

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**EL USO DE ESTATINAS REDUCE LA HOSPITALIZACIÓN POR INFECCIONES
GRAVES EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL**

QUE PRESENTA LA ALUMNA:

DRA ZAIRA MEDINA LÓPEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. RICARDO CORREA ROTTER

CO-TUTORES:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DEL 2008

Dr. Ricardo Correa-Rotter

Tutor de Tesis

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Rafael Valdez Ortiz

Co-tutor

Médico nefrólogo, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullas Herrero

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna del Instituto

Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Agradecimientos.

Gracias a José Antonio y Raquel por apoyarme en todo momento

Gracias a mis hermanos por estar conmigo

Gracias Fa por ayudarme a ser un mejor ser humano y por quererme tanto

Gracias a todas las personas que hacen posible el sueño de un país mejor

Zaira.

ÍNDICE

Antecedentes

Planteamiento del Problema

Justificación

Objetivos

Pacientes y Métodos

Análisis Estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

ANTECEDENTES.

I.1 Marco teórico:

El trasplante renal es el tratamiento de elección para un alto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (1,2). El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y de potentes esquemas de inmunosupresión ha permitido mejorar la calidad de vida del paciente y la sobrevida del injerto de forma significativa (3). A pesar de esto, los pacientes presentan una tasa elevada de complicaciones infecciosas directamente relacionadas con el tratamiento médico (4).

Las infecciones en pacientes con trasplante renal siguen siendo causa importante de hospitalización (5). Tradicionalmente se han dividido en tempranas (<1 mes), intermedias (1-6 meses) y tardías (>6 meses) (6). El riesgo de infección guarda relación directa con el estado neto de inmunosupresión y por ello, los gérmenes frecuentemente encontrados son de tipo oportunista como: virus (Citomegalovirus, virus Herpes simple, Varicela zoster, Epstein-Barr), bacterias nosocomiales (Pseudomonas, Staphylococcus aureus, Clostridium difficile), hongos endémicos (Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp. Paracoccidioides, Cryptococcus neoformans), Micobacterias (Mycobacterium tuberculosis) y parásitos (Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Strongyloides), entre otros (7, 8,9).

Las infecciones más frecuentes en estos pacientes son: Infección de vías urinarias (5-36%), neumonía (8-16%), infección por Citomegalovirus (de estos 30-

90% tendrá hallazgos serológicos de infección y un 10 a 50% desarrollará un síndrome clínico de enfermedad) e infección de la herida quirúrgica (7%) (10, 11,12).

Las infecciones postrasplante se han asociado con menor sobrevida del injerto y pérdida del mismo (13,14). A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad aún es elevada y representa la segunda causa de muerte en dichos pacientes (15,16,17). El impacto económico por episodio infeccioso, se ha estimado en 48,400 dólares en Estados Unidos de América (18) y en general; dicho país gasta alrededor de 16.4 mil millones de dólares por año en el tratamiento de pacientes sépticos (19). Aún con las medidas de prevención establecidas (20,21) no ha podido reducirse la incidencia de estas complicaciones.

Las estatinas son fármacos utilizados para el tratamiento de dislipidemias y tradicionalmente se han empleado en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (22). Se desarrollaron a principios de los años ochenta por el Dr. Akira Endo (23) y su mecanismo de acción consiste en la inhibición competitiva de la enzima 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A reductasa que cataliza el paso limitante en la síntesis hepática de colesterol (Figura 1) (24).

