



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN EL PACIENTE SEPTICO
DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL:

Dr. Carlos Efraín Puerto Acevedo.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

Asesor de Tesis:

Dr. Roberto Brugada Molina



ISSSTE

No. de registro: 37,2006

2007



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.

**TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN EL PACIENTE
SEPTICO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

Dr. Carlos Efraín Puerto Acevedo. R5 MC.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios. Por cuidar de mi familia durante mi ausencia y permitirme ser un instrumento de su gracia.

A mis Padres. Por el apoyo, la confianza, la enseñanza y todo lo que ha hecho que yo me encuentre donde estoy.

A Ivonne. Por ser la primera persona fuera de mi familia que confió en mí, cuando ni siquiera yo confiaba en mi mismo.

A Zulema. Por esperar pacientemente el retorno de su padre y ser el motivo de múltiples alegrías así como ser una de las principales razones para seguir adelante.

A la Abuela, a mi hermano, sobrinos, primos y toda mi familia.

A los médicos de la UCI del Hospital López Mateos. Dr. Gayosso, Dr. Brugada, Dr. Alvarado, Dra. Tejeda y demás adscritos. Gracias por brindarme su tiempo, su sapiencia y su paciencia en mi formación.

A mis compañeros residentes de la UCI. Con quienes compartí momentos agradables en la lucha constante contra la muerte.

A las Enfermeras. Parte indispensable y poco reconocida de todo hospital.

A los médicos del Hospital General O´Horan. Que empezaron mi formación y me inculcaron la pasión por la Terapia Intensiva.

A Dianita, Almita y Efraín. A Efraín por aportar datos para la tesis y a ellas por ser un motivo para sonreír en las mañanas.

A la banda de la Facultad de Medicina. Principalmente a Dante, Berlín, Juan Pablo, Alejandro etc. Ojala y este último algún día le de la verdadera importancia a su trabajo, por que no cualquiera salva vidas.

A Velásquez. Gran cuate quien teniéndolo todo: trabajo, placeres y futuro decidió dejarlo en búsqueda de un sueño: ser intensivista.

A Lizita. A quien le debo techo y abrigo a mi llegada a México, gracias a ella no regresé a mi tierra al día siguiente de mi llegada.

A las Mujeres. Por ser la prueba más irrefutable de que Dios existe.

A los pacientes. Motivo de nuestros desvelos y esfuerzos.

DEDICATORIAS

A los Mexicanos que viven en condiciones infrahumanas, victimas de la falta de oportunidades en la vida, de nuestros gobiernos, de la desidia y la desesperanza.

A los que se sienten fracasados de la vida, para que algún día salgan de esa aberrante situación.

A la Muerte eterna compañera y enemiga por que sin ella nuestra existencia no tendría sentido.

A la Vida a la que hay que amar y disfrutar, por que solo se puede defender aquello que se disfruta y se ama.

A los enemigos que esperaban mi fracaso... seguirán esperando. El tiempo olvida, un servidor no.

A Ivonne y Zulema por que sin lugar a dudas se lo merecen. Gracias por ser los motores que impulsan mi existencia.

Y por último una frase:

En esta vida hay que ser solución, no problema, las enfermedades son el problema, nosotros los médicos somos la solución.

INDICE

	Página
RESUMEN	6
SUMMARY	7
INTRODUCCION	8
JUSTIFICACION	17
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	19
MATERIAL Y METODO	20
a) Criterios de selección de pacientes.	22
b) Definiciones de las variables operacionales.	24
c) Procedimiento	27
RESULTADOS	29
DISCUSION	37
CONCLUSION FINAL	39
BIBLIOGRAFIA	40
GRAFICAS	45

RESUMEN

Objetivo: El propósito del estudio fue determinar si el tratamiento con Estatinas (Pravastatina) modifica la evolución de los pacientes sépticos de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) adultos del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE de México DF en el período comprendido del 1º. de Enero al 31 de Abril del 2006.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 25 pacientes que ingresaron a la UCI, 13 formaron parte del grupo control y 12 se incluyeron en el grupo de intervención, al grupo de intervención se le administró Pravastatina a razón de 40 mgs/día iniciándose dentro de las primeras 24 hrs de su ingreso hasta su egreso de la unidad; a ambos grupos se les monitorizó bioquímicamente realizándose Biometría hemática, Pruebas funcionales hepáticas, Química sanguínea, perfil de lípidos, Creatinfosofocinasa y Proteína C reactiva desde su ingreso y cada 72 hrs hasta el egreso de la unidad. Se compararon la mortalidad, los días de estancia, los efectos secundarios, las complicaciones y el comportamiento bioquímico de los pacientes al ingreso y al egreso de la UCI.

Resultados: Se encontró con significancia estadística ($p < 0.05$) una disminución del colesterol LDL y de los triglicéridos así como un aumento del colesterol HDL y de la Proteína C Reactiva en el grupo de intervención farmacológica; no se observaron efectos secundarios ni complicaciones asociadas al uso de la Pravastatina.

Conclusión: En este estudio el tratamiento con Estatinas modificó la evolución bioquímica del paciente séptico de la UCI

SUMMARY.

Objective: The aim of this trial was to determine if the treatment with Pravastatin modifies the clinical course of septic patients treated in the Critical Care Unit (CCU) of the "Adolfo López Mateos" Regional Hospital, ISSSTE, México city, from January 1st to April 31st, 2006.

Methods: 25 patients hospitalized in the CCU were included, 13 of them assigned to the control group and 12 in the treatment group, to which Pravastatin 40 mgs, was administered per day, within the first 24 hours from their admittance until discharge. Both groups were monitorized through hemogram, hepatic functional test, creatínina, glucose and blood urine nitrogen, lipids test, Creatinephosphokinase and C-reactive protein from their admittance and every 72 hours and until the discharge from the unit. We compared mortality, hospitalization time, side effects, complications and the biochemistry course from patients admittance until their discharge from the unit.

Results: We found statistical significance ($p < 0.05$), LDL-cholesterol and tryglycerides reduction, as well as HDL-cholesterol and C-reactive protein increase in the treatment group, no side effects nor complications were observed associated to Pravastatin.

Conclusion: The treatment with Pravastatin modifies the clinical course of septic patients in the Critical Care Unit.

