

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

**ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE SEPSIS
SEVERA Y MORTALIDAD ASOCIADA.**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. LUIS ESPINOSA AGUILAR

ASESOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

MÉXICO, D.F.; NOVIEMBRE 2005.



0347247



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

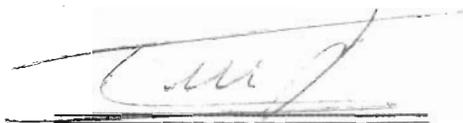
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
ASESOR DE TESIS.
MEDICINA INTERNA.
INFECTOLOGIA
CENTRO MÉDICO ABC

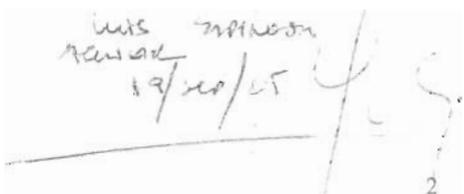


DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM



DR. JOSÉ J. ELIZALDE DE GONZÁLEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

mis mañan
revisa
12/20/15



Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional y por enseñarme el camino

A mi hermano por su paciencia y sabiduría

A mi familia con la que puedo contar siempre

A Mariana por su amor y compañía

A Paco Moreno por ser mi ejemplo a seguir como médico y un gran ser humano

A Hugo Zulaica por su dedicación

A todos los residentes, médicos y personal del hospital ABC

A la generación espontánea por lo gratos momentos y la amistad

A mis maestros del Colegio Alemán y de la Universidad La Salle por darme las herramientas

A los enfermos de quienes aprendo a diario lecciones de vida y medicina

A mis amigos que hacen de mi vida algo tan agradable

A todos gracias

Índice

| | |
|----------------------------|----|
| Planteamiento del Problema | 4 |
| Justificación del Estudio | 4 |
| Marco Teórico | 4 |
| Sepsis | 4 |
| Epidemiología | 4 |
| Fisiopatogenia | 4 |
| Tratamiento | 7 |
| Estatinas | 7 |
| Hipótesis | 10 |
| Objetivos primarios | 10 |
| Objetivos secundarios | 10 |
| Metodología | 10 |
| Tipo de estudio | 10 |
| Variables | 10 |
| Universo de estudio | 11 |
| Población de estudio | 11 |
| Tamaño de la muestra | 11 |
| Criterios de inclusión | 11 |
| Criterios de exclusión | 12 |
| Recursos materiales | 12 |
| Recursos humanos | 12 |
| Estadística | 12 |
| Resultados | 14 |
| Discusión y Conclusiones | 20 |
| Abreviaturas | 22 |
| Bibliografía | 23 |

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Justificación del Estudio

La sepsis es un síndrome con alta prevalencia y mortalidad que afecta a todos los grupos de edad, sexo o raza, constituyendo un problema de salud pública importante.

Además de los antibióticos, son pocas las alternativas terapéuticas que han demostrado eficacia en pacientes sépticos. Aunado a esto los factores de riesgo asociados a sepsis conocidos actualmente no son variables modificables, lo que ha llevado a la necesidad de encontrar factores protectores como una de las metas principales en el estudio del paciente con sepsis.

MARCO TEORICO

SEPSIS

Epidemiología

Representa la principal causa de muerte en pacientes graves en los Estados Unidos, aproximadamente se presentan 750,000 casos por año y más de 210,000 mueren. Estudios realizados en EU y Europa señalan que la sepsis severa representa hasta el 11% de todas las causas de admisión en unidades de terapia intensiva ⁽¹⁾.

Las infecciones por Gram negativos predominaban en los años sesenta y a principio de los años setenta, sin embargo el incremento de infecciones por Gram positivos se ha incrementado y ahora representan aproximadamente la mitad de los casos de sepsis severa ⁽²⁾. En un estudio observacional con una muestra de 10,319,418 casos se observó que la sepsis es más frecuente en hombres, en pacientes no blancos, que la prevalencia por hongos se ha incrementado en un 207% y que los Gram positivos son la causa principal desde 1987, con 52.1%. Los Gram negativos son la causa en un 37.6%, de origen polimicrobiano en un 4.7%, anaerobios en un 1% y hongos con un 4.6% ⁽³⁾.

La mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis severa y choque séptico, 30% y mayor al 60% respectivamente, no se ha modificado de forma importante en las últimas décadas ⁽⁴⁾.

Las infecciones más frecuentes son de origen pulmonar, abdomino-pélvico y de vías urinarias y en más del 15% no se identifica el sitio de infección ⁽⁵⁾.

Fisiopatogenia

La sepsis es un síndrome clínico que complica una infección severa y se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica con un daño tisular extenso. Los órganos distantes al sitio de infección original se manifiestan con signos de inflamación, como vasodilatación, aumento de la permeabilidad microvascular y acumulación de leucocitos. Aunque se piensa que esto es una respuesta esencial del huésped para defenderse, se cree que existe una

alteración en la regulación de la respuesta normal, con una liberación masiva y descontrolada de mediadores proinflamatorios promoviendo un daño tisular generalizado.