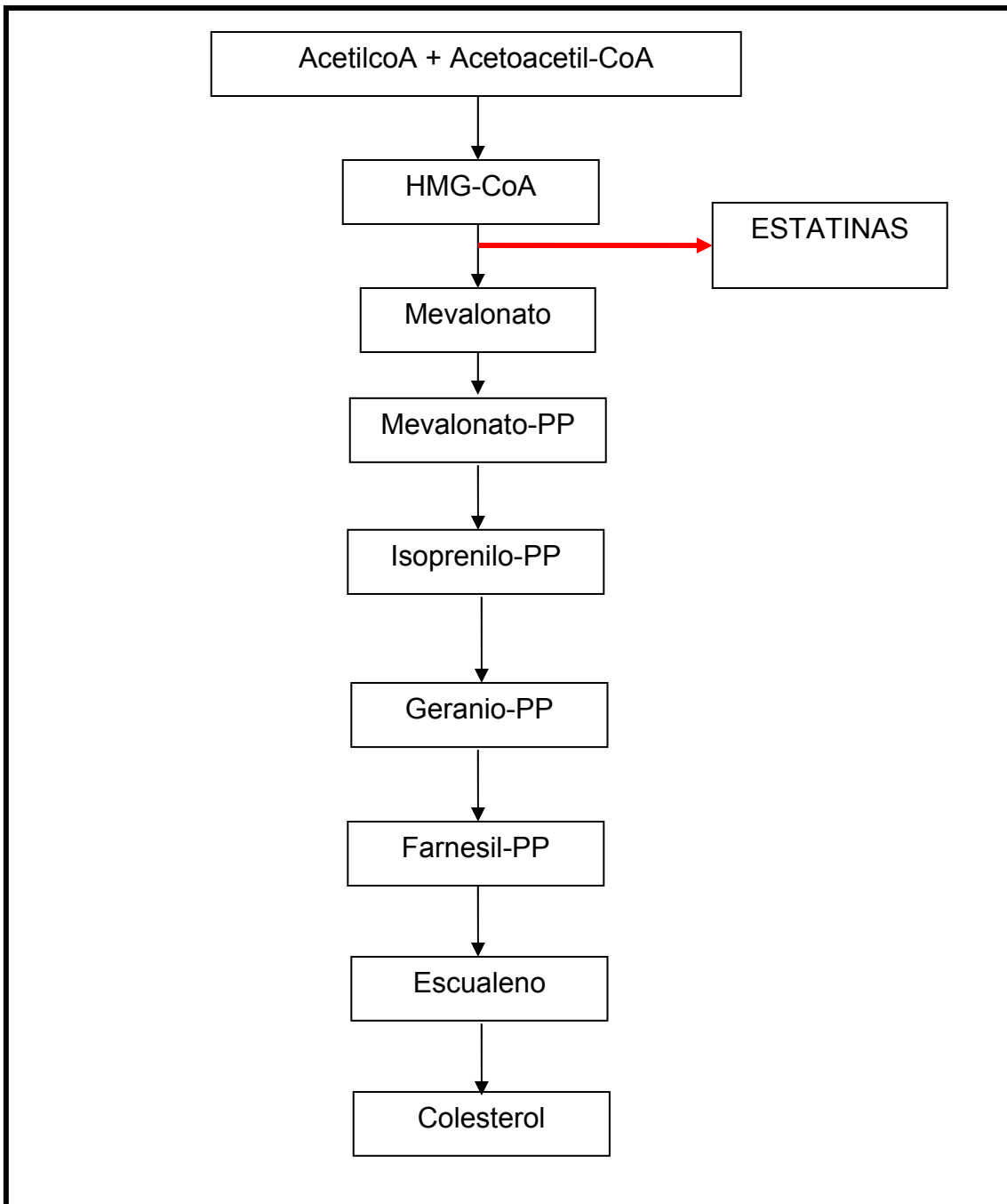


Figura 1. Síntesis de colesterol y mecanismo de acción de las estatinas

A mediados de los noventa, Shepherd et al., publicaron los resultados de un estudio en pacientes con hipercolesterolemia y tratados con estatinas, en quienes se demostró una disminución en la tasa de mortalidad global independientemente

del control de lípidos ⁽²⁵⁾. Posteriormente, estos hallazgos fueron reproducidos en el estudio WOSCOPS (Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study), el cual concluyó que los pacientes tratados con pravastatina presentaban una reducción significativa de riesgo de enfermedad coronaria también independientemente de la reducción sérica del LDL (*Low Density Lipoprotein*) ⁽²⁶⁾. Desde entonces, el término “**pleiotropismo**” se aplicó a los posibles efectos de las estatinas que no fuesen mediados por su acción hipolipemiente. En su definición más estricta, pleiotropismo es un término genético utilizado para describir la capacidad de un gen para influir múltiples rasgos fenotípicos en un organismo ⁽²⁷⁾.

