S. aureus en ratones pretratados con estatinas (18 horas). <sup>(66)</sup>	Disminución en la mortalidad por infección en estudio prospectivo a 3 años, (11,490 paciente, con enfermedad aterosclerótica, 5698 con uso previo de estatina, 0.9% vs 4.1%, p<0.001) <sup>(83)</sup>

Las estatinas al inhibir a la HMG-CoA reductasa, interfiere en la formación de isoprenoides (Isopentilpírofosfato; 3,3 dimetilpírofosfato, Geranilpírofosfato, Farnesilpírofosfato) a partir del mevalonato, y la isoprenilación de proteínas G (Rho, Rac, Rab y Ras) se reducen. La prenilación de estas moléculas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y que pueden ejercer su mecanismo de acción: migración, diferenciación y proliferación celular. <sup>(84,85)</sup> (Figura 3)

**Figura 3. Mecanismo de acción de Estatinas.**



El farnesilpírofosfato y el geranilgeranilpírofosfato, 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  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), el que al translocar 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 post transcripcionales, con balance enzimático secuencial por la 3 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 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.<sup>(86)</sup>

La mayoría de estos efectos inmunomoduladores pueden ser revertidos por la suplementación de mevalonato, apoyando la conclusión que la inhibición de la HMG-CoA es la principal vía de inmunomodulación donde actúan las estatinas.<sup>(87-88)</sup> Sin embargo no todos los efectos anti inflamatorios mediados por HMG-Co A han sido reportados, por ejemplo, la unión directa a la integrina LFA leucocitaria (conocida como D11a/CD18) e interfieren con su ligando principal ICAM-1 (Molécula de Adhesión Intercelular-1).<sup>(89)</sup>

Las estatinas afectan la producción de múltiples citocinas, incluyendo IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PCR y MCP-1.<sup>(48-53)</sup> Alteran la unión de neutrófilos a endotelio, por interferencia en la adhesión y mediante la regulación negativa de la expresión en la superficie de P-selectina, CD11b y CD-18.<sup>(66,90-92)</sup>

#### **I. Efectos de estatinas en sepsis:**

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

##### **a) Inflamación:**

- Disminuyen significativamente la adhesión, rolamiento y transmigración de los leucocitos en la microcirculación, tanto por la presencia de lipopolisacáridos y  $\alpha$  toxina de *Staphylococcus aureus*.<sup>(66)</sup>
- Inhiben la expresión de las moléculas de adhesión P-selectina, CD18 y C11b y por inhibición de LFA-1 .<sup>(52, 89-90)</sup>
- Atenúan la expresión de los receptores semejantes a Toll 2 y 4 en la superficie de monocitos estimulados con lipopolisacáridos, por lo que disminuyeron niveles circulantes de FNT- $\alpha$ (Factor de Necrosis Tumoral alfa) y MCP-1 (Proteína Quimioatrayante de monocitos-1, CCL2) .<sup>(91-92)</sup>

- Disminuye la síntesis de IL-6, IL-8, FNT- $\alpha$  y de PCR (Proteína C Reactiva) por hepatocitos estimulados con IL-6. <sup>(86)</sup>
- Incrementa el número de receptores de lipoproteínas de baja densidad, lo que promueve la internalización de lipopolisacáridos unido a lipoproteínas, reduciendo concentraciones de lipopolisacáridos y la activación del NF  $\kappa$ B. <sup>(86)</sup>
- Tiene efecto antioxidante relacionado con la inhibición de radicales superóxido por los monocitos y la inactivación del NADH (Nicotinamin-Adenin-Dinucleótico- Fosfato).<sup>(93)</sup>

**b) Coagulación:** Disminuyen la acción procoagulante en sepsis debido a que:

- Inhiben la agregación plaquetaria.
- mantenimiento del equilibrio entre factores hemostáticos, protrombóticos y fibrinolíticos.
- Acción antitrombótica: Reducen la conversión de protrombina a trombina y factores procoagulantes (fibrinógeno), disminuyen expresión del Factor Tisular.
- Acción profibrinolítica: disminuye concentraciones plasmáticas de PAI-1(Factor inhibidor de plasminógeno tisular-1) <sup>(94-96)</sup>

**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 NF- $\kappa$ B
- Incrementan el número de células endoteliales progenitoras.

Las alteraciones en la circulación microvascular y, particularmente la disfunción de las células endoteliales, desempeñan un elemento relevante en la patogénesis de la sepsis. Conforme se desarrolla la sepsis, las células endoteliales se activan y participan en el proceso inflamatorio, generando numerosos mediadores de la inflamación, así como regulando a la alza la expresión de moléculas de adhesión. <sup>(97,98)</sup> En las células endoteliales, las moléculas de adhesión se activan tanto para la interacción de los leucocitos, como también activan las cascadas de señalización necesarias para la trasmigración exitosa de leucocitos. La evidencia disponible sugiere que las estatinas inhiben dicho proceso. <sup>(99)</sup>

La menor activación de factores de transcripción pro-inflamatorios en las células endoteliales constituye un mecanismo fundamental, a través del cual las estatinas ejercen sus acciones inmunomoduladoras. Lo anterior, al parecer se debe a disminución en los niveles del

NF- $\kappa$ B. Así, las estatinas bloquean la acción de diversas citoquinas, incluyendo el FNT- $\alpha$  sobre las células endoteliales. <sup>(86)</sup>

Los efectos que ejercen las estatinas sobre el endotelio vascular se vinculan estrechamente con su capacidad para regular a la alza la actividad de la óxido-nítrico sintetasa y aumentar la producción de óxido nítrico. <sup>(52,53,84)</sup>

Desde el punto de vista fisiológico, la óxido nítrico sintetasa endotelial se activa por la proteincinasa para producir óxido nítrico que controla la actividad vasomotora. Se considera que la sepsis causa disminución en la función de la óxido nítrico sintetasa endotelial y genera mayor expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible, con lo que contribuye al desarrollo de hipotensión arterial, así como a la resistencia de agentes vasopresores. <sup>(52,53)</sup>

Las estatinas incrementan la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial al inducir su fosforilación mediante proteincinasa, con lo que regula su expresión a la alza. Esta acción representa un efecto anti-inflamatorio local a nivel de la célula endotelial, en virtud que el óxido nítrico previene la quimiotaxis de leucocitos y reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial con la subsecuente atenuación de la migración leucocitaria. <sup>(100,101)</sup>

La activación de la proteincinasa mediante el efecto de las estatinas se considera sumamente importante, en virtud que conduce a disminución en la apoptosis de las células endoteliales. En algunos estudios se indica que las estatinas incrementan la cantidad de células progenitoras endoteliales circulantes. De hecho, se refiere que estos agentes inducen angiogénesis al promover la proliferación, migración y supervivencia de dichas células. <sup>(86)</sup>

## **Estudios realizados**

Múltiples revisiones sistemáticas han concluido que las estatinas poseen un rol importante al mejorar el pronóstico en pacientes con sepsis, siendo esta evidencia proveniente de estudios retrospectivos y observacionales prospectivos. <sup>(102-103)</sup>