Los efectos directos de los microorganismos invasores constituyen un mediador exógeno en la patogénesis de la sepsis, entre estos se encuentran endotoxina, componentes de la pared celular de la bacteria y productos bacterianos como enterotoxina. La endotoxemia es detectable en pacientes sépticos y sus niveles elevados se asocian a choque y falla orgánica múltiple.

En el sitio de daño, el endotelio expresa moléculas de adherencia que atraen a los leucocitos. Al mismo tiempo, los polimorfonucleares son activados y expresan moléculas de adhesión que incrementan su agregación y marginación hacia el endotelio.

La interacción entre los polimorfonucleares y el endotelio vascular es un paso muy importante en el proceso inflamatorio. Las $\beta 2$ integrinas por parte de los leucocitos y las moléculas de adhesión intracelular -1 (ICAM1) en el endotelio vascular, se encargan de mantener la unión entre ambos, la migración transendotelial subsecuente y el reclutamiento de mas polimorfonucleares (PMN) al sitio de lesión. La liberación de los mediadores por los PMN es responsable de los signos cardinales de inflamación local como vasodilatación, hiperemia, aumento de la permeabilidad microvascular y edema rico en proteínas.

La respuesta inflamatoria local está principalmente mediada por la producción de citocinas por los macrófagos. Una vez que el macrófago es activado por la invasión bacteriana, secreta citocinas y otros mediadores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). La liberación del TNF α es un fenómeno autoestimulante (autócrino) y los niveles de otras citocinas se incrementan como interleucina 1 (IL-1), factor activador de las plaquetas, IL-2, IL-6, IL-8, iL-10, interferón y eicosanoides. Esto perpetua la activación de PMN, macrófagos y linfocitos. El efecto final es la eliminación de bacterias, seguida de la reparación tisular.

Las interleucinas proinflamatorias más importantes incluyen a TNF α e IL1 que comparten un número importante de efectos biológicos. Se ha demostrado que los niveles de TNF α se encuentran elevados en pacientes sépticos ⁽⁵⁾, que la exposición a TNF α produce síntomas similares a los de un choque séptico y la administración de un antagonista del TNF α confiere protección en animales expuestos a endotoxina ⁽⁶⁾.

La activación del complemento constituye una defensa ante los microbios y actúa de forma conjunta con el sistema de inmunidad humoral ⁽⁷⁾, resultando en una amplificación del sistema de inflamación.

En algunos casos, la liberación de los mediadores excede el ámbito local y se convierte en una respuesta generalizada que afecta órganos y tejido sano, en forma distante. A este proceso se le denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y cuando se asocia a una infección se le conoce como sepsis.

El mecanismo de daño celular y la disfunción orgánica asociada a la sepsis se ha tratado de explicar mediante 3 mecanismos: isquemia, daño citopático y un incremento en la apoptosis.

La interacción entre los mediadores antiinflamatorios y proinflamatorios determinará el curso de la sepsis. En caso de que se logre un balance entre ambos, la infección será detenida y habrá homeostasis. En el caso contrario, podrá presentarse síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, choque séptico y falla orgánica múltiple.

Puede existir una activación del sistema inflamatorio ante un estímulo no infeccioso, como puede ser una pancreatitis o una contusión pulmonar, por lo que se requiere, para la definición de sepsis, una respuesta inflamatoria generalizada, así como un sitio evidente de infección.

De esta forma, surgen las definiciones de SIRS, sepsis, sepsis severa y choque séptico ^(8,9) (tabla 1). Los últimas tres entidades son diagnósticos clínicos y no requieren un hemocultivo positivo.

TABLA 1

SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Se puede reconocer por la presencia de dos o más de los siguientes:

- Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto
- Frecuencia respiratoria mayor a 20 por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Leucocitos $> 12,000 \text{ cels/mm}^3$, $< 4000 \text{ cels/mm}^3$, o $>$ de 10% de bandas

Sepsis

Se puede definir como SIRS mas una evidencia definitiva de infección.

Sepsis severa

Se considera severa cuando existe disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión con uno o más de los siguientes datos de disfunción orgánica:

1. Cardiovascular: TA sistólica menor o igual a 90 mmHg que responde a la administración de líquidos IV
2. Renal: gasto urinario $< 0.5 \text{ ml/kg/hr}$. después de una hora de administración de liquido IV
3. Respiratorio: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ o si el pulmón es el único órgano afectado < 200
4. Hematológico: plaquetas $< 80,000$
5. Acidosis metabólica sin otra causa: $\text{pH} < 7.30$ o déficit de base $>$ o igual a 5 meq/l y un lactato > 1.5 veces superior al valor normal reportado

Choque séptico

Es sepsis con hipotensión después de una adecuada reposición de líquidos IV combinado con anomalías en la perfusión que pueden incluir pero no se limitan a: acidosis láctica, oliguria, alteración del estado mental. Los pacientes que requieren inotrópicos o vasopresores como soporte después de una adecuada resucitación con líquidos, se encuentran en choque séptico.