Almog y cols, publicaron en el 2004 un estudio de cohorte en el cual el uso de estatinas se asoció con una reducción estadísticamente significativa de las tasas de sepsis grave e ingresos a la Unidad de Terapia Intensiva en pacientes que acudieron al hospital por sospecha de infección bacteriana ⁽²⁸⁾. Estos hallazgos fueron corroborados por otros autores quienes compararon la tasa de mortalidad por bacteriemia dentro de los 180 días del episodio infeccioso; ellos concluyeron que el uso de estatinas se asoció con una disminución en la mortalidad entre los días 31 y 180 del evento infeccioso ⁽²⁹⁾.

A partir del 2007, se han presentado claras evidencias sobre la reducción en tasa de muerte por infección asociado al uso de estatinas ^(30,31,32,33). Sin embargo, en contraste una población oriental (Taiwán), el uso de estatinas no demostró los beneficios señalados ⁽³⁴⁾.

Gupta et al., publicaron un estudio de cohorte en pacientes sometidos a hemodiálisis, en el cual, luego de un análisis multivariado, demostraron una

reducción en el riesgo de hospitalización por sepsis en pacientes en tratamiento con estatinas (35). Los efectos pleiotrópicos de las estatinas también se han documentado en pacientes receptores de trasplante renal (cadavérico) y cardíaco, en quienes se ha demostrado una disminución en el número de rechazos y vasculopatía del injerto, respectivamente (36,37).

El mecanismo a través del cual las estatinas podrían reducir las infecciones es poco claro. Se sabe que las estatinas disminuyen los isoprenoides, precursores importantes no esteroides del colesterol. Estos compuestos son esenciales para las reacciones de isoprenilación de las proteínas G asociadas a membrana que a su vez, juegan un papel fundamental en las vías de señalización, migración y proliferación celular (38).

Mediante estudios in vitro se ha establecido que las estatinas reprimen la expresión de MHC-II (*Major Histocompatibility Complex*) inducida por IFN- γ (Gamma-Interferon) en forma dosis-dependiente, este efecto se inhibe en presencia de mevalonato, sin impacto en la expresión de MHC-I. Además, el tratamiento in vitro con estatinas de células endoteliales y macrófagos disminuyó significativamente la proliferación de linfocitos T (Figura 2) (39, 40).

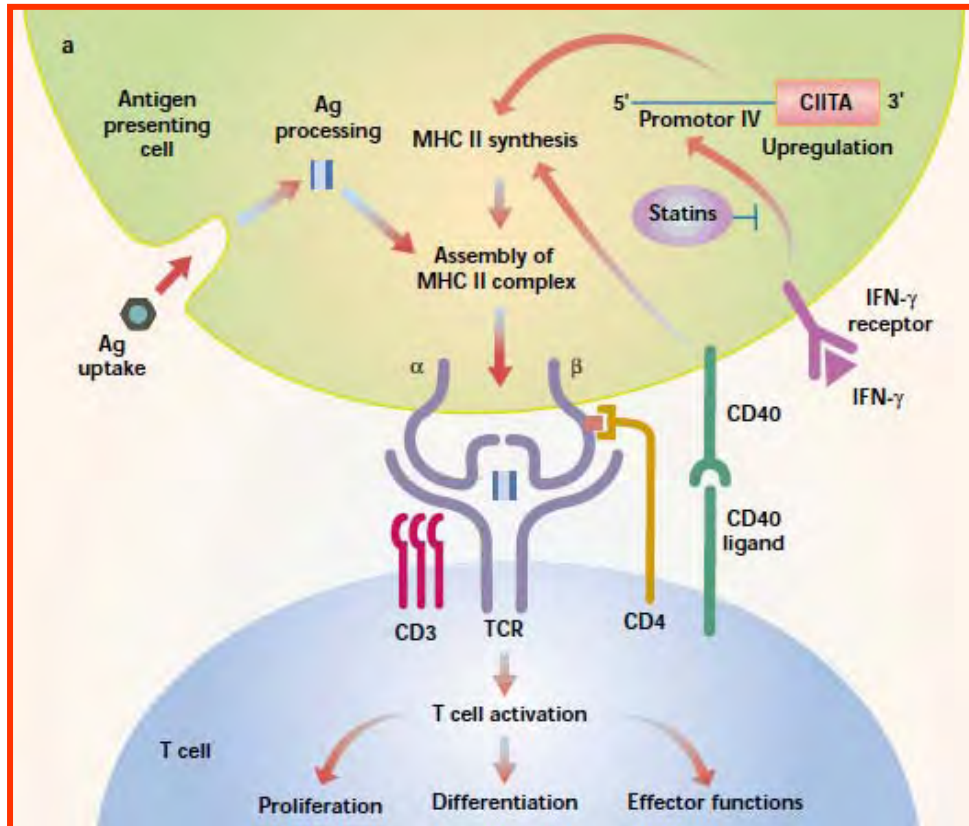


Figura 2. Efecto pleiotrópico de las Estatinas sobre MHC-II[♦]