El primer estudio del efecto de estatinas, de tipo prospectivo y observacional, por Almong et al, publicado en 2004, evaluó una cohorte conformada por 361 pacientes que de manera consecutiva fueron hospitalizados con diagnóstico de infección bacteriana aguda. Se dividieron en 2 grupos: los que tomaban estatinas hasta un mes previo a hospitalización y los que al momento de admisión se encontraban sin medicación con estatinas. La severidad en ambos grupos fue similar. 82 pacientes (22.7%) eran tratados con estatinas. 19% desarrollaron sepsis grave, correspondiendo a los pacientes que refirieron no utilizar estatinas antes de su ingreso hospitalario, en comparación con 2.4% de pacientes que fueron hospitalizados y utilizaban

estatinas de manera previa a su ingreso ( $p < 0.001$ )<sup>(104)</sup> Los mismos autores condujeron un estudio prospectivo observacional para evaluar la mortalidad relacionada a proceso infeccioso 30 días posteriores a admisión hospitalaria, en total 11,362 pacientes con aterosclerosis, 50% de los enfermos recibía tratamiento con estatinas previamente al ingreso, con menor mortalidad en grupo con estatinas (0.9 % vs 4.1 %) con riesgo relativo de 0.22 (95% IC 0.17-0.28).<sup>(87)</sup>

Kruger et al, condujo el primer estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que evaluaba continuar el uso de estatinas en pacientes admitidos al hospital con sepsis y uso previo de estatinas. Se incluyeron 150 pacientes: 75 para grupo con Atorvastatina 20 mgs, y 75 pacientes grupo placebo. Se concluyó que no existe un rol potencial benéfico en continuar la prescripción de estatinas, sin embargo el cese de la terapia con estatinas no se asoció a empeoramiento de disfunción orgánica.<sup>(105)</sup>

Durante ese mismo año (2011) se desarrolló ASEPSIS (Atorvastatin for preventing the progression of sepsis to severe sepsis), estudio aleatorizado unicéntrico fase II de 100 pacientes, la mayoría con neumonía, se demostró reducción significativa en progresión de sepsis a sepsis severa, (4% grupo atorvastatina, 40mg de novo vs. 24% grupo placebo,  $p=0.007$ ). No hubo diferencia en la mortalidad a los 28 días y 1 año entre ambos grupos.<sup>(106)</sup>

Posteriormente, Kruger et al, diseñaron primer estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico de 250 pacientes (123 estatinas/127 placebo), admitidos a UCI; evaluó el efecto clínico y biológico de Atorvastatina (20 mgs cada 24 horas) en pacientes con sepsis severa. 77 pacientes (30.8%) eran usuarios previos de estatinas (37 aleatorizados para tratamiento, 40 placebo). El objetivo primario era las concentraciones de IL-6, no hubo diferencia entre grupo atorvastatina vs placebo ( $p=0.76$ ), pero los usuarios de estatinas previos al inicio de estudio, tuvieron niveles IL-6 más bajos (129 [87-191] vs 244 [187-317] pg/ml;  $p:0.01$ ). El promedio de Score APACHE II y SOFA fue similar. Si bien no hubo diferencia estadística significativa en mortalidad a los 90 días (11% vs 28%,  $p = 0.06$ ) y días de estancia entre ambos grupos, la mortalidad al día 28 fue menor para el grupo con estatinas (5% vs 28%,  $P=0.01$ )<sup>(107)</sup>

De igual manera, se han realizado estudios prospectivos, aleatorizados, con otras estatinas: Rosuvastatina 40 mgs el primer día, seguido de 20 mgs cada 24 horas, desarrollado por Papanazian et al, ( $n=745$ : 379 rosuvastatina/366 placebo), el cual fue detenido por futilidad, observándose una mortalidad al día 60 de 28.5 % en grupo con Rosuvastatina, vs 24.9% en grupo placebo.<sup>(108)</sup> Recientemente, Mc Auley et al, se encuentran realizando un estudio multicéntrico, Fase III: Statins for Acute Injured Lungs from Sepsis (SAILS). (Identificación en

ClinicalTrials.gov:NCT00979121), en el cual se evalúa la eficacia y seguridad de administración oral de Rosuvastatina 20 mgs en pacientes con sepsis asociada a Lesión pulmonar Aguda/Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (ALI/ARDS).<sup>(109)</sup>

### **Estudios en México**

En nuestro país, por su correlación y análisis para la relevancia de nuestro proyecto, solamente se encontraron 2 ensayos clínicos realizados: estudio de tipo retrospectivo, observacional, comparativo, transversal, de casos y controles, de enero 2003 a agosto 2005, con muestra de 150 sujetos (93 hombres, 57 mujeres). Grupo de casos: 25; grupo control: 125. 44% de pacientes que no utilizaban estatinas desarrollaron sepsis severa vs 16 % del grupo con uso previo de estatinas ( $p=0.01$ ). La mortalidad asociada a sepsis, en el grupo con uso previo de estatinas fue de 8% versus 16%, grupo sin estatinas ( $p=0.02$ ).<sup>(110)</sup>

Mientras que en otro estudio de tipo prospectivo, longitudinal, experimental, placebo controlado, con 40 pacientes durante 5 meses, se demostró que simvastatina 80 mgs durante 14 días, tuvo efectos antiinflamatorios (VSG, PCR, AT III, redujo días de ventilación mecánica y estancia en UCI, aunque sin diferencia estadística en cuanto a mortalidad).<sup>(111)</sup>

### **Elección de la dosis de atorvastatina**

Por su capacidad reductora del cLDL plasmático, las estatinas se pueden clasificar en tres grupos según su potencia o intensidad hipolipemiente: baja, moderada o alta. Baja potencia es una reducción  $< 30\%$ ; moderada, entre el 30 y el 50%, y alta intensidad cuando se logra, en promedio, una disminución de cLDL  $> 50\%$ . En este último grupo, según la reciente guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), se incluirían la rosuvastatina en dosis diaria de 20 mg y la atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg.<sup>(112)</sup>

Dentro de los estudios con mayor trascendencia para evidenciar la eficacia de estatinas de alta potencia en la prevención cardiovascular, se encuentra el MIRACL, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering<sup>(113)</sup>, publicado en 2001, la dosis de atorvastatina de 80 mg frente a placebo demostró una reducción significativa de episodios isquémicos en las primeras 16 semanas cuando se iniciaba precozmente el tratamiento hipolipemiente, entre 24 y 96 horas tras un síndrome coronario agudo (SCA), independientemente de las cifras de cLDL. También en pacientes con SCA se llevó a cabo el estudio PROVE-IT<sup>(114)</sup>, que comparó 40 mg de pravastatina frente a 80 mg de atorvastatina, se demostró la superioridad de atorvastatina en el objetivo primario, con un reducción del riesgo relativo del 16%. Se obtuvieron resultados similares en más de 10.000 pacientes con

enfermedad coronaria estable incluidos en el estudio TNT<sup>(115)</sup>, en los que una dosis alta (80 mg) de atorvastatina comparada con dosis baja (10 mg), tras un seguimiento de 4,9 años, con una diferencia en el cLDL de 101 a 77 mg, consiguió una reducción de riesgo absoluta del 2,2% y relativa del 22% en el objetivo primario: muerte por enfermedad coronaria, infarto no mortal, resucitación tras parada cardíaca e ictus, mortal o no.