Hipotensión

Se define como una TA sistólica menor a 90 mmHg o a una reducción igual o $>$ a 40 mmHg de la basal en ausencia de otras causas que expliquen la misma.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, estudios realizados en autopsias de pacientes que murieron sépticos en unidades de terapia intensiva, demostraron que el error previsible más frecuente es el retraso en el diagnóstico, el no administrar tratamiento antibiótico adecuado y la falta de drenaje quirúrgico en caso de ser necesario ⁽²⁷⁾. El reconocimiento temprano de la sepsis es clave para un tratamiento exitoso.

La proteína C activada, un anticoagulante, es el primer agente antiinflamatorio que ha sido eficaz en el tratamiento de pacientes sépticos. Esta demostró una reducción de 19.4% en el riesgo relativo de muerte y una reducción del riesgo absoluto del 6.1% ⁽²⁸⁾. El efecto adverso más importante es hemorragia y debe usarse con cautela en pacientes con tiempo de protrombina prolongado y trombocitopenia.

El tratamiento con insulina manteniendo glicemias entre 80 y 110 mg/dl demostraron disminución en la morbilidad y en la mortalidad en pacientes graves ⁽²⁹⁾, teniendo como mecanismo potencial una disminución de la apoptosis.

Los corticoesteroides no están indicados de forma rutinaria en el paciente séptico, sin embargo una concentración de cortisol sérico menor a 20 mcg/dl sugieren una respuesta adrenal inadecuada, justificando el uso de esteroide en este caso ⁽³⁰⁾.

Finalmente, una resucitación con volumen de forma agresiva, uso de aminas vasopresoras e inotrópicas, así como diversas formas de apoyo ventilatorio, han demostrado disminución de la mortalidad ^(31,32).

ESTATINAS

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), o estatinas, son medicamentos ampliamente utilizados para disminuir las concentraciones séricas de lípidos. La primera estatina se identificó en el año de 1976.

La HMG-CoA reductasa es un blanco ideal para el tratamiento de hipercolesterolemia ya que esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso limitante en la síntesis de colesterol.

En la actualidad, las estatinas son el medicamento más potente y usado como hipolipemiante en el mundo. Se ha demostrado que reducen la mortalidad cardiovascular en pacientes con y sin enfermedad coronaria, son útiles en la prevención primaria y secundaria de cardiopatía isquémica, así como en la prevención secundaria de pacientes con EVC ⁽¹⁰⁾.

En el mercado se encuentran las siguientes estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina.

En general son bien toleradas, sus efectos adversos son hepatotoxicidad y alteraciones musculares. Se presenta una elevación significativa de transaminasas (> 3) en un 1% de los pacientes y está relacionada con la dosis. Si esto ocurre, se recomienda suspender el medicamento y los niveles de transaminasas se normalizaran en 2 a 3 meses.

El efecto adverso más importante es la miopatía, definida como dolor muscular o debilidad, además de elevación de CPK mayor a 10 veces el valor de referencia. Ocurre en aproximadamente en 1 de cada 1000 pacientes y también es un efecto relacionado a la dosis. En los casos mas graves se puede producir rhabdmiolisis e insuficiencia renal crónica.

La combinación con algunos medicamentos que actúan como inhibidores del CYP3A4, pueden aumentar el riesgo de miopatía debido a que incrementan los niveles de estatinas en sangre. Entre éstos se encuentran: ciclosporina, eritromicina, azoles, claritromicina, inhibidores de proteasa y nefazodona.

Otros factores de riesgo para miopatía son insuficiencia hepáticas, insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada e infecciones graves ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, con una dosis y elección adecuada, se pueden utilizar en estas condiciones.

En insuficientes renales se recomienda usar atorvastatina o fluvastatina y en pacientes con enfermedad hepática, pravastatina o rosuvastatina.

Existen lípidos intermediarios en la síntesis de colesterol, llamados isoprenoides, que facilitan la unión de las membranas celulares con proteínas y que actúan como mensajeros en diversas funciones, por lo que las estatinas pueden tener diversos efectos ⁽¹¹⁾. Pueden estimular a la formación de hueso, alterar funciones del endotelio, inducir apoptosis de células de músculo liso, inhibir el crecimiento de células tumorales y reducir la respuesta inflamatoria. Recientemente se ha descubierto que las estatinas pueden actuar sobre la respuesta inflamatoria al inhibir la una $\beta 2$ integrina principal, la $\alpha 1 \beta 2$ integrina, también conocida como antígeno 1 asociado a función linfocitaria o integrina LFA1 ⁽¹²⁾.

Se ha demostrado que las estatinas inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHCII) inducida por interferón γ y en las células presentadoras de antígenos, otro mecanismo por el cual las estatinas pueden modular la respuesta inmune ⁽¹³⁾. El MHCII se requiere como presentador de antígeno y activador de linfocitos T.

Además, las estatinas aumentan la producción de óxido nítrico endotelial mediante una regulación a la alta de la óxido nítrico endotelial sintetasa (eNOS) ⁽¹⁴⁾, siendo un mecanismo primario antiinflamatorio ⁽¹⁵⁾. El óxido nítrico derivado del endotelio inhibe la agregación plaquetaria, disminuye la adherencia de los neutrófilos y mantiene la integridad microvascular.