INTRODUCCION

La 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, es la enzima limitante de la velocidad de síntesis de colesterol. Los Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, también llamadas Estatinas, son una clase de drogas introducidas en la práctica clínica en los años 80's, estos medicamentos son inhibidores competitivos específicos de la enzima microsomal HMG-CoA reductasa la cual cataliza la conversión de HMG-CoA en Mevalonato, paso determinante en la síntesis de colesterol. La Inhibición de la síntesis de colesterol reduce los niveles intracelulares de colesterol y provoca un aumento compensatorio en el número de proteínas receptoras de lipoproteínas de baja densidad (LDL) , provocando captación de LDL y reduciendo la concentración circulante de la misma. El aumento de la actividad del receptor de LDL (LDLr) iniciada por las Estatinas provoca también un aumento de la captación hepática de los restos de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) disminuyendo en consecuencia su conversión en LDL¹.

Los efectos pleiotrópicos de las Estatinas son independientes de la reducción de colesterol, algunos de estos efectos son: Los estabilizadores de la placa aterosclerosa, antiinflamatorios, antiproliferativos, antitrombóticos, apoptóticos, antioxidantes, inmunomoduladores y reguladores de vasodilatadores. La mejoría en la función endotelial podría explicar los efectos benéficos relativamente rápidos de las Estatinas a nivel vasodilatador, otros efectos demostrados de las Estatinas son el aumento de la deformabilidad del eritrocito, la disminución de la viscosidad plasmática y la inhibición de la producción de endotelina².

Así mismo dentro de las Estatinas existen diferencias acorde a sus características bioquímicas; de esta manera se ha encontrado que la inhibición de la proliferación celular es una característica de los componentes lipofílicos (Simvastatina, Fluvastatina, etc.) pero no de los hidrofílicos (Pravastatina)³; de igual manera los agentes lipofílicos pueden reducir la proliferación de las células musculares in vitro⁴; finalmente se ha observado que las Estatinas, estimulan la transcripción de la proteína G-2 morfogénica de los osteoblastos favoreciendo la formación de hueso en animales de experimentación⁵.

Las Estatinas se toman una vez al día presentando muy pocas reacciones adversas, pueden aumentar las transaminasas hepáticas pero al menos que superen 3 veces los valores normales, carecen de importancia clínica, ya que los valores se normalizan rápidamente después de suspender el fármaco. El efecto secundario más importante es la Miositis la cual se produce en el 0.1% o menos de los pacientes manejados con Lovastatina y en menos de 1 de cada 2,000 casos con manejo con Simvastatina, esta patología característicamente va acompañada de aumento de más de 10 veces el valor de la CPK. Las probabilidades de efectos adversos aumentan si el paciente toma al mismo tiempo Ciclosporina, Acido Nicotínico, Eritromicina, Gemfibrozilo o ketoconazol⁶. En un Estudio se detectó que alrededor del 15% de los pacientes admitidos a un hospital de EU. tenían terapia con Estatinas preestablecida desde la comunidad⁷. Las guías de prescripción actual recomiendan que la terapia con Estatinas debe ser suspendida en pacientes con enfermedad aguda como infección severa, cirugía mayor, trauma, o desordenes electrolíticos, metabólicos o endocrinológicos severos, por lo

anterior existen pocos datos de su seguridad en pacientes en estado crítico, lo cual es debido a que la Miositis, la Rabdomiólisis y la disfunción hepática son consideradas de alto riesgo en estos pacientes⁸.

Las Estatinas han sido utilizadas en diferentes estudios en búsqueda de efectos benéficos en diversas patologías:

- En enfermedades cardiovasculares las Estatinas constituyen el medicamento de primera línea para reducir los niveles de colesterol LDL, habiendo evidencia inequívoca en múltiples estudios prospectivos aleatorizados doble ciego de que la inhibición de la HMG-CoA reductasa reduce efectivamente la incidencia de eventos cardiovasculares en la prevención primaria y secundaria^{9,10,11}.
- En el EVC las Estatinas han demostrado disminución significativa del riesgo de dicha patología en varios estudios en pacientes con y sin enfermedad coronaria^{9,10,12}.
- En pacientes con trasplante pulmonar las Estatinas han estado asociadas a una mejoría de la función y sobrevida del trasplante. Los receptores de Estatinas tiene una baja incidencia de rechazo agudo y bronquiólitis obliterante así como mejoría espirométrica y sobrevida a los 6 años comparado con los no receptores de Estatinas, atribuyéndose estos resultados a los efectos inmunomoduladores de dicho medicamento¹³.
- En enfermedades inflamatorias tipo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis reumatoide (AR) ó Esclerosis Múltiple (EM), reportes recientes han postulado un papel benéfico de las Estatinas¹⁴. La terapia con dichos medicamentos ha sido

asociada a disminución de la proteína C Reactiva (PCR) siendo este un marcador de inflamación, de la misma manera la atenuación de la inflamación puede estar asociada a reducciones de las concentraciones séricas de las moléculas de adhesión como la interleucina 6 (IL-6)¹⁵.

- El uso de Estatinas esta asociada con una reducción del riesgo de Cáncer en un 20%¹⁶, en muchos estudios se sugieren efectos antineoplásicos a través de la inhibición de la angiogénesis¹⁷, efectos en la apoptosis celular tumoral¹⁸ y reducción de la progresión tumoral y de la metástasis¹⁹.

En un estudio reciente se observó un rol potencialmente benéfico de las Estatinas en mas de 400 adultos que requirieron manejo hospitalario por bacteremia encontrándose una reducción significativa de todas las causas de mortalidad en pacientes que recibían Estatinas previamente y que continuaron con tratamiento durante el tiempo de la bacteremia. En otro estudio este de carácter retrospectivo se observó que el uso previo de Estatinas en 388 pacientes bacterémicos disminuía de manera dramática las muertes por bacteremia y por otras causas, existiendo una diferencia notable entre los pacientes con ingestión de Estatinas previas y los que no²⁰. Un estudio de cohorte prospectivo observacional concluyó además que la terapia previa con Estatinas está asociada a una disminución el número de admisiones a la UCI²¹.