En el estudio “Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, trombogénesis y la función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo”, se muestra que los pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo y cifras lipídicas superiores a las recomendadas presentan un estado inflamatorio, con aumento de la trombogénesis y disfunción fibrinolítica, a pesar del tratamiento con 40 mg/día de atorvastatina. Los pacientes mostraban un perfil lipídico superior al recomendado al inicio del estudio, a pesar del tratamiento con 40 mg de atorvastatina. Tras el aumento de la dosis a 80 mg/día, se observó una mejoría significativa, tanto del perfil lipídico como de los estados inflamatorio, hipercoagulante e hipofibrinolítico. Así, se ha demostrado una reducción significativa de las cifras de PCR. Se observó una reducción significativa de las cifras de F<sub>1+2</sub> (polipéptido derivado de la protrombina durante su conversión a trombina, por lo que refleja la etapa final del proceso de formación de trombina y es un marcador sensible de activación de este sistema y, por tanto, de formación del trombo), tras incrementar el tratamiento hasta las dosis máximas de estatinas. El sistema fibrinolítico desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la trombosis intravascular. El análisis de t-PA antigénico determina el t-PA funcionalmente activo y los complejos t-PA unido a PAI-1. El lento aclaramiento de estos complejos condiciona que, en situaciones de disfunción fibrinolítica, se observe una elevación del t-PA antigénico. Por otra parte, dado que las células endoteliales liberan tanto t-PA como PAI-1, podrían ser consideradas incluso como marcadores de lesión endotelial. En diferentes estudios se sugiere que las estatinas producen una mejoría de la función fibrinolítica; sin embargo, en todos ellos la dosis utilizada suele ser baja o media (sólo en ocasiones se llega a utilizar 40 mg/día). Se observó también que dosis de 80 mg/día de atorvastatina reduce las cifras de PAI-1 y t-PA antigénicos, lo que se traduce en una mejoría de la fibrinólisis.<sup>(116)</sup>

La otra estatina considerada de alta intensidad: rosuvastatina, también se ha estudiado en diferentes poblaciones y contextos clínicos comparándose en el LUNAR11, la eficacia de la rosuvastatina en dos dosis: 40 y 20 mg, frente a 80 mg de atorvastatina, y se inició el tratamiento en las primeras 48 horas tras un SCA. Al cabo de 12 semanas, la dosis de rosuvastatina 40 mg fue más eficaz que la de atorvastatina 80 mg en la reducción del cLDL (el 46,8 frente al 42,7%; p = 0,02) y en el aumento del cHDL (el 11,9 frente al 5,6%; p < 0,001), y la

dosis de 20 mg de rosuvastatina mostró una reducción de cLDL equivalente (42%) y mayor aumento de cHDL (el 9,7%;  $p < 0,01$ ) comparado con atorvastatina 80 mg.<sup>(117)</sup> Nissen et al publicaron el estudio REVERSAL, en el que una dosis de 80 mg de atorvastatina, comparada con 40 mg de pravastatina, redujo la progresión de las placas de ateroma.<sup>(118)</sup> El estudio SATURN, mediante ultrasonografía intravascular, mostró una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria tras 2 años de tratamiento con atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg. En la mayoría de los pacientes, ambos fármacos indujeron regresión similar en el porcentaje del volumen de ateroma (PAV) ( $p = 0,07$ ): el 63,2% con atorvastatina y el 68,5% con rosuvastatina, y significativamente mayor con rosuvastatina (el 71,3 frente al 64,7%;  $p = 0,02$ ) en el volumen total de ateroma.<sup>(119)</sup>

Entre los efectos adversos, la miopatía ocurre con todas las estatinas, si bien es dosis dependiente, no existe una evidencia sólida que sugiera que una estatina es mejor que otra en términos poblacionales. 3 ensayos clínicos, compararon dosis altas de atorvastatina (80 mgs) con ésta u otra estatina a dosis inferiores. En el IDEAL<sup>(120)</sup> (atorvastatina 80 mgs vs simvastatina 20 mgs) se observó un incremento de enzimas hepáticas, igualmente TNT: Treating to New Targets, se comparaban dosis de atorvastatina 80 mgs vs 10 mgs)<sup>(121)</sup>, en el PROVE IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Trial(atorvastatina 80 mgs vs pravastatina 40 mgs) se encuentra el incremento de enzimas hepáticas. Por lo que se sugiere una monitorización continua de enzimas hepáticas, aunque la incidencia es mínima, esto es de 0.5 a 2 % y es dosis dependiente.<sup>(122)</sup>

Para los ajustes de acuerdo a la filtración glomerular, las dosis establecidas de atorvastatina, para cualquier filtrado glomerular son de 10 a 80 mg al día, siendo modificadas solamente en pacientes con trasplante renal, se ha documentado mayor riesgo de miopatía en pacientes con función renal reducida.<sup>(123)</sup> Por esta razón, la ACC/AHA/NHLBI (American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) propone que al inicio de uso de estatinas se realicen niveles séricos de CPK, y en caso de un incremento por arriba de 10 veces su límite superior normal, y sintomatología típica: mialgias, calambres nocturnos, sensibilidad muscular, suspenderla.<sup>(124)</sup>

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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 citocinas, principalmente interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral, al igual que PCR, quimiocinas y moléculas de adhesión. Las estatinas son efectivas y seguras para reducir significativamente la respuesta inflamatoria sistémica asociada con síndromes coronarios agudos y cirugía de revascularización coronaria. En el transcurso de la última década se ha demostrado que las estatinas ejercen también diversos efectos inmunomoduladores, anti-inflamatorios, anti-trombóticos y anti-oxidantes, a los que se identifican como “efectos pleiotrópicos”. Se refiere que estos efectos son independientes a su acción hipolipemiente y, al parecer, se encuentran mediados por la disrupción en la síntesis de ciertos derivados “isoprenoides” del ácido mevalónico con la subsecuente geranilación de proteínas de membrana. Al respecto, se postula que los efectos benéficos por el uso de estatinas durante la sepsis pudieran verificarse a través de algunas acciones que ejercen sobre la señalización celular, junto con modificaciones subsecuentes a nivel transcripcional, inducción de la heme oxigenasa, modificación directa sobre la interacción entre leucocitos y células endoteliales, así como también a través de generar menor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II).

En gran parte de estudios clínicos la mayoría observacionales, se ha demostrado el impacto clínico, bioquímico, reducción estancia intrahospitalaria y mortalidad con el uso de estatinas.

Por lo anterior, se planteó el problema de investigación:

¿Es atorvastatina un modulador de la respuesta inflamatoria capaz de modificar el pronóstico de sobrevida en pacientes con sepsis severa?

## V. JUSTIFICACION

La sepsis es una entidad clínica frecuente, costosa y con evolución clínica desfavorable. A pesar de los importantes avances en el conocimiento fisiopatológico de la sepsis y el desarrollo de protocolos recomendados internacionalmente para el manejo, si bien han reducido la mortalidad, aun ocasiona hasta 500,000 muertes al año. De manera reciente y de acuerdo con la fisiopatología y las bases moleculares de la sepsis, las estatinas se proponen como una nueva opción terapéutica por sus funciones pleitrópicas sobre inflamación, coagulación, endotelio, 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.

Los estudios clínicos de prevención primaria (prevención de infección en pacientes con uso ya establecido de estatinas), son básicamente de tipo retrospectivo y de cohorte observacional prospectivo, lo que hace que las recomendaciones que se puedan generar de estos estudios sean pobres para la medicina basada en evidencias. Cabe hacer mención que la mayoría de estos estudios arrojaron resultados positivos, en cuanto a la disminución del riesgo de infección y de mortalidad en pacientes que usaron estatinas. Sin embargo como ya se comentó el tipo de estudio, el grado de heterogeneidad que incluye; el tipo de estatina usada, la dosis, la duración, el tipo de infección y población estudiada ofrecen evidencia pobre en comparación a los estudios prospectivos adecuadamente aleatorizados. Dentro de los estudios de prevención secundaria (continuar o iniciar estatina al momento de diagnosticar un proceso infeccioso para prevenir la progresión a sepsis), se encontró que los pacientes con infección que recibieron estatinas, tuvieron niveles menores de TNF- $\alpha$  y IL-6 en comparación con aquellos sin estatina.

Los estudios de meta-análisis muestran una gran heterogeneidad, y la mayoría de ellos están basados en los estudios retrospectivos y de cohorte prospectiva, por lo que concluyen que la evidencia es insuficiente y sugieren estudios prospectivos adecuadamente aleatorizados.