Por otro lado, se han demostrado otros efectos pleiotrópicos de las estatinas

como (40,41,42):

- Reducción de niveles sanguíneos de proteína C reactiva
- Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión
- Bloqueo de la síntesis de radicales libres
- Incremento en prostaglandina E
- Disminución de síntesis de óxido nítrico
- Incremento en la actividad de trombomodulina
- Reducción de la expresión del factor tisular

[♦] Imagen de Nature Medicine 2000; 6(12) 1399-1402.

Otro estudio in Vitro mostró que las estatinas son agonistas del inhibidor del factor nuclear κ -B (NF- κ B), el cual a su vez, es activado por bacterias grampositivas, citocinas, radicales libres y virus (43). De hecho, recientemente se comprobó que al inhibir este factor nuclear con fluvastatina, se bloquea la replicación viral y síntesis de DNA viral en células endoteliales infectadas por Citomegalovirus (44).

Por todo lo anterior, existe suficiente evidencia clínica y experimental para investigar si existe algún efecto de las estatinas sobre la frecuencia de infecciones graves, en receptores de trasplante renal.

I.2 Planteamiento del problema

A pesar del desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores y de mejores técnicas quirúrgicas, las infecciones constituyen la segunda causa de muerte en pacientes receptores de trasplante renal. Las estatinas son fármacos que han sido relacionados con una reducción en las tasas de infecciones independientemente del control lipídico (efecto pleiotrópico).

En virtud de que los datos clínicos que sugieren el beneficio pleiotrópico de las estatinas, específicamente en lo que se refiere a infecciones, no son concluyentes, el presente trabajo buscó evaluar el posible papel de éstos fármacos en la incidencia de infecciones graves en pacientes receptores de trasplante renal.

I.3 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el efecto de la administración de estatinas sobre la incidencia de infecciones graves en pacientes con trasplante renal?

II. JUSTIFICACIÓN

Hallazgos recientes han sugerido un efecto protector de las estatinas en la prevención de infecciones graves y en la reducción de las tasas de mortalidad general en forma independiente al control de lípidos. A pesar de que se han establecido estrategias de prevención para el desarrollo de infecciones en pacientes con trasplante renal, las infecciones graves se mantienen como la segunda causa de muerte. Por lo anterior, cualquier maniobra que reduzca las tasas de infecciones tendrá un impacto positivo en la morbimortalidad de pacientes sometidos a trasplante renal.

III. OBJETIVOS

III.1 General

Evaluar si la administración de estatinas en pacientes con trasplante renal modifican la incidencia de infecciones graves.

III.2 Específico

Evaluar los posibles factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas graves en pacientes con trasplante renal

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV.1 Diseño del estudio

Cohorte retrolectiva

IV.2 Población en estudio

Se revisaron los expedientes clínicos del Departamento de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de pacientes sometidos a trasplante renal entre enero de 2001 y diciembre de 2003.

IV.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0. Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica de acuerdo a la distribución de variables. Para variables continuas se utilizó promedio y desviación estándar (DE). La comparación de promedios se realizó con la prueba T de Student no pareada. La comparación de medias de más de dos grupos se realizó con ANOVA de una cola o prueba de U de Mann Whitney dependiendo del caso. Para todas las comparaciones se fijó el nivel de significancia con un valor ∞ menor a 0.05 bimarginal. Las variables con significado estadístico y clínico se sometieron a un análisis de regresión logística binomial para establecer riesgos independientes de infección.

V. VARIABLES

V.1 Dependiente

Infecciones que ameritaron hospitalización en pacientes con trasplante renal.

V.2 Independientes

Fueron evaluadas de acuerdo al periodo postrasplante en:

Variables pretrasplante: edad, género y etiología de la insuficiencia renal que condicionó la indicación de trasplante.