Los datos anteriores formulan la hipótesis de que las Estatinas pueden representar una medida terapéutica que potencialize el tratamiento de la sepsis por medio de una modulación favorable de la respuesta inflamatoria basada en el amplio rango de efectos biológicos denominados en conjunto pleiotrópicos los cuales incluyen como ya se

comentó acciones a nivel de la proliferación celular, la función endotelial, inmunomodulación, efectos antioxidantes y efectos en la coagulación²². Los mecanismos potenciales por los cuales las Estatinas pueden mejorar la mortalidad en la Sepsis son los siguientes:

- Incremento o alteración en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tanto la cantidad como la composición de las HDL cambian en la sepsis y esto puede tener efectos en la cascada inflamatoria y la evolución²³. Las Endotoxinas bacterianas como los lipopolisacaridos (LPS) originan respuestas dramáticas en el huésped incluyendo elevación de los niveles plasmáticos de lípidos debido a un incremento en la síntesis y secreción de triglicéridos ricos en lipoproteínas del hígado y a la inhibición de la lipoproteín-lipasa condicionando una hiperlipoproteinemia denominada “Lipemia de la Sepsis”. En términos generales las Estatinas aumentan los niveles de HDL en adición a una disminución de los niveles de LDL²⁴.
- Mecanismos antioxidantes. La Sepsis y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) esta asociados con la activación de leucocitos y la liberación de varios mediadores proinflamatorios incluyendo los radicales libres de oxígeno. Los radicales libres de oxígeno reaccionan con varios substratos biológicos especialmente con los ácidos grasos poliinsaturados induciendo disfunción de membrana, daño tisular y lesión orgánica, así mismo la capacidad de las Estatinas para suprimir la síntesis de intermediarios de los isoprenoides como el genaryl pirofosfato o el farnesyl pirofosfato disminuye el estrés oxidativo²⁵.

- Efectos Inmunomoduladores de las Estatinas. Las Estatinas son capaces de influir en los procesos inflamatorios a varios niveles:
 1. Las Estatinas pueden interferir en interacción ligada a receptor del patógeno con la célula fagocítica cortando de esta manera el primer paso de la activación de la cascada celular. Así mismo la Lovastatina ha demostrado que reduce la adhesividad de los monolitos al endotelio vascular²⁶.
 2. Las Estatinas repletan los isoprenoides los cuales son importantes precursores del colesterol, estos precursores son esenciales para las proteínas de membrana G las cuales juegan un rol pivote en la vía señal de transducción que regulan la migración y la proliferación celular²⁷.
 3. la respuesta en fase aguda. Varios estudios han demostrado que la terapia con Estatinas disminuye las concentraciones circulantes de PCR o reduce el riesgo asociado de inflamación sistémica independientemente de la reducción de colesterol²⁸.
 4. Las Estatinas han demostrado que inhiben los elementos de la cascada inflamatoria inducida por la Endotoxina de la *E. coli*²⁹ y la toxina del *S. Aureus*³⁰.
 5. El sistema de complemento es efectivo en la protección del huésped tanto contra la autoinmunidad como contra la invasión de microbios; así mismo la activación persistente del complemento puede ser deletérea a causa de que puede disparar y mantener la inflamación. Se ha demostrado que las

Estatinas reducen la activación del sistema de complemento in vitro y en animales³¹.

Las células endoteliales juegan un papel importante en el control del tono vascular, la permeabilidad, flujo sanguíneo, coagulación, trombolisis, inflamación, reparación tisular y crecimiento; es de esta manera como la activación, disfunción y apoptosis endotelial juegan un rol crucial en la patogénesis de la sepsis y la subsecuente disfunción orgánica múltiple. Las Estatinas mejoran la coagulación endotelial las propiedades fibrinolíticas del endotelio³². Estudios han demostrado que las Estatinas incrementan la expresión y mejoran la actividad del óxido nítrico endotelial¹³, la sobrerregulación de protaciclina³³ y el activador tisular del plasminógeno³⁴, e infraregulan el factor tisular, la endotelina 1 y el inhibidor del activador del plasminógeno 1³⁵. Se ha sugerido que la apoptosis es inducida por las Estatinas hidrofóbicas (Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina, Fluvastatina y Cerivastatina), pero la Pravastatina que es una droga hidrofílica no induce apoptosis celular. Esto sugiere que la apoptosis de las células endoteliales es subyacente a la mejoría de la disfunción endotelial³⁶. De esta manera el efecto proapoptótico de las Estatinas podría inducir un efecto protector por supresión de la inflamación.

A raíz de los hallazgos antes mencionados es importante hacerlos la siguiente pregunta: ¿Cuándo las Estatinas deben ser suspendidas o administradas en pacientes críticamente enfermos? Para responder a esta pregunta se debe hacer énfasis en que las Estatinas son una clase de drogas bastante bien toleradas con elevaciones dosis dependiente de las pruebas de función hepática en menos del 1% de los pacientes

tratados. La contraindicación de primera instancia para su administración es la hepatopatía debido a el metabolismo de la droga es por vía de citocromo p450 del hígado a excepción de la Pravastatina que se metaboliza por sulfación hepática. El cese del tratamiento por efectos adversos rara vez es necesario, la Miopatía a lo mejor es la más conocida y temida de las complicaciones de la terapia por Estatinas esta patología es poco común y la Rabdomiólisis es excepcional^{37, 38}, sin embargo se han reportado un incremento de la incidencia de complicaciones en pacientes con riesgo lo que ha condicionado la recomendación de evitar esta droga en situaciones patológicas que incrementan el riesgo de Rabdomiólisis como: infección severa aguda, hipotensión, cirugía mayor, trauma, alteraciones metabólicas, desordenes electrolíticos o endocrinológicos y convulsiones⁸. Por lo antes comentado todos los pacientes con Estatinas deben ser monitorizados con pruebas sanguíneas incluyendo transaminasas y CPK. La administración de la droga debe cesarse si los niveles de CPK son marcadamente elevados por cualquier razón (>10 veces el límite normal) o si las transaminasas séricas empiezan a elevarse >3 veces los límites normales. A pesar de lo anterior los datos retrospectivos y observacionales prospectivos sugieren que la continuación de la terapia con Estatinas durante un episodio de sepsis incrementa todo efecto protector⁸.

El presente estudio tuvo como finalidad demostrar el efecto protector de las Estatinas en los pacientes con Sepsis, y determinar la prevalencia de complicaciones terapéuticas durante su uso en estos pacientes. Se eligió la Pravastatina como fármaco de

intervención ante la disponibilidad de la misma en la institución hospitalaria y para evitar el sesgo potencial condicionado por el apoyo de empresas farmacéuticas.