Por esta razón decidimos realizar este estudio, el primero en población para comprobar el efecto pleitrópico de Atorvastatina a dosis de 80 mgs, sobre variables de respuesta inflamatoria y mejoría de escala pronostica APACHE II, justifica adicionalmente la realización de este trabajo en virtud de que el efecto benéfico de las estatinas se reflejaría en mayor sobrevida de

los pacientes, días de estancia intrahospitalaria, y finalmente impactaría disminuyendo el costo global que se invierte en la atención hospitalaria.

## VI. MATERIAL Y METODOS

Estudio cuasi-experimental, longitudinal, descriptivo, prospectivo, comparativo y aleatorizado simple. Una vez aprobado el protocolo y registrado ante la Subdirección de Enseñanza del Hospital Universitario de Puebla.

Se seleccionaron a los pacientes, hombres y mujeres, entre 18 y 70 años de edad, con diagnóstico de sepsis severa, de acuerdo a los criterios para el diagnóstico de sepsis severa de la Guía Internacional para el manejo de sepsis severa y choque séptico: Surviving Sepsis Campaign, que ingresaron a piso de medicina interna o Unidad de Cuidados Intensivos, durante el período comprendido entre el 1ro de abril de 2014 al 30 de septiembre de 2014.

Después de contar con la autorización mediante la firma del consentimiento informado, de acuerdo con lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y los principios básicos de la declaración Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1975 y de ser catalogada como una investigación con riesgo mínimo.

Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento, enfermedad hepática activa (con Insuficiencia hepática Child Pugh A, B y C), independientemente de su tiempo de diagnóstico, o elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas séricas que excedan tres veces el límite superior de lo normal, pacientes con filtración glomerular menor o igual a  $49 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , mujeres embarazadas, antecedente personal o heredofamiliar de enfermedades musculares hereditarias, antecedente de toxicidad muscular por una estatina o fibrato, diagnóstico de neoplasia con metástasis a distancia, pacientes moribundos, con pronóstico de sobrevivida menor a 24 horas.

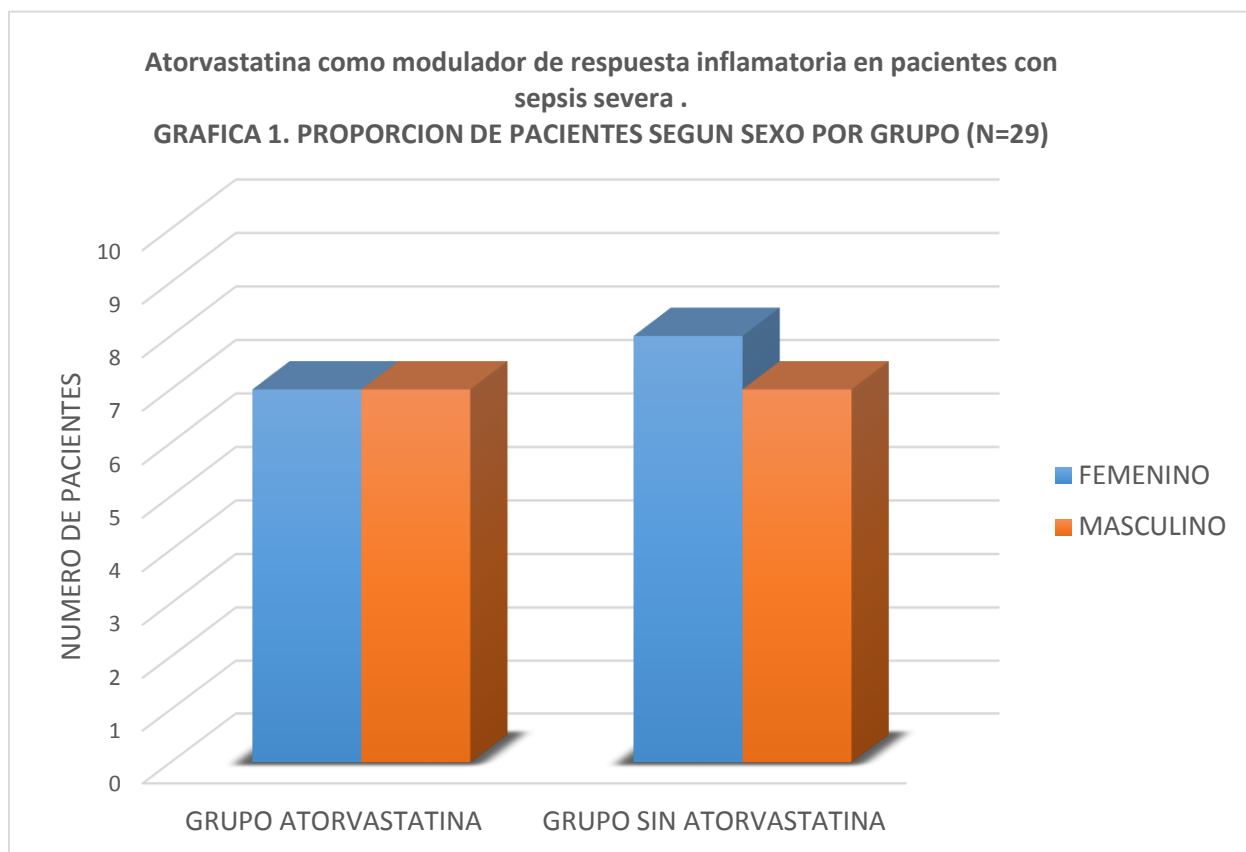
Mediante aleatorización simple se dividieron en 2 grupos, en el grupo I, con intervención al manejo estandarizado por las Guías de Surviving Sepsis Campaign, se agregó la administración de Atorvastatina 80 mgs cada 24 horas, ya sea por vía oral, sonda nasogástrica, orogástrica o de gastrostomía, y el grupo II se continuo manejo tradicional. Se realizaron determinaciones de la Escala APACHE II, mediante la aplicación médica on line; determinándose el porcentaje de mortalidad, así como la determinación de variables inflamatorias, niveles de AST,ALT, CPK y creatinina, al día 0, al día 3 y al día 7, observándose la evolución clínica hasta el día 30 posterior al inicio de atorvastatina. Y se registraba si un paciente había fallecido, permanecía hospitalizado o había sido egresado por mejoría.

Las determinaciones de las variables inflamatorias: PCR se determinaron por aglutinación con BN proSpecsystem, Siemens, Germany), leucocitos por método de Perox y reacción de Bosogloburidad por espectrofotometría con Advia 120 Hematology System, Siemens, Germany, determinación de ALT, AST y Creatinina por espectrofotometría con dimensión X Panel plus, Siemens centrifuga C-600, Germany.

Se realizó estadística descriptiva, mediante la estimación de medidas de resumen como porcentajes, promedios, y la comparación de ambos. Se consideró como nivel de significancia a un valor de "p" menor de 0.05.

## VII. RESULTADOS

Se enrolaron un total de 30 pacientes, de 1ro de abril de 2014 a 30 de septiembre de 2015. Completaron el estudio 29 pacientes, un paciente salió del estudio, pues solicito alta voluntaria antes de completarlo. Se asignaron mediante aleatorización simple, 14 pacientes al grupo de estudio (grupo I, que recibió manejo convencional más atorvastatina), y 15 al grupo II (manejo convencional, sin atorvastatina). La proporción respecto al sexo fue semejante en ambos grupos, como se observa en la Grafica 1.



Fuente: Cédula de recolección de Datos. Anexo 2. Protocolo.