Se ha observado que las concentraciones séricas de proteína C reactiva, uno de los marcadores de la inflamación mas utilizados, se puede disminuir con la administración de estatinas ⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, se han descrito beneficios secundarios asociados al uso de estatinas como son la disminución en el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en un 30% ⁽¹⁷⁾, el incremento en la formación de hueso y reducción del riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis, y hay evidencia de que

podieran reducir las cifras de presión arterial ⁽¹⁸⁾, reducir la incidencia de cáncer con su uso prolongado ⁽¹⁹⁾, así como cierto beneficio en preservar la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica ⁽²⁰⁾.

Finalmente, diversos estudios en animales han demostrado efectos benéficos de las estatinas en sepsis. La simvastatina podría ser un agente efectivo en el tratamiento de la sepsis debido a que preserva la función cardíaca y el estado hemodinámico ⁽²¹⁾. El tratamiento en ratones con cerivastatina previo a la administración de lipopolisacárido disminuyó los niveles de TNF α e IL1, mejorando la supervivencia a 7 días ⁽²²⁾. Otro estudio con simvastatina demostró una inhibición en la respuesta inflamatoria asociada a la toxina α del *Staphylococcus aureus*, en ratas ⁽²³⁾.

En humanos también existe evidencia. En un estudio retrospectivo, Liappis, et al reportaron una disminución en la mortalidad en pacientes con bacteremia y uso de estatinas ⁽²⁴⁾, mientras que Almog y colaboradores en un estudio prospectivo demostró que en pacientes con uso previo de estatinas hubo una menor incidencia de sepsis severa y admisión a unidad de terapia intensiva ⁽²⁵⁾.

HIPÓTESIS.

El uso previo de estatinas disminuye la incidencia de sepsis severa y mortalidad asociada en pacientes que desarrollan sepsis por diferentes causas.

OBJETIVOS PRIMARIOS.

1. Demostrar que las estatinas disminuyen la severidad de la sepsis
2. Demostrar que las estatinas disminuyen la mortalidad por sepsis

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Identificar factores de riesgo para desarrollo de sepsis severa y mortalidad asociada.

METODOLOGÍA.

Se revisaron expedientes clínicos en el archivo clínico del Centro Médico ABC de pacientes que ingresaron de enero del 2003 a agosto del 2005, con diagnósticos de neumonía, infección de vías urinarias y endocarditis. Se incluyeron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (VI) y se dividieron en 2 grupos:

1. Grupo de casos: pacientes con uso previo de estatinas mayor a un mes.
2. Grupo control: pacientes sin uso previo de estatinas

El punto final fue el día de su alta, determinando si durante su estancia hospitalaria desarrollaron sepsis severa (tabla 1) y/o muerte.

I. Tipo de estudio

Retrospectivo, observacional, comparativo, transversal, de casos y controles

II. Variables

Dependientes

- Sepsis severa
- Mortalidad por sepsis

Independientes

- Antecedente de diabetes mellitus
- Antecedente de insuficiencia renal crónica
- Antecedente de cáncer
- Antecedente de insuficiencia cardiaca
- Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Uso de esteroide previo
- Antecedente de hepatopatía
- Antecedente de cardiopatía isquémica
- Antecedente de hipertensión arterial
- Antecedente de dislipidemia
- Antecedente de evento vascular cerebral
- Uso de proteína C activada (Xigris)

III. Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de neumonía, infección de vías urinarias y endocarditis que ingresaron durante el 2003, 2004 y 2005.

IV. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de neumonía, infección de vías urinarias y endocarditis, con criterios de sepsis (*tabla 1*) que estuvieron hospitalizados en el periodo del 2003 a agosto del 2005 en el Centro Médico ABC.

V. Tamaño de la muestra

150 pacientes

VI. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 40 años
 - Pacientes con neumonía, infección de vías urinarias o endocarditis con criterios para diagnóstico de sepsis (*tabla 1*)
 - Diagnósticos:
 1. *Neumonía*: se definió como infiltrado en una radiografía o tomografía de tórax además de temperatura mayor a 37.5°C y de uno o más criterios clínicos como tos, expectoración, disnea, dolor torácico o estertores que coincidieran con el infiltrado observado en los estudios de imagen ⁽²⁵⁾.
 2. *Infección de vías urinarias* se definió como uno o más de los siguientes: fiebre (38°C), disuria, urgencia urinaria, aumento de la frecuencia, dolor suprapúbico o en fosa renal, además de uno o más de los siguientes: nitritos positivos, leucocitos mayor a 10 por campo en el examen general de orina, urocultivo positivo ⁽²⁵⁾.
 3. *Endocarditis* de acuerdo a criterios de Duke modificados:
 - Criterios Mayores**
 - o Microbiológico
 - Microorganismos frecuentemente asociados a endocarditis en 2 hemocultivos
 - Cualquier microorganismo con crecimiento persistente en hemocultivos
 - Hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii*
 - o Evidencia de involucro endocárdico
 - Ecocardiograma: masa oscilante intracardiaca, absceso, dehiscencia de válvula protésica
 - Examen físico: regurgitación valvular reciente
 - Criterios menores**
 - o Patología cardiaca predisponente o uso de drogas intravenosas
 - o Fiebre > 38°C
 - o Fenómenos vasculares: embolismo arterial, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracranial, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
 - o Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide positivo
 - o Microbiológicos: evidencia serológica de infección o hemocultivo positivo que no se encuentre dentro de la definición de criterio mayor
- Endocarditis definitiva: 2 criterios mayores, 1 mayor + 3 menores o los 5 menores
- Endocarditis posible: 1 mayor + 1 menor o 3 criterios menores ⁽²⁶⁾.
- Pacientes con antibioticoterapia adecuada de acuerdo a las guías de la IDSA para neumonía ⁽³³⁾, así como para infecciones de vías urinarias y endocarditis ^(34,35).