JUSTIFICACION

La Sepsis continua siendo una causa mayor de morbilidad en las terapias intensivas alrededor del mundo, esta patología con lleva una mortalidad que oscila entre el 20 y el 50% a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro y el control exhaustivo del origen infeccioso, a parte de la proteína C activada no existe otra terapéutica que demuestre mejoría en la evolución de la sepsis. En E.U. el país con el mejor sistema de vigilancia epidemiológica de América más de 750,000 personas desarrollan sepsis severa anualmente con una incidencia anual de 3 casos por cada 1,000 habitantes³⁹. En México desafortunadamente no existe una información epidemiológica que englobe a nivel nacional la incidencia, la prevalencia y la mortalidad de esta entidad.

El departamento de Terapia Intensiva del Hospital Regional Adolfo López Mateos de la Ciudad de México, DF. en el año 2005 hubieron un total de 735 ingresos con una tasa de ingresos por sepsis o choque séptico del 36.81% (271 pacientes) con una mortalidad condicionada por la misma o por causas afines (Choque séptico, disfunción orgánica, etc.) del 43.91%(119 defunciones)⁴⁰.

La evidencia actual sugiere que las Estatinas pueden tener un rol potencialmente benéfico en los pacientes con sepsis en base a los efectos pleiotrópicos de estos medicamentos.

Ante los datos referidos es prioritaria la búsqueda de modalidades terapéuticas que puedan mejorar el pronostico y la evolución de los pacientes sépticos no solo de la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Adolfo López Mateos si no de la terapias del mundo. Por lo anterior el objetivo de este estudio fue determinar la forma en que las Estatinas inciden en el pronóstico y la evolución de los pacientes con sepsis de Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Adolfo López Mateos de la ciudad de México DF.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la terapia con Estatinas modifica la evolución de la Sepsis de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Adolfo López Mateos de México DF. En el período comprendido del 1º. de Enero al 30 de Abril del 2006

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con los diagnósticos de Sepsis o Choque Séptico.
2. Comparar el comportamiento bioquímico de los pacientes con Sepsis al ingreso y al egreso de la Unidad de Terapia Intensiva en el grupo de intervención y en el grupo control.
3. Registrar la tasa de efectos secundarios y complicaciones terapéuticas en el grupo de intervención y compararlos con el grupo control.
4. Comparar la mortalidad y la estancia en la unidad de terapia por las entidades patológicas ya comentadas en el grupo de intervención y el grupo control.

MATERIAL Y METODO

La población a estudiar estuvo formada por pacientes con Sepsis o Choque Séptico que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Regional Adolfo López Mateos de México DF en el período comprendido entre el 1º. de Enero y el 30 de Abril del 2006.

El estudio fue experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo.

Para el estudio los pacientes se dividieron de manera aleatoria en 2 grupos:

El grupo de intervención estuvo constituido por 12 pacientes con los diagnósticos de Sepsis o Choque Séptico al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, sin criterios de exclusión, en los que se autorizó su participación en el proyecto de investigación mediante la firma de una carta de consentimiento informado ya sea de manera personal o por medio de familiar responsable (en los casos de incapacidad del paciente); a estos pacientes se le indicó Pravastatina a razón de 40 mgs /día, determinándose el APACHE II como escala pronóstica a su ingreso a la unidad y monitorizándose el comportamiento bioquímico al ingreso y cada 72 hrs. hasta el egreso del paciente de la unidad, en búsqueda de efectos secundarios y complicaciones del tratamiento con Estatinas y determinándose al final la mortalidad de estos pacientes.

El grupo control estuvo constituido por 13 pacientes con los diagnósticos antes comentados al momento de su ingreso a la unidad a los que no se administró Pravastatina por no aceptar su administración ó por no lograrse el inicio de la misma antes de las 24 hrs de su ingreso a la unidad, en estos pacientes al igual que en el grupo de intervención, se determinó el APACHE II, se monitorizó el comportamiento bioquímico del paciente, se buscaron complicaciones y se determinó la mortalidad para su comparación con el grupo de intervención.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos del Hospital Regional Adolfo López Mateos del ISSSTE, con los diagnósticos de Sepsis, Sepsis Grave y Choque séptico de acuerdo a las definiciones propuestas en el consenso de Sepsis de 1992.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes mayores de 15 años de ambos sexos, diagnóstico de Sepsis, Sepsis Grave ó Choque Séptico al ingreso a la UCI de acuerdo al consenso de Sepsis de 1992, pacientes a los que se le realizaron tomas de muestras sanguíneas para las determinas bioquímicas propuestas en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con hepatopatía o con datos clínicos o bioquímicos de insuficiencia hepática moderada o severa al ingreso, pacientes con Insuficiencia Renal Aguda o Crónica, pacientes con ingestión previa de Estatinas por otras patologías, pacientes con lesiones musculares extensas o politraumatizados que condicionen propensión a la Miopatía o Rabdomiólisis, pacientes postoperados de Cirugía abdominal o con traumatismo craneoencefálico, pacientes con tratamiento esteroideo crónico o con manejo con inmunosupresores y pacientes con Cáncer o infección por VIH.

Loas criterios de eliminación fueron los siguientes: Pacientes a los que se le suspenda la administración de la Estatina por mas de 24 hrs por causas no dependientes del fármaco (efectos secundarios o complicaciones terapéuticas), paciente que fallezca antes de cumplir 72 hrs de estancia en la unidad y pacientes que presenten disfunción hepática asociada a sepsis.

DEFINICION DE LAS VARIABLES OPERACIONALES.

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SIRS). Paciente que presente una respuesta inflamatoria originada por proceso infeccioso o no infeccioso caracterizada por 2 o más de los siguientes criterios: Temperatura > 38 grados o < 36 grados Celsius, frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto, frecuencia Respiratoria > 20 respiraciones por minuto ó PaCO₂ < 32 mmHg y Leucocitosis > 12,000 cels/ ml ó < 4,000 cels/ ml o mas de 10% de formas inmaduras (bandas)

SEPSIS: Paciente con SIRS con foco infeccioso identificado.

CHOQUE SEPTICO: Sepsis con falla circulatoria e hipotensión persistente definida por presión arterial sistólica < 90 mmHg y presión arterial diastólica < 40 mmHg ó presión arterial media de <60 mmHg a pesar de manejo de volumen y con requerimiento de aminas vasoactivas para restablecimiento de cifras tensionales.