Respecto a la edad, se obtuvo un promedio para el grupo con atorvastatina de  $60.85 \pm 10.86$ , y grupo sin atorvastatina de  $60.93 \pm 11.13$  años de edad. Este dato y el resto de las características basales de ambos grupos se muestran en el Cuadro 1.

Es de notar que la puntuación APACHE II y las variables de respuesta inflamatoria son similares en ambos grupos. Solo la Proteína C Reactiva alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (1.02 mg/dL en el grupo de atorvastatina, vs 2.3 mg/dL grupo sin intervención,  $p=0.015$ ). Respecto a variables no inflamatorias, solo hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de Creatinina (2.15 mg/dL vs 2.09, para grupo con intervención y sin atorvastatina, respectivamente,  $p=0.029$ ).

**CUADRO 1. CARACTERISTICAS BASALES DEL ESTUDIO**

	<b>GRUPO I (ATORVASTATINA)</b>	<b>GRUPO II (SIN ATORVASTATINA)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	60.85 ±10.86	60.93 ±11.13	
<b>Sexo</b>			
<b>Total</b>	14 (48.78%)	15 (51.72%)	
<b>Femenino</b>	7	8	
<b>Masculino</b>	7	7	
<b>APACHE II (promedio Puntuación)</b>	15.28 ± 4.4	14.06 ± 2.7	0.187
<b>Leucocitos</b>	14,924.3/μL ± 8,047.8	11,465.33/μL ± 6,295.7	0.103
<b>Bandas (%)</b>	27.57 ±13.36	23.8 ± 14.58	0.237
<b>PCR (mg/dL)</b>	1.02 ± 0.77	2.3 ± 1.9	0.015
<b>PCT (ng/ml)</b>	3.66 ± 3.1	4.5 ± 3.68	0.250
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	2.15 ± 1.4	2.09 ± 0.61	0.019
<b>ALT (U/L)</b>	41.5 ± 16	32.4±16.67	0.072
<b>AST (U/L)</b>	33.5 ±12.5	30.6 ±12.9	0.271
<b>CPK</b>	77.57 39.28	87.66 44.7	0.262
<b>COMORBILIDADES</b>			
<b>DM2</b>	10	7	
<b>EPOC/NOC</b>	5	1	
<b>OBESIDAD</b>	10	6	
<b>DESNUTRICIÓN</b>	1	1	
<b>DISLIPIDEMIA</b>	10	3	

**Fuente: Cédula de recolección de Datos. Anexo 2. Protocolo.**

En las mediciones efectuadas, durante el tercer día de hospitalización hubo un incremento en el conteo de leucocitos, procalcitonina y PCR y hubo reducción de la bandemia en el grupo intervenido. En el grupo control los niveles de PCR y Procalcitonina no se modificaron. Ver el Cuadro 2.

<b>CUADRO 2. GRAVEDAD DE LA SEPSIS Y PARAMETROS INFLAMATORIOS EN EL DIA 3 DEL ESTUDIO</b>			
	<b>GRUPO ATORVASTATINA</b>	<b>GRUPO SIN ATORVASTATINA</b>	<b>p</b>
<b>APACHE II</b>	14.14 ±3	14.06 ±3	0.171
<b>Leucocitos (/μL)</b>	15,584.28 ± 7628.3	12,387 ±6435.7	0.115
<b>Bandas (%)</b>	26.64±12.9	21 ± 12.6	0.122
<b>PCR (mg/dL)</b>	3.1 ±1.7	2.16± 1.9	0.137
<b>PCT (ng/ml)</b>	5.4 ±3.5	4.34 ± 2	0.169

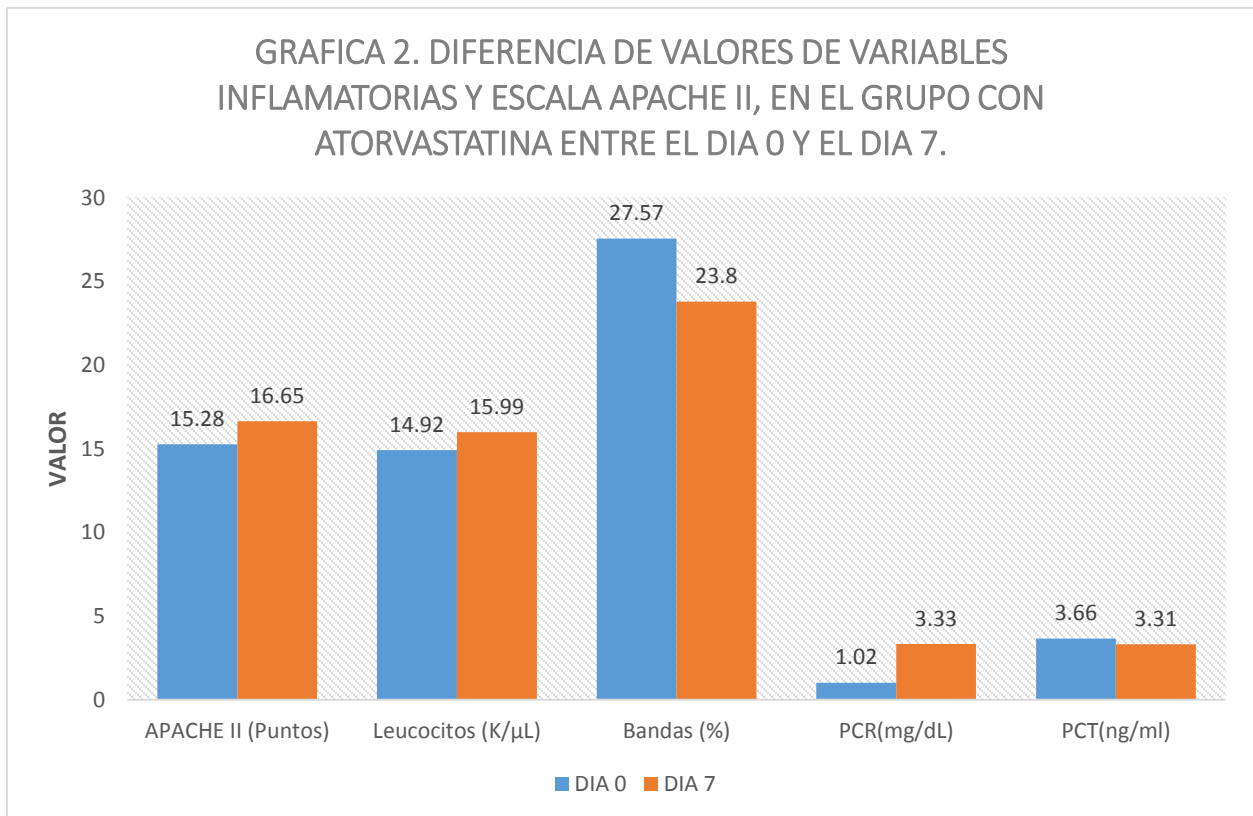
Fuente: Cédula de recolección de Datos. Anexo 2.Protocolo.

En el día 7, se observó incremento de todos los parámetros de inflamación, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, como se observa en el cuadro 3. Las transaminasas y CPK, permanecieron con valores similares a los de ingreso.