VII. Criterios de exclusión

1. Pacientes con neutropenia severa no asociada a sepsis (post quimioterapia)
2. Pacientes con SIDA
3. Pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (tabla 1) no asociado a sepsis
4. En el grupo de casos, pacientes con uso previo de estatinas menor a un mes.
5. Pacientes con alta voluntaria

VIII. Recursos Materiales

Archivo clínico, expedientes clínicos, hojas de recolección y vaciamiento de datos, computadora con hoja de cálculo, procesador de texto e impresora

IX. Recursos Humanos

Dos personas para recolección de datos y vaciamiento

X. Estadística

Se calcularon promedio, mediana y desviación estándar en variables numéricas y se determinó la p mediante la T de Student. Se calcularon los porcentajes para las variables ordinales obteniendo la p por medio de la Chi cuadrada. Además se calculó la reducción absoluta de riesgo, el número necesario a tratar e intervalo de confianza 95%

RESULTADOS

Se recolectó una muestra de 150 pacientes con sepsis, de los cuales 25 estaban previamente en tratamiento con estatinas y 125 sin tratamiento previo con estatinas. La relación fue de 1:5 casos: controles.

Se encontraron un total de 94 pacientes con diagnóstico de neumonía (62.6%), 48 pacientes (32%) con infección de vías urinarias y 8 pacientes (5.3%) con endocarditis.

La edad promedio de la muestra fue de 72.6 ± 12.6 años, con 93 pacientes del sexo masculino (62%) y 57 mujeres (38%).

En cuanto a los antecedentes de importancia el más frecuente fue hipertensión arterial, seguido por diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Solo un 11.3% padecían dislipidemia (tabla 2).

Tabla 2.
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

| | | |
|------------------------|-----------------|--------|
| Total | 150 | |
| Estatinas | 25 | |
| Sin estatinas | 125 | |
| Edad | 72.6 ± 12.6 | |
| Sexo | M 93 | 62% |
| | F 57 | 38% |
| Diagnósticos | | |
| Neumonía | 94 | 62.60% |
| IVU | 48 | 32% |
| Endocarditis | 8 | 5.30% |
| Antecedentes | | |
| DM | 41 | 27.30% |
| IRC | 18 | 12% |
| Cáncer | 17 | 11.30% |
| Insuficiencia Cardíaca | 23 | 15.30% |
| EPOC | 32 | 21.30% |
| Uso de Esteroides | 6 | 4% |
| Hepatopatía | 10 | 6.60% |
| Cardiopatía isquémica | 25 | 16.60% |
| Hipertensión arterial | 56 | 37.30% |
| Dislipidemia | 17 | 11.30% |
| EVC | 11 | 7.30% |

Comparando los casos y controles observamos que ambos grupos son similares en cuanto edad, prevalencia de DM, IRC, insuficiencia cardiaca, uso previo de esteroide, hepatopatía y antecedente de EVC. Por otra parte hay diferencias significativas en cuanto a la distribución del sexo, con 72% de hombres en el grupo de casos y 60% en los controles.

En cuanto a los antecedentes hay diferencias significativas en la prevalencia de EPOC, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemia. En todos los casos, la prevalencia de estas enfermedades es mayor en el grupo de pacientes en tratamiento previo con estatinas (tabla 3).

Tabla 3

| CASOS Y CONTROLES | | | |
|-------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| | ESTATINAS | SIN ESTATINAS | P |
| Edad | 71.4±8.1 | 72.8±13.4 | NS |
| Sexo masculino | 72% | 60% | 0.01 |
| DM | 28% | 27% | NS |
| IRC | 8% | 12% | NS |
| Cáncer | 8% | 12% | NS |
| Insuficiencia cardiaca | 16% | 15% | NS |
| EPOC | 28% | 20% | 0.04 |
| Uso de esteroides | 4% | 4% | NS |
| Hepatopatía | 8% | 6% | NS |
| Cardiopatía isquémica | 32% | 13% | <0.01 |
| Hipertensión arterial | 60% | 32% | <0.01 |
| Dislipidemia | 64% | 0.80% | <0.01 |
| EVC | 4% | 8% | NS |