Variables del trasplante: tipo de trasplante, haplotipos compartidos, terapia de inducción, esquema inmunosupresor.

Variables postrasplante: uso de estatinas, comorbilidades, insuficiencia renal aguda, perfil de lípidos, hemoglobina, albúmina sérica, pérdida del injerto y sobrevida del paciente.

V.3 Definición operacional de variables

Variable	Definición	Tipo variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento del trasplante	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Masculino Femenino
Etiología Insuficiencia Renal	Enfermedad que origina una disminución progresiva del filtrado glomerular y reducción de la masa renal con retención de productos de desecho nitrogenado y alteración del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.	De acuerdo a la enfermedad	Causa desconocida Enfermedades hereditarias Lupus Eritematoso Generalizado Diabetes Otras
Tipo trasplante	Proceso a través del cual se adquiere el riñón donado. Siendo el donador vivo relacionado aquel que tiene un vínculo de consanguinidad directa, como padre, madre o hermano. Se entiende como donador emocionalmente relacionado a aquél que tiene vínculo emocional y no consanguíneo con el receptor.	De acuerdo al individuo	TRDVR: Trasplante renal donador vivo relacionado TRDVNR: Trasplante renal donador vivo emocionalmente relacionado TRDC: Trasplante renal donador cadavérico
Haplotipos compartidos	Complejo mayor de histocompatibilidad que comparten el receptor con el donador	Ordinal	0, 1, 2
Terapia de inducción	Tratamiento farmacológico inmunosupresor indicado previo o durante el trasplante para evitar rechazo	Anti- IL 2	Dicotómica Sí, No.
Tiempo de isquemia fría	Intervalo transcurrido en horas, entre la perfusión del órgano con la solución de la preservación fría a 4° C y el retiro de la pinza arterial en el receptor.	Nominal	De acuerdo al paciente
Esquema	Combinación de fármacos indicados	Nominal	Ciclosporina

inmunosupresor	después del trasplante para evitar el rechazo del injerto y mantener la función estable del mismo.		Tacrolimus Sin inhibidor calcineurina
Uso de estatinas	Prescripción de estatinas después del trasplante, consignada en el expediente.	Nominal	Dicotómica Sí, No
Comorbilidades	Enfermedad adjunta en el paciente trasplantado.	Nominal	Dicotómica Sí, No
Hipertensión	Determinación en más de dos ocasiones de cifras de presión arterial mayor de 140/90. (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003).	Nominal	Dicotómica Sí, No
Dislipidemia	Trastorno en el metabolismo de lípidos caracterizado por incremento de niveles séricos de LDL (<i>Low density lipoprotein</i>), o triglicéridos y/o disminución de niveles séricos de HDL (<i>High density lipoproteins</i>)	Nominal	Dicotómica Sí, No
Obesidad	Índice de masa corporal mayor a 30	Nominal	Dicotómica Sí, No
Diabetes	Síndrome metabólico alterado, caracterizado por una glucosa plasmática de 126 mg/dl o mayor después de un ayuno de 8 horas o cifras de 200 mg/dl dos horas después de 75 g de glucosa administrados por vía oral. (Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2001)	Nominal	Dicotómica Sí, No
Insuficiencia Renal Aguda	Incremento en los niveles de creatinina mayor o igual a 0.5 mg/dl comparado la cifra al ingreso con la documentada previamente en el expediente.	Nominal	Dicotómica Sí, No
Perfil de Lípidos	Determinación de los niveles séricos de	Cuantitativa continua	LDL

	Colesterol total, VLDL, HDL, LDL y triglicéridos posterior al trasplante.		Nivel sérico de LDL expresado en mg/dL HDL Nivel sérico de HDL expresado en mg/dL Triglicéridos Nivel sérico de Triglicéridos expresado en mg/dL
Hemoglobina	Proteína sanguínea cuya función primordial es la oxigenación tisular.	Cuantitativa continua	Expresado en gr/ dl
Albúmina sérica	Proteína sanguínea sintetizada en el hígado, constituye la principal proteína sanguínea.	Cuantitativa continua	Nivel sérico
Pérdida del injerto	Desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal en el paciente postrasplantado, independientemente de la causa.	Nominal	Dicotómica Sí, No
Rechazo agudo	Incremento de la creatinina sérica asociado a cambios histológicos evaluados por la clasificación de Banff	Nominal	Dicotómica Sí, No
Proteinuria	Presencia de proteínas en orina en cantidad de 150 mg/día en recolección de orina de 24 hrs.	Nominal	Dicotómica Sí, No
Complicaciones vasculares	Desarrollo de hemorragia o estenosis de anastomosis del injerto renal	Nominal	Dicotómica Sí, No
Infecciones graves	Proceso inflamatorio secundario a un foco infeccioso que ameritó tratamiento intrahospitalario.	Nominal	Dicotómica Sí, No