<b>CUADRO 3. GRAVEDAD DE LA SEPSIS, PARAMETROS INFLAMATORIOS, TRANSAMINASAS Y ENZIMAS MUSCULARES EN EL DIA 7 DEL ESTUDIO</b>			
	<b>GRUPO ATORVASTATINA</b>	<b>GRUPO SIN ATORVASTATINA</b>	<b>P</b>
<b>APACHE II</b>	15.21±7.41	11.53± 4.4	0.055
<b>Leucocitos ( /μL)</b>	15,481.4± 8014.68	12,285.33 ± 5730.61	0.105
<b>Bandas (%)</b>	24.85±10.86	23.06± 11.93	0.338
<b>PCR(mg/dL)</b>	3.33± 2.05	3.31 ±2.04	0.488
<b>PCT(ng/ml)</b>	6.71± 3.7	5.13±3.06	0.109
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	2.1± 1.6	2.14±1.5	0.219
<b>ALT (U/L)</b>	45.92± 17.96	36± 16.7	0.067
<b>AST (U/L)</b>	35.57±12.3	32.47±13.7	0.263
<b>CPK</b>	81.14 ± 35.6	84.8 ±35.61	0.409

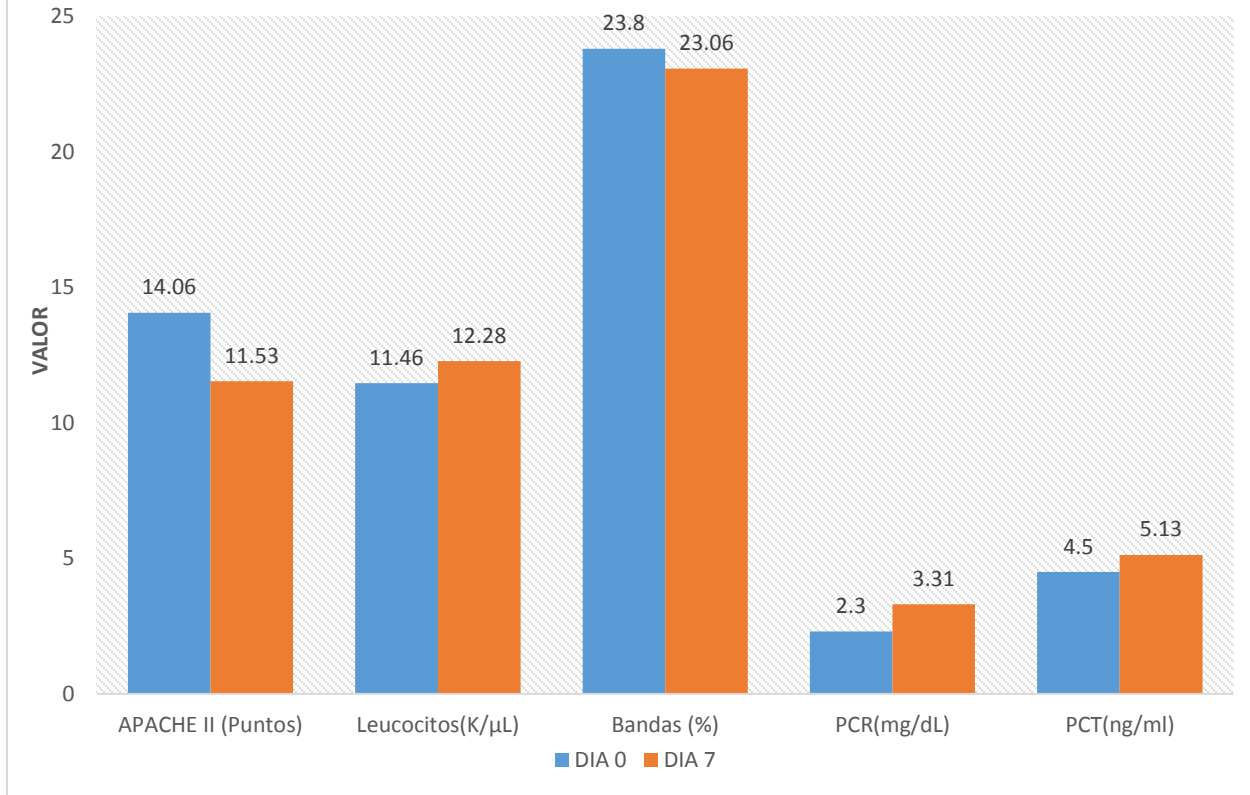
Fuente: Cédula de recolección de Datos. Anexo 2.Protocolo.

En cuanto a las diferencias por grupo, entre las características de ingreso y al día 7 se describen los siguientes resultados: para el grupo con atorvastatina, APACHE II ( $p=0.487$ ), Leucocitos ( $p=, 0.418$ ), Bandas ( $p=0.280$ ), sin diferencia estadística significativa, a diferencia de Procalcitonina y Proteína C Reactiva ( $p= <0.05$ ). Estos cambios pueden apreciarse en la Gráfica 2.



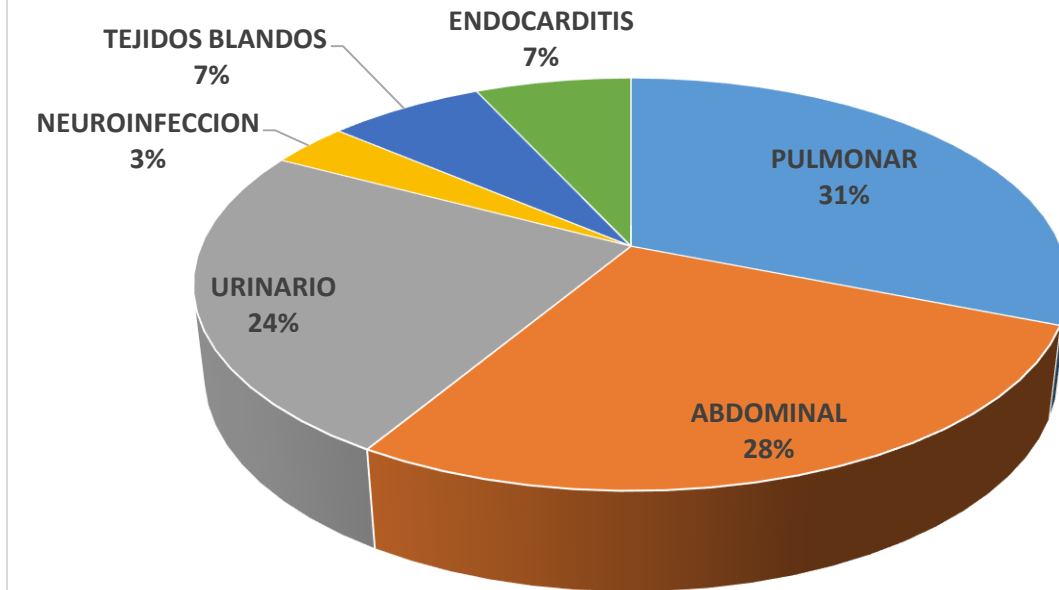
En el grupo sin intervención, las diferencias entre los valores de las variables de respuesta inflamatoria se observan en la Grafica 3, destacando que en la escala pronostica APACHE II hubo mejoría ( $p= <0.05$ ), pero en niveles de Proteína C reactiva presento incremento ( $p=0.089$ ), en el resto no se observaron diferencias estadísticamente significativas: Leucocitos( $p= 0.355$ ), Bandas ( $p=0.440$ ), Procalcitonina ( $p= 0.313$ ).

GRAFICA 3. DIFERENCIA DE VALORES DE VARIABLES INFLAMATORIAS Y ESCALA APACHE II, EN EL GRUPO SIN INTERVENCION ENTRE EL DIA 0 Y EL DIA 7.



De las principales focos de proceso séptico, en primer lugar se encontró el pulmonar, con un total de 9 pacientes, seguido de abdominal con 8 pacientes, infección de vías urinarias con 7 pacientes, 2 pacientes tuvieron infección de tejidos blandos y otros 2 endocarditis, y neuroinfección en 1 paciente. En la Gráfica 4, se muestran los porcentajes que corresponden a cada sitio de infección.