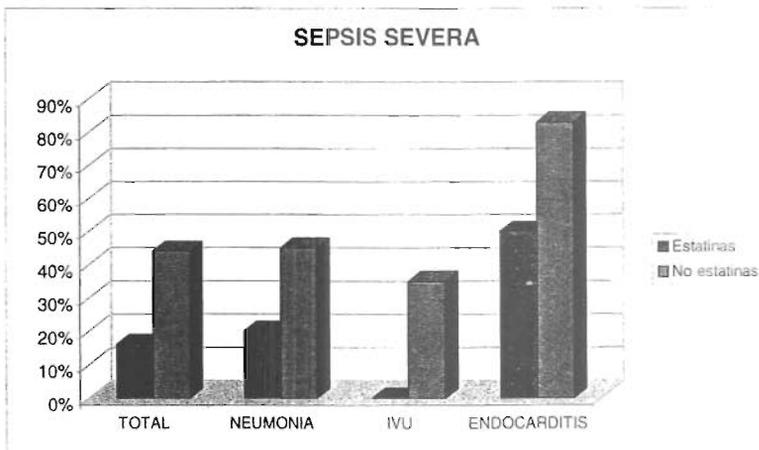
De acuerdo a los criterios ya mencionados para el diagnóstico de sepsis severa, esta se presentó en un 44% de los pacientes sin estatinas y en un 16% del grupo de pacientes con estatinas, estableciéndose una diferencia significativa con una $p < 0.01$.

Analizando ambos grupos de acuerdo a los diferentes diagnósticos, el porcentaje de pacientes con sepsis severa siempre fue mayor en el grupo control. En todos los casos, con una diferencia muy significativa ($p < 0.01$). (Tabla 4, gráfica 1).

Tabla 4

SEPSIS SEVERA

| | ESTATINAS | NO ESTATINAS | P |
|---------------------|------------------|---------------------|----------|
| TOTAL | 16% | 44% | <0.01 |
| NEUMONIA | 20% | 45% | <0.01 |
| IVU | 0% | 35% | <0.01 |
| ENDOCARDITIS | 50% | 83% | <0.01 |



Gráfica 1.

La mortalidad de los pacientes del grupo de la estatinas fue de 8%, mientras que del grupo control un total 16% fallecieron, representando nuevamente una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.02$).

De los pacientes con neumonía, 20% del grupo control y 6% del grupo de casos fallecieron, con una diferencia significativa ($p < 0.01$).

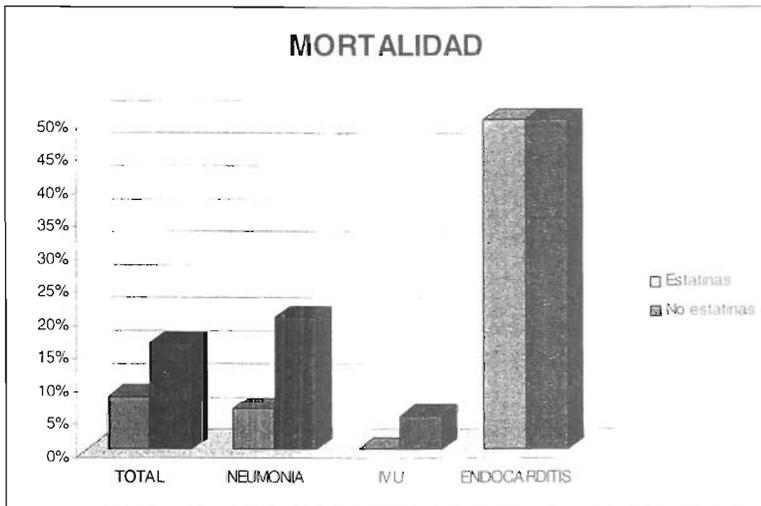
En el grupo de pacientes con infección de vías urinarias ningún paciente del grupo de estatinas se murió y 5% de los controles fallecieron ($p = 0.02$).

En los pacientes con endocarditis fallecieron el 50% de los pacientes de ambos grupos, siendo el único caso donde no se observaron diferencias (tabla 5 y grafica 2).

Tabla 5

MORTALIDAD

| | ESTATINAS | NO ESTATINAS | P |
|--------------|-----------|--------------|-------|
| TOTAL | 8% | 16% | 0.02 |
| NEUMONIA | 6% | 20% | <0.01 |
| IVU | 0% | 5% | 0.02 |
| ENDOCARDITIS | 50% | 50% | NS |



Gráfica 2.

En los pacientes con antecedente de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cáncer, insuficiencia cardiaca, uso de esteroide previo y cardiopatía isquémica el porcentaje de sepsis severa fue significativamente mayor en todos los casos. La mortalidad fue superior en los casos de insuficiencia renal crónica y uso de esteroide previo. Para establecer estas diferencias, no se tomo en cuenta el uso previo de estatinas. Solo tres pacientes recibieron tratamiento con proteína C activada, todos con sepsis severa y dos fallecieron. El porcentaje de pacientes que desarrollaron sepsis severa y muerte fue significativamente menor, en los pacientes que padecían dislipidemia (tabla 6).