COMPORTAMIENTO BIOQUIMICO DE LA SEPSIS. Se entendió por lo anterior a los reportes de laboratorio de Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), Proteína C reactiva (PCR), Creatinfosfocinasa (CPK), Aspartato-amino transferasa (AST,

TGO), Alanito-amino transferasa (TGP, ALT), Deshidrogenada lactica (DHL), Nitrógeno Ureico en sangre (BUN) y Creatinina; determinados al ingreso y cada 72 hrs. hasta el egreso del paciente de la UCI.

HEPATOPATIA. Pacientes con antecedentes de hepatopatía y/o con insuficiencia hepática Child B o C de acuerdo a la escala de Child-Pug.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. Paciente sin antecedentes de insuficiencia renal que presenta elevación de la creatinina > de 3.5 mg/dl, sin antecedentes de DM y/o HTA o con menos de 15 años del diagnostico de las mismas.

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA. Paciente con diagnostico previo de insuficiencia renal o con elevación de la creatinina > 3.5 mg/dl con relación BUN/ creatinina cercana a 10:1 y/o con mas de 15 años de diagnostico de DM y/o HTA.

MORTALIDAD. Se entendió por esta a la tasa de defunciones de los pacientes en los diferentes grupos de estudio.

ESTANCIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA. Se entendió por lo anterior al tiempo comprendido desde el ingreso del paciente, hasta el momento que se determine el egreso sea esta por defunción, mejoría o máximo beneficio.

EFFECTOS SECUNDARIOS. Se entendió por efectos secundarios a los siguientes: Paciente con transaminasas > 250 UI/L en cualquier momento a partir de las 72 hrs de estancia en la UCI y con aumento mayor de 3 veces en relación a las cifras al ingreso a la unidad, pacientes con CPK total > 1,000 U/ml en cualquier momento a partir de las 72 hrs. de estancia en la unidad y aumento de mas de 10 veces los valores al ingreso, pacientes con DHL >2,000UI/L y aumento de mas de 3 veces los valores al ingreso y pacientes con aumento del BUN por encima de 100mg/dl y aumento > 100% en relación a las cifras al ingreso.

Cualquiera de los anteriores fué motivo para la suspensión del tratamiento con Pravastatina.

COMPLICACION TERAPEUTICA. Se entendió por lo anterior a la presencia de Insuficiencia renal aguda, Rabdomiólisis y/o Miopatía en los grupos de investigación: Insuficiencia renal aguda se definió de acuerdo a la definición operacional correspondiente; Miopatía se definió como la presencia de dolor muscular persistente no traumático con elevación de enzimas musculares por encima de 10 veces los valores normales acompañada de síntomas asimétricos sensitivos distales o síntomas motores simétricos o ambos en ausencia de signos de neurona motora superior con o sin velocidad de conducción motora anormal en estudio electromiográfico, y Rabdomiólisis se definió como paciente con cuadro clínico compatible (dolor muscular agudo, calambres,

hematuria, náuseas y emesis) más elevación de enzimas musculares por encima de 10 veces sus valores normales, con aumento coexistente de la creatinina >3.5 mg/dl.

PROCEDIMIENTO

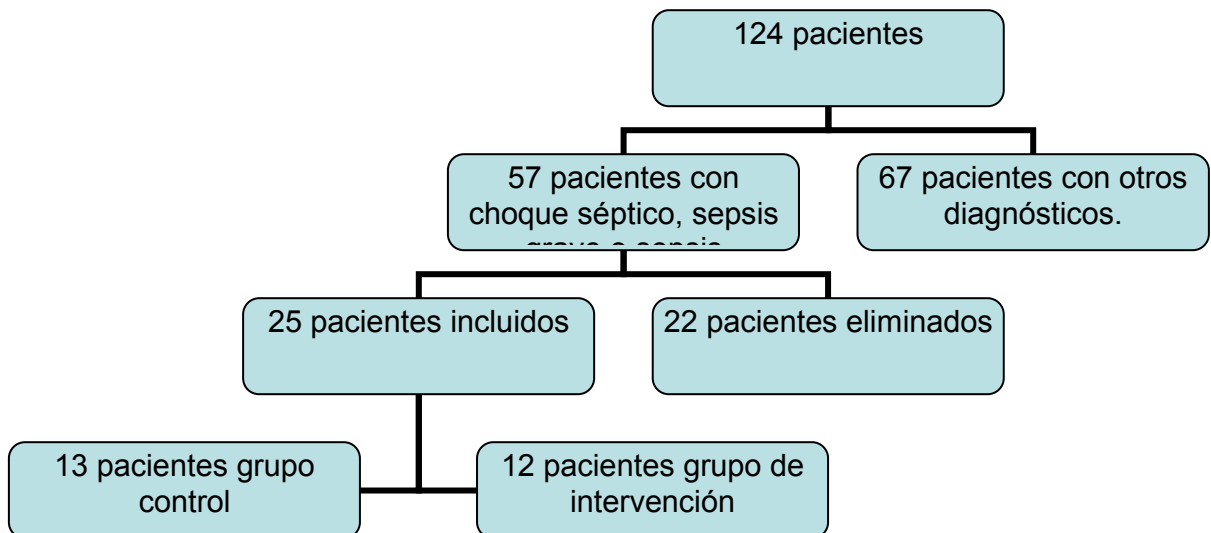
Previa autorización del protocolo de tesis por el comité de ética e investigación de la institución y siendo aceptado el mismo con el número de registro 372006 se identificaron a los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con proceso infeccioso identificado o altamente sospechado independientemente de su etiología, se incluyeron a los pacientes que cumplían con los criterios de selección previamente referidos, el grupo de intervención autorizó la administración de Pravastatina a razón de 40 mg/día a la terapéutica del paciente mediante la firma de una carta de consentimiento informado para los protocolos de investigación institucional en el que se le informó los efectos benéficos esperados del fármaco, así como los efectos potencialmente deletéreos del mismo y la forma en que se evitarían estos últimos. Los pacientes que aceptaron el fármaco y a los que se les inició la administración del mismo dentro de las primeras 24 hrs de su ingreso a la unidad se incluyeron en el grupo de intervención, los pacientes que no cumplieron con cualquiera de las anteriores se incluyeron en el grupo control.