GRAFICA 4. CAUSAS DE PROCESO SEPTICO.



No encontramos diferencia en los días de estancia intrahospitalaria. En el grupo con atorvastatina fue de  $14.14 \pm 8.6$ , y en pacientes sin atorvastatina de  $10.8 \pm 6.0$  ( $p=0.117$ )

Al día 28 de observación, periodo en el que concluyo el estudio, 6 pacientes habían fallecido (20.7%), 3 pacientes del grupo con atorvastatina, y 3 en el grupo control. En tanto que en los pacientes en el grupo intervenido el 64.3% fue egresado por mejoría vs el 67 % en pacientes de grupo sin intervención. El 14.3 % restante del grupo con atorvastatina permanecía hospitalizado hasta el término del estudio, y en grupo no intervenido el 13.33% se encontraba bajo tratamiento.

## VIII. DISCUSION

En Estados Unidos, hay un estimado de 750,000 casos de sepsis severa, resultando en aproximadamente 215,000 muertes,<sup>(3)</sup> cada año incrementa la incidencia un 8.7% entre 1979 y 2000. <sup>(127)</sup> En Mexico ocurren 40,957 casos por año. <sup>(2)</sup> A pesar del sustancial avance en el conocimiento médico y desarrollo tecnológico que se brinda a los pacientes que cursan con sepsis, es la principal causa de mortalidad en Unidades de Terapia Intensiva. En el desarrollo y búsqueda de mejorar las líneas convencionales de terapéutica las estatinas han mostrado efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antitrombóticos y antioxidantes independientemente de la disminución de lípidos <sup>(128)</sup>. En base a estos efectos denominados pleitrópicos y la fisiopatología de la sepsis, se han utilizado diferentes estatinas y dosis de las mismas, desarrollándose durante los últimos dos años estudios clínicos aleatorizados con placebo y estatinas.

En nuestro estudio, se evaluaron 29 pacientes con diagnóstico de sepsis severa, está bien documentado que en los adultos, la incidencia de sepsis incrementa con la edad, <sup>(39,129)</sup> en nuestra población estudiada la sexta década de la vida fue la edad promedio concordando con lo reportado en la literatura a nivel mundial <sup>(39)</sup> y que el sexo masculino, tiene 30 % más riesgo para desarrollar sepsis que las mujeres,<sup>(129)</sup> en nuestro estudio respecto al sexo la distribución fue homogénea, y los pacientes de sexo masculino tuvieron mayor deterioro de escala pronóstica, variables de respuesta inflamatoria, e incluso la mortalidad fue mayor en este rubro. Entre otros factores de riesgo que se comentan se encuentran enfermedades crónicas <sup>(130)</sup>, en el grupo intervenido se observó mayor número de pacientes con diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad, lo cual predispone a mayor disfunción orgánica.

Adicionalmente, la causa más común de sepsis severa es la neumonía, seguido de infecciones intraabdominales y del tracto urinario, demostrándose este mismo orden en nuestro estudio <sup>(130-132)</sup>

En nuestra serie de trabajo no se demostró la reducción de variables inflamatorias en sepsis severa con atorvastatina a dosis máximas, contrario a lo reportado por Montoya et al, con simvastatina 80 mgs, en cuyo trabajo sí hubo disminución en PCR, VSG, Procalcitonina al quinto día del estudio y persistiendo hasta el final del mismo (día 14); en otro estudio, ASEPSIS<sup>(106)</sup>, se reflejó el efecto benéfico de la administración en agudo de atorvastatina a dosis de 40 mgs, en pacientes sin uso previo de estatinas, presentando menor frecuencia en la progresión de sepsis a sepsis grave en grupo con intervención. Lo que debe

recalcarse es que en estos estudios los pacientes solo cursaban con diagnóstico de sepsis, mientras que en el nuestro los pacientes incluidos tenían ya repercusión orgánica o hipoperfusión tisular inducida por sepsis e, incluso, choque séptico.

En la literatura se reporta que el uso previo de estatinas puede reducir la mortalidad entre un 25-30% a los 90 días, en pacientes que antes del ingreso por sepsis utilizaban estatinas<sup>(133)</sup>; nosotros no estudiamos dicha variable motivo por el que no podríamos aseverarlo.

La mortalidad fue similar en ambos grupos, no hubo diferencia estadística significativa y estos resultados parecen concordar con los referidos en un meta análisis de estudios aleatorizados y doble ciego publicado en abril 2015, en el que se concluye que las estatinas no mejoraron la mortalidad.<sup>(134)</sup>

A finales de 2014, se publicaron los resultados del estudio SAILS (Statins for Acute Injured Lungs from Sepsis) de diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con un total de 745 pacientes, de los cuales 366 recibieron Rosuvastatina y 361 grupo placebo, su objetivo primario era la mejoría de mortalidad; el estudio tuvo que ser suspendido por no mejorar la supervivencia y contribuir a falla hepática y renal<sup>(135)</sup>. En otro estudio HARP-2 (Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibition with simvastatin in Acute lung injury to Reduce Pulmonary dysfunction), se reclutaron a 540 pacientes en total, se incluyeron 315 pacientes con diagnóstico de neumonía, se encontró que la estatina no mejoró los días libres de ventilación mecánica, y no tuvo efectos en el pronóstico; sin embargo los efectos adversos fueron similares al grupo placebo (hipertransaminasemia)<sup>(136)</sup>. En nuestra serie se concluyen datos similares, con la diferencia de que nosotros no encontramos afectación en las pruebas de funcionamiento hepático y renal.

## IX. CONCLUSIONES

- En pacientes con sepsis severa, la administración de Atorvastatina 80 mgs, no redujo significativamente las variables de respuesta inflamatoria ni la escala pronostica APACHE II, no modificó a 28 días el pronóstico de sobrevida de los pacientes y no hubo reducción de estancia intrahospitalaria.
- No se justifica el empleo rutinario de atorvastatina 80 mgs en el escenario clínico de sepsis severa o choque séptico.

## X. BIBLIOGRAFIA

1. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637.
2. Carrillo R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
3. 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;29:1303-10.
4. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303:2495-503.
5. Chung LP, Waterer GW. Genetic predisposition to respiratory infection and sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:250-
6. Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Nur Clin North Am* 2011;23:181-202.
7. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-243
8. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:32-43
9. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805-82
10. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012;122:2711-2719
11. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010;38:Suppl:S26-S34
12. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J Clin Invest* 2010;120:3084-3087
13. Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2012;30:313-335
14. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 2011;334:98-101
15. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011;306:2594-2605
16. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300:413-422
17. Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg* 2009;108:1841-1847
18. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2002;168:2493-2500
19. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166:6952-6963
20. Carson WF, Cavassani KA, Dou Y, Kunkel SL. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics* 2011;6:273-283
21. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med* 2011;3:88ps25-88ps25
22. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107:57-64

23. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-107
24. 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
25. Finfer S, Vincent JL, Angus D, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840.
26. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533
27. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288:2859-2867
28. Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury 2012. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/AKI.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php).
29. Agarwal A, Zarjou A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 22: 999 –1006, 2011.
30. 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; 29:1303–1310
31. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946–955 3.
32. Martin GS, Mannino 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 4.
33. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222–226 5.
34. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415
35. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
36. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; [pub corrections appears in 2008; 36:1394–1396] 36:296–327
37. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299:2294-2303.
38. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367-374.
39. Derek A, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-851
40. Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth* 2009;103:70-81
41. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
42. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-2064
43. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-843
44. A Multicentre, Randomised, Double Blind, Placebo controlled Phase IIb Study to Compare the Efficacy and Safety of Two Dosing Regimens of Intravenous Infusions of CytoFab™ (AZD9773) in Adult Patients With Severe Sepsis and/or Septic Shock.