Tabla 6

| FACTORES DE RIESGO | | | |
|---------------------------|----------------------|--------------------------|----------|
| | DM | Sin DM | P |
| <i>Sepsis severa</i> | 48% | 35% | <0.01 |
| <i>Muerte</i> | 19% | 13% | NS |
| | IRC | Sin IRC | |
| <i>Sepsis severa</i> | 50% | 37% | <0.01 |
| <i>Muerte</i> | 22% | 14% | 0.05 |
| | Cáncer | Sin Cáncer | |
| <i>Sepsis severa</i> | 58% | 38% | <0.01 |
| <i>Muerte</i> | 11% | 15% | NS |
| | ICC | Sin ICC | |
| <i>Sepsis severa</i> | 56% | 36% | <0.01 |
| <i>Muerte</i> | 21% | 14% | NS |
| | EPOC | Sin EPOC | |
| <i>Sepsis severa</i> | 34% | 40% | NS |
| <i>Muerte</i> | 18% | 14% | NS |
| | Uso esteroide | Sin uso esteroide | |
| <i>Sepsis severa</i> | 50% | 38% | 0.01 |
| <i>Muerte</i> | 50% | 13% | <0.01 |
| | Hepatopatía | Sin hepatopatía | |
| <i>Sepsis severa</i> | 70% | 37% | <0.01 |
| <i>Muerte</i> | 20% | 15% | NS |
| | CI | Sin CI | |
| <i>Sepsis severa</i> | 48% | 37% | 0.02 |
| <i>Muerte</i> | 20% | 15% | NS |
| | Hipertensión | Sin hipertensión | |
| <i>Sepsis severa</i> | 39% | 39% | NS |
| <i>Muerte</i> | 17% | 13% | NS |
| | Dislipidemia | Sin dislipidemia | |
| <i>Sepsis severa</i> | 11% | 42% | <0.01 |
| <i>Muerte</i> | 5% | 15% | <0.01 |
| | EVC | Sin EVC | |
| <i>Sepsis severa</i> | 45% | 36% | NS |
| <i>Muerte</i> | 9% | 14% | NS |

La reducción absoluta de riesgo para desarrollo de sepsis severa en el grupo de casos fue 6.4%, con un IC 95% (-5.8-18.6). El número necesario a tratar es de 16 pacientes para observar una reducción en la prevalencia de sepsis severa.

En cuanto a mortalidad la reducción absoluta de riesgo es del 6.4% con IC 95% (2.1-10.6), siendo el número necesario a tratar de 16 pacientes para observar un beneficio.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados anteriores demuestran que el uso previo de estatinas, disminuyó significativamente tanto la incidencia de sepsis severa, como de muerte asociada. Estos resultados apoyan los resultados obtenidos en otros estudios realizados previamente ^(24,25).

En los resultados por grupos observamos que tanto en los pacientes con neumonía, infección de vías urinarias y endocarditis, la incidencia de sepsis severa fue menor en los pacientes que tomaban estatinas, por lo anterior los resultados obtenidos podrían ser independientes de la etiología de la sepsis y de la gravedad del padecimiento de base, considerándose que en general, una infección de vías urinarias es menos grave que una neumonía o endocarditis.

La mortalidad fue significativamente menor en los pacientes con estatinas que ingresaron con neumonía e infección de vías urinarias, mientras que en los pacientes con endocarditis fue igual en ambos grupos, siendo el único caso donde no se demostró una diferencia significativa. Es importante señalar que el grupo de pacientes con endocarditis fue el más pequeño de los tres.

Se identificaron como factores de riesgo para sepsis severa: DM, IRC, cáncer, insuficiencia cardiaca, uso previo de esteroide, hepatopatía y cardiopatía isquémica.

En cuanto a mortalidad se observó que la insuficiencia renal crónica y el uso previo de esteroide fueron factores de riesgo.

En pacientes con antecedente de dislipidemia la incidencia de sepsis severa y muerte fue menor. Lo anterior es importante ya que de los 17 pacientes que padecían dislipidemia solo uno no se encontraba en tratamiento con estatinas, por lo que la menor incidencia de sepsis severa y muerte en este grupo, podría estar asociada al uso de estatinas y no a la dislipidemia por sí misma.

Al comparar el grupo control con el de casos podemos observar que existen algunas diferencias significativas en cuanto a sexo, antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemia, siendo la prevalencia mayor en pacientes del grupo con estatinas en todos los casos.

Las diferencias observadas entre ambos grupos, indican que el grupo de pacientes que se encontraban en tratamiento con estatinas tenía mayor morbilidad, por lo que al parecer este grupo tendría más posibilidad de desarrollar sepsis severa. En los resultados se observó lo contrario.

La muestra del estudio pudo haber sido mayor sin embargo se trató de conservar la proporción de casos controles aproximadamente 1:5.

La limitación de ser un estudio retrospectivo no permitió conocer la dosis de estatinas que recibían todos los pacientes que se encontraban en tratamiento. Por lo anterior se decidió no realizar un análisis en cuanto a la dosis óptima, para obtener el efecto deseado. Por otra parte el número de casos es demasiado pequeño como para concluir cual de las diferentes estatinas que recibieron los pacientes, se relaciona con mayor reducción de sepsis severa y muerte.