VI. RESULTADOS

Durante el período de estudio, se realizaron 120 trasplantes en 118 pacientes de los cuales, se analizaron 99 pacientes que tenían información completa en el expediente clínico (83%). Las características demográficas de la población se describen en la Tabla 1. La edad promedio de la población general fue 33.6 ± 11.9 años; la distribución por sexo correspondió a 40 mujeres (40.4%) y 59 varones (58.6%). Las principales etiologías de insuficiencia renal pretrasplante fueron: idiopática en 43 pacientes (43.4%), enfermedades hereditarias en 12 pacientes (12.1%), lupus eritematoso generalizado en 12 (12.1%) y diabetes mellitus en 11 pacientes (11.2%).

Las características del trasplante se observan en la Tabla 2. Setenta y cuatro pacientes eran portadores de un TRDVR (74.7%), 18 pacientes TRDC (18.2%) y únicamente 7 pacientes un TRDVNR (7.1%). Respecto a los haplotipos compartidos, 54 pacientes (54.5%) compartían un haplotipo, 38 no compartían ningún haplotipo (38.4%) y 7 compartían dos haplotipos (7.1%). Solamente en 54 (54.2%) de los casos, se administró terapia de inducción con anti-IL2. En relación al esquema inmunosupresor inicial, en 39 (39.4%) pacientes el mismo incluyó ciclosporina A (CyA), en otros 39 (39.4%) incluía tacrolimus (39.4%) y en 21 pacientes no se administró un inhibidor de calcineurina (21.2%). El tiempo de isquemia fría fue en promedio de 242.4 ± 423.3 minutos.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar las variables del trasplante entre el grupo que recibió estatinas y el grupo sin ellas.

Como ha sido descrito previamente, la población estudiada se dividió en dos grupos, de acuerdo a si tomaron o no estatinas en el período postrasplante (Tablas 1 y 2). Cuarenta y siete pacientes se encontraban en el grupo que recibió estatinas y 52 en el grupo que no recibieron este fármaco. La población que recibía estatinas era significativamente más joven ($p < 0.001$). Por otra parte, observamos una tendencia a una mayor frecuencia de nefropatía diabética en los pacientes sin estatinas (6.4% versus 5.4%, $p = 0.08$). Las siguientes comorbilidades estaban presentes en la población total: 1) hipertensión arterial en 67 pacientes (67.7%), 2) dislipidemia en 80 sujetos (80.5%), 3) obesidad en 31 (31.3%), 4) diabetes mellitus en 15 pacientes (15.2%) y 4) otras en 50 pacientes (50.5%). Evidentemente, algunos pacientes tenían más de una comorbilidad. Como era de esperarse, el 100% ($n = 47$) de los pacientes con estatinas tenían dislipidemia, pero hubo 33 pacientes (65.7%) del grupo sin estatinas con diagnóstico de dislipidemia por perfil de lípidos anormal al momento del estudio y al comparar ambos grupos, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En relación al perfil de lípidos postrasplante, incluimos el último perfil de lípidos registrado en el expediente de los pacientes que no fueron hospitalizados por alguna infección y en los que sí fueron hospitalizados por infecciones, capturamos el último perfil de lípidos registrado en el expediente, previo al internamiento.

Se encontró que el nivel promedio de colesterol total en el grupo con estatinas fue significativamente menor (180.4 ± 34) al compararlo con el observado en el grupo sin estatinas (207 ± 41 mg/dL), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). El nivel sérico de HDL no mostró diferencia entre ambos grupos, pero los niveles de LDL en el grupo con estatinas fueron de 118 ± 44 mg/dL y en el grupo sin estatinas de 140 ± 57 mg/dL, ($p = 0.035$). Los triglicéridos en el grupo con estatinas fueron en promedio de 160.5 ± 70.9 mg/dL y en el grupo sin estatinas de 194.9 ± 81 mg/dL ($p = 0.028$). La cifra de hemoglobina postrasplante no fue diferente entre ambos grupos (14.5 ± 2.3 Vs 14.3 ± 2.3 g/dL) ni tampoco el nivel de albúmina sérica (3.9 ± 0.59 Vs. 3.8 ± 0.43 g/dL).