Se incluyeron 13 pacientes en el grupo control y 12 pacientes en el grupo de intervención durante el estudio. Se recabaron los siguientes datos al ingreso: Número de expediente, edad, sexo, APACHEII, diagnósticos de ingreso, fecha de ingreso, antecedentes de patologías (DM, HTA, Cardiopatía Isquémica, EVC), tiempo de diagnóstico de las mismas, al igual que antecedentes de tabaquismo, alcoholismo su tiempo y su magnitud; se tomaron muestras de sangre para la obtención del suero y la posterior determinación de los parámetros bioquímicos descritos desde el ingreso y cada 72 hrs hasta el egreso del paciente, finalmente se determinó la

mortalidad y el tiempo de estancia de los pacientes en los diferentes grupos. La información antes referida se concentró en hojas de recolección de datos para cada grupo de acuerdo al número de muestra, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para el análisis de las variables independientes y la prueba de Wilcoxon para el análisis de las variables dependientes presentándose los resultados de acuerdo a tablas y gráficas, una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa

RESULTADOS

En el período comprendido del 1° de Enero al 30 de Abril del 2006 ingresaron a la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Lic. Adolfo López Mateos un total de 124 pacientes de los cuales 57 pacientes tenían entre sus diagnósticos de ingreso Choque Séptico, Sepsis Grave o Sepsis con una prevalencia del 45%; de estos 57 pacientes 22 fueron eliminados del estudio siendo la causa principal la defunción de los pacientes antes de cumplir las 72 hrs. de estancia en el servicio y siendo otras causas la ausencia de algún reporte bioquímico indispensable en el seguimiento. De los 25 pacientes incluidos en el estudio 13 pacientes pertenecieron al grupo control y 12 pacientes al grupo de intervención.



1. La Mortalidad global fue de 28 % (7 defunciones) siendo en el grupo control de 30.76% (4 defunciones) y en el grupo de estudio 25 % (3 defunciones) como se observa en la tabla 1.
2. Los pacientes del grupo de intervención farmacológica presentaron mayor promedio de edad (67.33 vs 63.76), mayor puntaje de APACHE II (25.16 vs 23.23) y así mismo presentaron mayores probabilidades de defunción (67.73% vs 58.79%) que los pacientes del grupo control; sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$) siendo los grupos desde este punto de vista equiparables; lo anterior esta plasmado en la tabla 1.

3. No se encontraron diferencias en la mortalidad y el tiempo promedio de estancia hospitalaria fue mayor para los pacientes en tratamiento con Estatinas que para los pacientes del grupo control (16.83 vs 11.3) sin embargo esta diferencia no tuvo significancia estadística (p: 0.36) tabla1.
4. Tanto el grupo control como el grupo de intervención presentaron casi la misma prevalencia de patologías asociadas (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Cardiopatía, Neuropatía, etc.) e igualmente no existió diferencias de importancia en relación a la prevalencia de Sepsis o Choque séptico entre los grupos, tabla 1.
5. El comportamiento bioquímico (Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos, Colesterol, total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, Proteína C reactiva, TGO, TGP, CPK, DHL, BUN y Creatinina) al ingreso entre los grupos control y de intervención no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) lo anterior se plasma en la tabla 2.
6. El estado bioquímico del grupo control entre el momento del ingreso y el egreso no presentó diferencias significativas en la mayoría de los estudios (Hemoglobina, Hematocrito, Leucocitos, Colesterol LDL, Triglicéridos, Proteína C reactiva, TGO, TGP, CPK, DHL, BUN y Creatinina) únicamente se observó un aumento promedio del colesterol total (102.61 vs 141.3) y del colesterol HDL (26.56 vs 30.26) estadísticamente significativo con una p de 0.03 y de 0.04 respectivamente observado en la tabla 3.
7. El estado bioquímico del grupo de intervención entre el momento de ingreso y egreso solo presento diferencias significativas en el colesterol HDL (27.67 vs 43.33 p: 0.006) la PCR (15.35 vs 3.38 p: 0.003) el BUN (34.91 vs 23.91 p: 0.03) y la Creatinina (1.39 vs 0.94 p: 0.02) lo anterior se observa en la tabla 4.
8. El estado bioquímico al momento del egreso entre los grupos control y de intervención presentaron diferencias significativas en el colesterol HDL (30.26 vs 43.33 p:0.02), el colesterol LDL (85.29 vs 39.89 p:0.007), los triglicéridos (161.15 vs 77.91 p:0.0003) y la PCR (6.59 vs 3.38 p:0.01) mismas que están plasmadas en la tabla 5 y en las gráficas 1 y 2.
9. No se encontraron efectos secundarios ni complicaciones terapéuticas de acuerdo a las definiciones operacionales entre los grupos control y de estudio.

Tabla 1. DISTRIBUCION DEMOGRAFICA DE LOS PACIENTES

CATEGORIA	CONTROL	INTERVENCION	P
TOTAL DE PACIENTES	13	12	NS
MEJORIA	9	9	NS
DEFUNCION	4 (30.76%)	3 (25%)	0.4
FEMENINO	9	9	NS
MASCULINO	4	3	NS
EDAD	63.76	67.33	0.66
PUNTAJE DE APACHE	23.23	25.16	0.44
MORTALIDAD	57.89%	67.73%	0.41
Días de estancia	11.3	16.83	0.36
Diabéticos	6	6	NS
Hipertensos	6	6	NS
Neumópatas	1	2	NS
Cardiópatas	2	2	NS
Choque séptico	7	8	NS
Sepsis	6	4	NS

La p se determinó por la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney

Tabla 2. LABORATORIOS DE LOS PACIENTES AL INGRESO A LA UCI

CATEGORIA	CONTROL	INTERVENCION	P
Hemoglobina	11.87	11.4	0.48
Hematocrito	35.88%	33.86%	0.87
Leucocitos	13,533	17,118	0.26
Colesterol Total	102.61	93.58	0.33
Col. HDL.	26.56	27.67	0.89
Col. LDL	40.34	38	0.84
Triglicéridos	135.76	92.41	0.10
PCR	12.06	15.35	0.56
TGO	36.07	38.58	0.25
TGP	39.15	42.58	0.26
CPK	166.53	168.58	0.80
DHL	556.92	564.58	0.60
BUN	33.53	34.91	0.91
Creatínina.	1.26	1.39	0.64