Era importante demostrar en población mexicana, lo que otros autores han observado en cuanto al efecto de la estatinas sobre la sepsis ^(24,25). En nuestro país existe una gran prevalencia de padecimientos como dislipidemia, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y diabetes mellitus, lo cual puede traducirse en un número importante de pacientes que requieren tratamiento con estatinas.

Con los resultados obtenidos no podemos concluir que los pacientes con factores de riesgo deban de recibir estatinas para prevenir sepsis severa y muerte asociada, sin embargo podemos pensar que las estatinas pueden tener un efecto benéfico adicional a los ya conocidos.

Se decidió incluir a los pacientes que tenían antecedente de estar en tratamiento con estatinas por lo menos durante un mes previo al cuadro séptico, sería interesante observar si los resultados son similares en pacientes con ingesta de estatinas en un lapso menor a un mes. Además teniendo en cuenta el efecto antiinflamatorio de las estatinas ^(15,16,18,23) se podría analizar que sucede durante la administración de estatinas una vez iniciada la sepsis.

Deberá realizarse un estudio con una muestra mayor y de tipo prospectivo para confirmar los resultados obtenidos en este trabajo y así poder confirmar el beneficio adicional de las estatinas en pacientes en los cuales está indicado su tratamiento.

ABREVIATURAS

| | |
|--------------------------------|--|
| CI | Cardiopatía isquémica |
| CPK | creatin fosfocinasa |
| DM | Diabetes Mellitus |
| eNOS | sinetasa de oxido nítrico endotelial |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| EU | Estados Unidos |
| EVC | Evento vascular cerebral |
| FIO₂ | Fracción inspirada de oxígeno |
| HMG CoA | hidroximetilglutaril coenzima A |
| ICAM 1 | molecula adhesión intracelular 1 |
| ICC | insuficiencia cardiaca congestiva |
| IDSA | infectious disease society of America |
| IL 1,2,6,8,10 | interleucina 1,2,6,8,10 |
| IRC | Insuficiencia renal crónica |
| IV | intravenoso |
| IVU | infección de vias urinarias |
| LFA 1 | antígeno asociado a función linfocítica 1 |
| MHC II | complejo mayor de histocompatibilidad II |
| PaO₂ | presión arterial de oxígeno |
| PMN | polimorfonucleares |
| SIDA | síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| SIRS | síndrome de respuesta inflamatoria sistémica |
| TA | presión arterial |
| TNF α | factor de necrosis tumoral alfa |

BIBLIOGRAFIA

1. Angus DC, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1003-10.
2. Bochud PY, et al. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 (suppl 1):S33-48.
3. Martin G., et al. The epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
4. Bochud PY, et al. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326:262-6.
5. Pinsky MR, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565.
6. Beutler, B et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234:470
7. Walport, MJ. Complement .*N Engl J Med* 2001; 344:1058.
8. Bone RC, et al : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
10. Maron,D.J. et al .Current perspectives on statins.*Circulation* 2000; 101: 207-13
11. Bellosta S, et al . Non lipid –related effects of statins . *Ann Med* 2000; 32:164-76.
12. Weitz-Schmidt G, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen -1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.
13. Kwak,B. et,al. Statins (HMG-CoA Reductase Inhibitors) as a novel type of immunosupresor. *Nature Med* 2000; 6: 1399-1402
14. Laufs U, et al. Upregulation of Endotelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors . *Circulation* 1998 ; 97:1129-1135
15. Lefer D, et al. Statins as Potent Antiinflammatory Drugs . *Circulation* 2002; 106:2041-2
16. Ridker , P, et al. Long Term Effect of Pravastain on Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation* 1999;100:230-235.
17. Freeman , D.J. et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence of a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary prevention study. *Circulation* 2001; 103:357.
18. Tonolo, G. et al . Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:980.
19. Poynter, JN, et al . HMG CoA reductase inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:1a
20. Tonelli , M, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1605.

21. Merx , M, et al. HMG-CoA Reductase Inhibitor Simvastatin Profoundly Improves Survival in a Murine Model of Sepsis. *Circulation* . 2004;109:2560-2565.
22. Ando, H, et al. Cerivastatin Improves Survival of Mice with Lipopolysaccharide-Induced Sepsis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000;294:1043-1046.
23. Pruefer D, et al. Simvastatin Inhibits Inflammatory Properties of *Staphylococcus aureus* alfa toxin. *Circulation* 2002;106:2104-2110.
24. Liappis AP, et al. The Effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1352-1357
25. Almog Y, et al . Prior Statin Therapy Is Associated With a Decreased Rate of Severe Sepsis. *Circulation* 2004;110:880-885
26. Bernard GR, et al. effects of Ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336:912-8
27. Mort T, et al. The relationship of pre mortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:299-303
28. Bernard GR, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
29. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-67
30. Shenker Y, et al. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1520-3
31. Wheeler A, et al. Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 1999; 340:207-214
32. Hotchkiss R, et al . The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003;348:138-150
33. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82
34. Rubenstein, et al. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. 2003;17:333-351
35. Wilson, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-13