Complicaciones no infecciosas pos-trasplante:

Se presentó insuficiencia renal aguda en 25 (53.2%) pacientes con estatinas y en 20 (38.5%) pacientes del otro grupo. Veinticinco pacientes (25.3%) de la población total desarrollaron al menos un episodio de rechazo agudo, 11 en el grupo que recibió estatinas (23.4%) y 14 en el grupo que no recibió este fármaco (27%). Se documentó la presencia de proteinuria en 10 (21.3%) de los pacientes que recibieron estatinas y en 15 (28.8%) sin ellas. La presencia de complicaciones vasculares postrasplante, como fue descrito en la metodología, se presentaron en 11 pacientes del grupo con estatinas (23.4%) y en 10 (19.2%) del otro grupo. De los individuos tratados con estatinas, 3 (6.4%) perdieron el injerto y de los que no tomaban estatinas, también perdieron el injerto 3 (5.7%). Al

comparar todas estas variables entre los dos grupos, no fueron estadísticamente diferentes.

Complicaciones infecciosas graves postrasplante:

Cincuenta y cuatro pacientes (54.5%) fueron hospitalizados por algún episodio de infección grave: 20 pacientes correspondían al grupo con estatinas y 34 al grupo sin estatinas (65.4), esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.023$).

El análisis univariado (Tabla 5) mostró un menor riesgo relativo de hospitalizarse por una infección grave en pacientes que recibieron estatinas en algún momento del periodo postrasplante. Por otra parte, los pacientes con diabetes mellitus presentaron un mayor riesgo de desarrollar infecciones postrasplante.

Las variables con significancia clínica y significancia estadística se sometieron a análisis multivariado mediante regresión logística (Tabla 6). Se confirmó a la diabetes mellitus como el factor de riesgo independiente más significativo para el desarrollo de infección (RR 6.02, IC95% 1.2-29.2), mientras que el uso de estatinas redujo el riesgo de complicaciones infecciosas en 52% (RR 0.48, IC95% 0.18-0.99).

Tabla 1

Características demográficas de la población

Variables	General n = 99	Con estatinas n =47	Sin estatinas n = 52	P
Edad	33.6±11.9	29±9.14	37.7±12.6	< 0.001
Género (%)				
<i>Femenino</i>	40 (40.4)	17 (36.2)	23 (44.2)	NS
<i>Masculino</i>	59 (58.6)	30 (63.8)	29 (55.8)	NS
Etiología IRC (%)				
<i>Desconocida</i>	43 (43.4)	20 (42.6)	23 (44.2)	NS
<i>Hereditarias</i>	12 (12.1)	7 (14.9)	5 (9.7)	NS
<i>LEG</i>	12 (12.1)	6 (12.8)	6 (11.5)	NS
<i>Diabetes</i>	11 (11.2)	3 (6.4)	8 (15.4)	0.08
<i>Otras</i>	21 (21.2)	11 (23.3)	10 (19.2)	NS
Comorbilidades (%)				
<i>Hipertension</i>	67 (67.7)	31 (66)	36 (69.2)	NS
<i>Dislipidemia</i>	80 (80.5)	47 (100)	33 (65.7)	< 0.001
<i>Obesidad</i>	31 (31.3)	11 (23.4)	20 (38.5)	NS
<i>Diabetes</i>	15 (15.2)	4 (8.5)	11 (21.2)	NS
<i>Otras</i>	50 (50.5)	23 (48.9)	19 (36.5)	NS