La p se determinó por la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney

Tabla 3. EVOLUCION DE LOS PACIENTES CONTROL

CATEGORIA	INGRESO	EGRESO	P
Hemoglobina	11.87	10.64	0.08
Hematocrito	35.88%	31.47%	0.09
Leucocitos	13,533	13,800	0.5
Colesterol Total	102.61	141.3	0.03*
Col. HDL.	26.56*	30.26	0.04*
Col. LDL	40.34*	85.29	0.15
Triglicéridos	135.76*	161.15	0.3
PCR	12.06*	6.59	0.3
TGO	36.07*	30.46	0.2
TGP	39.15*	34.07	0.7
CPK	166.53*	79.15	0.87
DHL	556.92*	488.3	0.6
BUN	33.53*	27.61	0.3
Creatínina.	1.26*	1.36	0.69

La p se determinó por la prueba no paramétrica de Wilcoxon

* p con significancia estadística.

Tabla 4. EVOLUCION DE LOS PACIENTES DE INTERVENCION

CATEGORIA	INGRESO	EGRESO	P
Hemoglobina	11.4	11.05	0.3
Hematocrito	33.86%	33.25%	0.9
Leucocitos	17,118	11,300	0.07
Colesterol Total	93.58	98.5	0.2
Col. HDL.	27.67	43.33	0.006*
Col. LDL	38	39.89	0.9
Triglicéridos	92.41	77.91	0.37
PCR	15.35	3.38	0.003*
TGO	38.58	31.16	0.25
TGP	42.58	59.58	0.74
CPK	168.58	65.5	0.57
DHL	564.58	452.25	0.4
BUN	34.91	23.91	0.03*
Creatinina.	1.39	0.94	0.02*

La p se determinó por la prueba no paramétrica de Wilcoxon
* p con significancia estadística.

Tabla 5. COMPARACION DE PACIENTES AL EGRESO DE LA UCI.

CATEGORIA	CONTROL	INTERVENCION	P
Hemoglobina	10.64	11.05	0.38
Hematocrito	31.47%	33.25%	0.38
Leucocitos	13,800	11,300	0.80
Colesterol Total	141.3	98.5	0.17
Col. HDL.	30.26	43.33	0.02*
Col. LDL	85.29	39.89	0.007*
Triglicéridos	161.15	77.91	0.0003*
PCR	6.59	3.38	0.01*
TGO	30.46	31.16	0.97
TGP	34.07	59.58	0.71
CPK	79.15	65.5	0.78
DHL	488.3	452.25	0.23
BUN	27.61	23.91	0.72
Creatínina.	1.36	0.94	0.42

La p se determinó por la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.
*p con significancia estadística.

DISCUSION

La Sepsis continua siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad de la Terapia Intensiva a pesar de los avances terapéuticos basados en el uso juicioso de aminos, esteroides a dosis de stress (en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal) y el uso de Proteína C Activada; así mismo como se comentó en los antecedentes, las Estatinas presentan múltiples efectos que pueden potencialmente modificar la evolución del paciente séptico por medio de varios mecanismos entre los que se encuentran: Modificación de la "Lipemia de la Sepsis"²⁴, mecanismos antioxidantes²⁵, efectos inmunomoduladores^{26,27,28} y efectos reguladores de la actividad endotelial^{29,30,31}.

De la misma manera es de todos sabido que las Estatinas con medicamentos proscritos en pacientes con enfermedades agudas severas por el temor asociado de Miositis, Rabdomiólisis y falla hepática⁸, aun cuando no existen estudios fase III que confirmen esta aseveración.

En el presente estudio se observó que si bien el uso de Estatinas no modificó la mortalidad ni el tiempo de estancia de la UCI tampoco originó los efectos secundarios ni las complicaciones terapéuticas esperadas de acuerdo a la bibliografía.

Los efectos de las Estatinas en el estudio se observaron en la llamada "Lipemia de la Sepsis" la cual es un estado de Hiperlipoproteinemia condicionada por inhibición de la Lipoproteín-lipasa e incremento de la síntesis y secreción de triglicéridos por el hígado; como se observó, el uso de Estatinas se asoció a elevaciones significativas del Colesterol HDL y a disminuciones igualmente importantes del Colesterol LDL y los triglicéridos (Gráfica 1).

El uso de Estatinas también se asoció a disminución de la Proteína C Reactiva al momento del egreso (Gráfica 2), la cual es un marcador inespecífico de inflamación corroborando las propiedades antiinflamatorias sistémicas de estos medicamentos referidos en otros estudios.

Finalmente es necesario comentar que si bien la terapia con Estatinas en este estudio no modificó significativamente la mortalidad de los pacientes, la muestra poblacional es pequeña y los pacientes del grupo de intervención farmacológica presentaron mayores factores adversos para la evolución como fueron: mayor edad, mayor puntuación de Apache II y mayor índice de mortalidad que el grupo control.

Se requieren más estudios con muestras poblacionales de mayor amplitud, así como con diversos medicamentos de este grupo de fármacos, para corroborar los hallazgos antes comentados y así poder implementar a estos medicamentos en el tratamiento del paciente séptico de la UCI.

CONCLUSION FINAL

En este estudio se demostró que el tratamiento con Estatinas modificó la evolución bioquímica del paciente séptico de la UCI adultos del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