45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01145560?term=NCT01145560&rank=1>
46. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2686-2692.
47. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med* 2011;39:1871-1878
48. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *ArteriosclThromb Vasc Biol* 2001;21:1712-19.
49. Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis: hypothesis. *Chest* 2003; 124:740-743
50. Kruger PS. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008; 100:862
51. Mach F. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 2004; 109:15-17
52. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, et al. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006; 6:242-248.
53. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:358-368
54. Gao F, Linhartova L, Johnston AM, et al. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008;100:288-298
55. Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11(B):3-13.
56. Teupser D, Bruegel M, Stein O, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce adhesion of human monocytes to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289:838-844.
57. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:397-403.
58. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6:1399-1402.
59. Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004; 172:85-93
60. Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovasc Res* 2003; 59:755-766
61. Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPAR alpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004; 103:4188-4194
62. Kiener PA, Davis PM, Murray JL, et al. Stimulation of inflammatory responses in vitro and in vivo by lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors. *Int Immunopharmacol* 2001; 1:105-118
63. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, et al. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia, and macrophages. *J Clin Invest* 1997; 100:2671-2679
64. Masadeh M, Mhaidat N, et al. Antibacterial activity of statins: a comparative study of Atorvastatin, Simvastatin and Rosuvastatin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2012, 11:13 <http://www.ann-clinmicrob.com/content/11/1/13>
65. Rice JB, Stoll LL, Li WG, et al. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1576-1582
66. Wan MX, Schramm R, Klintman D, et al. A statin-based inhibitor of lymphocyte function antigen-1 protects against ischemia/reperfusion-induced leukocyte adhesion in the colon. *Br J Pharmacol* 2003; 140:395-401

67. Pruefer D, Makowski J, Schnell M, et al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circulation* 2002; 106:2104
68. McKay A, Leung BP, McInnes IB, et al. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol* 2004; 172:2903-2908.
69. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420:78-84.
70. Gueler F, Rong S, Park JK, et al. Postischemic acute renal failure is reduced by short-term statin treatment in a rat model. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2288-229.
71. Ando H, Takamura T, Ota T, et al. Cerivastatin improves survival of mice within lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:1043-1046.
72. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7:687-692
73. Pirat A, Zeyneloglu P, Aldemir D, et al. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2006; 102:225-232.
74. Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, et al. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288:1026-1032.
75. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88:1306-1307.
76. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108:1560-1566
77. Karaca I, Ilkay E, Akbulut M, et al. Atorvastatin affects C-reactive protein levels in patients with coronary artery disease. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:187-191.
78. van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, et al. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003; 166:129-135.
79. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291:1071-1080
80. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, et al. Effect of atorvastatin on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women with average serum cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2002; 90:747-750
81. Mullen MJ, Wright D, Donald AE, et al. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:410-416.
82. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1271-1278.
83. Tan A, Levrey H, Dahm C, et al. Lovastatin induces fibroblast apoptosis in vitro and in vivo. A possible therapy for fibroproliferative disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:220-227.
84. 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; 35:372-378
85. Villalobos ME, Sanchez-Muniz FJ, Acin MT, Vaquero MP, Higuera FJ, Bastida S. Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3. *Nutr Hosp.* 2010;25:889-909.

86. Palaniswamy C, Selvaraj D, Selvaraj T, Sukhija R. Mechanisms underlying pleiotropic effects of statins. *Am J Ther.* 2010;17:75-8.
87. Carrillo R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estatinas y Sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. *Med Int Mex* 2009;25(5):372-378
88. Diomedede L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1327-1332.
89. Terkeltaub R, Solan J, Barry M, Jr., et al. Role of the mevalonate pathway of isoprenoid synthesis in IL-8 generation by activated monocytic cells. *J Leukoc Biol* 1994; 55:749-755
90. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7:687-692
91. Weber C, Erl W, Weber KS, et al. 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; 30:1212-1217
92. Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1107-14.
93. Romano M, Diomedede L, Sironi M. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000;80:1095-100.
94. Durant R, Klouche K, Delbosc S. Superoxide anion overproduction In sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. *Shock* 2004;22:34-39.
95. 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.
96. Steiner SM, Speidi WS, Pleiner JM. Simvastatin blunts endotoxin induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005;111:1841-46.
97. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003;63:1821-54.
98. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J Gen Med* 2011; 4: 261-71
99. Pannu R, Christie DK, Barbosa E, Singh I, Singh AK. Post-trauma lipitor treatment prevents endothelial dysfunction, facilitates neuroprotection, and promotes locomotor recovery following spinal cord injury. *J Neurochem* 2007; 101: 182-200.
100. Ruiz-Bailén M, Pérez-Valenzuela J, Ferrezuelo-Mata A, Ojeda-Cuadra RJ. Efecto de la administración de las estatinas en la patología crítica no cardiológica. *Med Intensiva.* 2011; 35: 107-16.
101. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):325-30.
102. Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem* 2007;14(2)243-248
103. Janda S, Young A. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2010 Dec;25(4):656.e7-22.
104. Tleyjeh IM, Alasmari FA. Association between preoperative statin therapy and postoperative infectious complications in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(11):1143-1151

105. Almog 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: 880-5
106. Kruger PS, Harward ML. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):774-81
107. Patel J, Snaith C. Atorvastatin for preventing the progression of sepsis to severe sepsis (ASEPSIS Trial): a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ISRCTN64637517) *Crit Care*. 2011;15 Suppl 1:P268.
108. Kruger P, Bailey M, Bellomo R, Cooper DJ, Harward M, Higgins A et al. ANZ-STATInS Investigators—ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:743-50.
109. Papazian L, Roch A, Charles PE, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1692-1700
110. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00979121>
111. Espinosa AL, García GJ, Rosales CM, Mendoza AR, Rojas ZE, Moreno SF. Estatinas en la prevención de sepsis severa y mortalidad asociada. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2008; 53 (3); 113-119.
112. Montoya C, Hernández A, Poblano M, et al. Efecto antiinflamatorio de las estatinas en la sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009;23(3):130-141.
113. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a (2013) (Epub ahead of print)
114. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
115. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
116. La Rosa J, Grundy S, Waters D, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
117. Tello A, Marin F, Roldan B et al. Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, la trombogénesis y la función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:934-40
118. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol*. 2012;109:1239-46.
119. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown G, Ganz P, Vogel R, et al; for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.

120. Nicholls S, Ballantyne C, Barter P, Chapman J, Erbel R, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
121. Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL study: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-2445
122. LaRosa JC, Grundy S, Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35. Epub 2005 Mar 8.
123. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504
124. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):868-872.
125. Pasternak R, Smith S Jr, Bairey-Merz C, Grundy S, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):567-72
126. <http://clincalc.com/IcuMortality/APACHEII.aspx>
127. 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; 348:1546-1154.
128. Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(B):3-13
129. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:32-43.
130. 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
131. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012;40:754-756[Erratum, *Crit Care Med* 2012;40:2932.]
132. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329
133. R. W. Thomsen, A. Riss, J. B. Kornum, S. Christensen, S. P. Johnsen, et al. "Preadmission Use of Statins and Out-comes after Hospitalization with Pneumonia," *Archives of Internal Medicine*, Vol. 168, No. 19, 2008, pp. 2081-2087.
134. Deshpande A, Pasupuleti V, Rothberg MB. Statin therapy and mortality from sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2015 Apr;128(4):410-7
135. Truwit JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:2191-200.
136. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:1695-703.