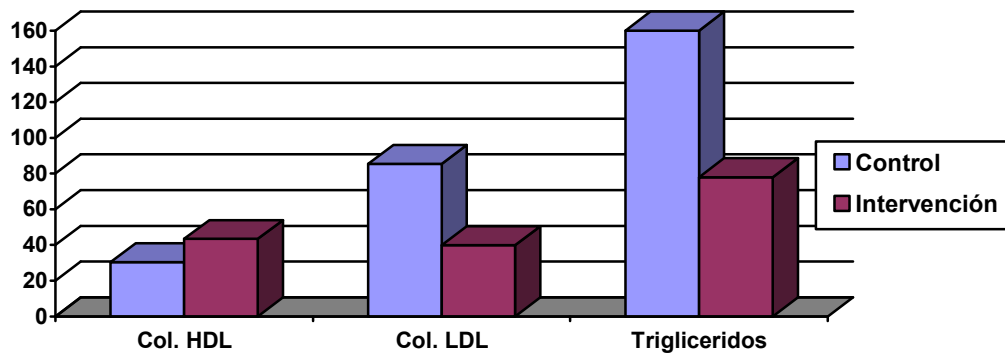
BIBLIOGRAFIA

1. Davignon J, Dufour R. An update on the statins. En lipids and vascular disease. Current issues. Editado por DJ Bettridge. Lonon: Martín Dunitz 2000; 201- 217.
2. Davignon J. The pleiotropic effects of drugs affecting lipid metabolism. En: proceeding of the XIth International symposium on Atherosclerosis. Editado por B Jacoto, D Mathe, JC Frucchart, Singapore; Elsevier Science, 1998; 63-77.
3. Davignon J. Methods and endpoint issues in clinical development of lipid-acting agents with pleiotropic effects. Am j Cardiol 1998; 81: 17F-23F.
4. Van Vliet AK, Negre- Aminou P, Van thiel GC. Action of lovastatin, simvastatin and pravastatin on sterol síntesis anteayer antiproliferative effct in cultured myoblast from human striated muscle. Biochem Pharmacol 1996; 52: 1387-1392.
5. Mundy G, Garret R, Harris S. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946-1949.
6. Hunninghake DB. HMG-CoA redictase inhibitors. J Lipid Res 1992; 3: 22-28.
7. Almog Y. Statins inflammation and sepsis: hypothesis. Chest 2003; 124: 740-743.
8. Adverse Drug Reactions Advisory committee. Risk factors for myopathy and rabdomiólisis with the statins. Australian adverse drug reactions bulletin 2004; 23:2.
9. The long-term intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events an death with pravsatatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol leves. N Eng J Med 1998; 339: 1349-1357.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomized trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
11. Sacks FM, Pfeffer MA, Moire LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigations. N. Eng J Med 1996; 335: 1001-1009.
12. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention. Neurology 2000; 54: 790-796.
13. Jhonson BA, Iacono AT, Zeevi A, Mc Curry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allograft. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1271-1278.

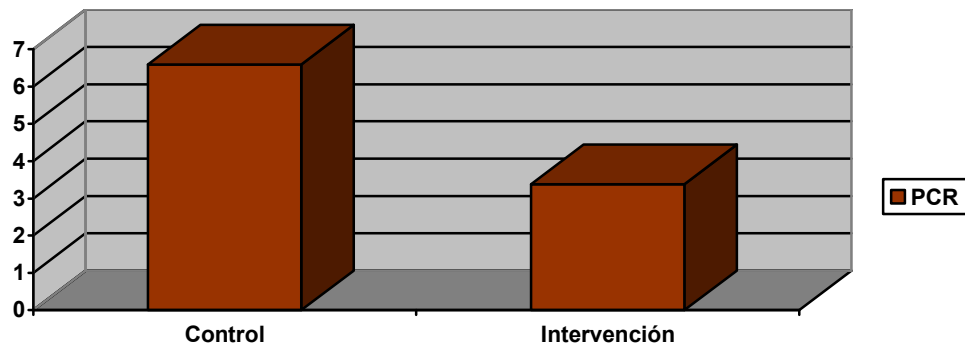
14. Fischetti F, Carreta R, Borutto G, Fluvastatin treatment inhibits leukocyte adhesion and extravasation in models of complement-mediated acute inflammation. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 186-193.
15. Nawawi H, Osman NS, Yusoff K, Khalid BA, Reduction in serum levels of adhesion molecules, interleukin-6 and C-reactive protein following short-term low-dose atrovastatin treatment in patients with non-familial hypercholesterolemia. *Horm Metab Res* 2003; 35: 479-485.
16. Granf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in user of statins. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2388-2394.
17. Park Hj, Kong D, Iruel-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductasa inhibitors interfered with angiogenesis by inhibiting the geranyl geranilation of Rho A. *Circ Res* 2002; 91: 143-150.
18. Wong WW, Dimitruoulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG CoA reductasa inhibitors and the malignant cell: the statin family of drug as triggers of tumors-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16: 508-519.
19. Sumi S, Beauchamp RD, Townsend CM, Pour PM, Ishizuka J, Thompson JC. Lovastatin inhibits pancreatic cancer growth regardless of RAS mutation. *Pancreas* 1994; 657-661.
20. Liappis AP, Kan VL, Rochester GC, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteriemia. *Clin Infec Dis* 2001; 33: 1352-1357.
21. Aqlmog V, Shefer A, Novack V. prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-885.
22. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and inmunomodulatory effects of statins. *Kidney int* 2003; 63: 12-23.
23. van Leeuwen HJ, Heesius EC, dallinga GM, van Stripp JA, Verhoef J, v Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1359-1366.
24. Harris HW, Gosnell JE, Kum Wenda L. The lipemia of sepsis: trglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity.
25. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiol Rev* 1994; 74: 139-162.
26. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG CoA rediutase 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.
27. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Eng J Med* 2001; 345: 1419-1421.

28. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001; 344: 1959-1965.
29. Rice JB, Stoll LL, Li WG. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1576-1582.
30. Pruetter D, Makowski J, Schnell M. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha toxin. *Circulation* 2002; 106: 2104-2110.
31. Masson JC, Ahmed Z, Makoff R. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Circ Res* 2002; 91: 696-703.
32. Cines DB, Pollak ES, Buck CA. Endothelial Cells in Physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3227-3561.
33. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38 : 270-272.
34. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranyl-geranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998; 83: 683-690.
35. Hernandez-perera O, Perez-sala D, Navarro-antolin J. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors, Atorvastatin and Simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2003; 170: 237-243.
36. Kaneta S, Satoh K, Kano S, Kanda M, Ichihara K. All Hydrophobic HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptotic death in rat pulmonary veins endothelial cells *Atherosclerosis* 2003; 170: 237-243.
37. Pishvanian AC, Trope BW, Lewis JH. Drug-induced liver disease in 2003. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 208-219.
38. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-1690.
39. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermot G, Carrillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
40. Base de datos estadísticos de la UCI adultos del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

Gráfica 1. Valores promedio al egreso de colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos en los pacientes del grupo control y el grupo de intervención.



Gráfica 2. Valores promedio al egreso de PCR en los pacientes del grupo control y el grupo de intervención.



Fuente: Tabla 5 pacientes de grupo control y del grupo intervención al egreso de la UCI,