Tabla 2

Características del Trasplante

Variables	General n = 99	Con estatinas n =47	Sin estatinas n = 52	P
Tipo de Trasplante (%)				
<i>TRDVR</i>	74 (74.7)	37 (78.7)	37 (71.2)	NS
<i>TRDC</i>	18 (18.2)	7 (14.9)	11 (21.2)	NS
<i>TRDVNR</i>	7 (7.1)	3 (6.4)	4 (7.7)	NS
Haplotipos (%)				
<i>0</i>	38 (38.4)	16 (34)	22 (42.3)	NS
<i>1</i>	54 (54.5)	27 (57.4)	27 (57.9)	NS
<i>2</i>	7 (7.1)	4 (8.5)	3 (5.8)	NS
Anti IL2 (%)	54 (54.5)	26 (55.3)	28 (53.8)	NS
Inmunosupresión (%)				
<i>CyA</i>	39 (39.4)	15 (31.9)	24 (46.2)	NS
<i>Tacrolimus</i>	39 (39.4)	20 (42.8)	19 (36.5)	NS
<i>Sin inhibidor de calcineurina</i>	21 (21.2)	12 (25.6)	9 (17.3)	NS
Tiempo de isquemia fría (min)	242.4 ± 420.3	210 ± 410.1	271.9 ± 431	NS

Tabla 3

Resultados de Exámenes de Laboratorio Postrasplante

Variabes	General n=99	Con estatinas n=47	Sin estatinas n=52	P
Laboratorios postrasplante (X±DE)				
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	194.6 ± 40	180.4 ± 34	207 ± 41	0.001
<i>HDL (mg/dL)</i>	44.8 ± 14.5	43.5 ± 15.4	45.9 ± 13.7	NS
<i>LDL (mg/dL)</i>	129.8 ± 52.6	118 ± 44	140 ± 57	0.035
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	178.6 ± 78.4	160.5 ± 70.9	194.9 ± 81	0.028
<i>Hemoglobina (mg/dL)</i>	14.4 ± 2.3	14.5 ± 2.3	14.3 ± 2.3	NS
<i>Albúmina sérica (mg/dL)</i>	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.59	3.8 ± 0.43	NS

Tabla 4

Complicaciones postrasplante

Variable	General n=99	Con estatinas n=47	Sin estatinas n=52	P
Complicaciones (%)				

<i>Infecciones graves</i>	54 (54.5)	20 (42.6)	34 (65.4)	0.023
<i>Insuficiencia renal aguda</i>	45 (45.5)	25 (53.2)	20 (38.5)	NS
<i>Rechazo agudo</i>	25 (25.3)	11 (23.4)	14 (27)	NS
<i>Proteinuria</i>	25 (25.3)	10 (21.3)	15 (28.8)	NS
<i>Vasculares</i>	21 (21.2)	11 (23.4)	10 (19.2)	NS
<i>Pérdida injerto</i>	6 (6.1)	3 (6.4)	3 (5.7)	NS

Tabla 5

Análisis Univariado

Variable	No infecciones	Infecciones	RR	IC 95%	P
<i>Uso de Estatinas</i>	20 (42.6)	34 (65.4)	0.3	0.2-0.8	0.02
<i>Insuficiencia renal aguda</i>	25 (53.2)	20 (38.5)	1.8	0.8-4.1	NS
<i>Rechazo agudo</i>	11 (23.4)	14 (27)	0.6	0.2-1.5	NS
<i>Proteinuria</i>	10 (21.3)	15 (28.8)	0.6	0.2-1.6	NS
<i>Complicaciones vasculares</i>	11 (23.4)	10 (19.2)	1.5	0.5-3.9	NS
<i>Diabetes</i>	4 (8.5)	11 (21.2)	2.8	1.1-9.7	0.04
<i>Pérdida del injerto</i>	3 (6.4)	3 (5.7)	1.1	0.2-5.8	NS

Tabla 6

Análisis de Regresión Logística

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald's</i>	<i>Df</i>	<i>Sig</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95%</i>
Diabetes mellitus	1.795	.805	4.973	1	.026	6.02	1.2-29.2
Estatina	.858	.433	3.927	1	.048	0.42	0.18-0.99

VII. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron, como era esperado que la presencia de diabetes mellitus en pacientes con trasplante renal, favorece el riesgo de presentar infecciones graves. Por otra parte, es interesante que el grupo de pacientes que recibió estatinas para el manejo de hiperlipidemia (en algún momento del período postrasplante), presentaron una menor incidencia de infecciones graves.

Existen algunas variables importantes que no se registraron en el presente trabajo, como tiempo de consumo de estatinas, dosis, interrupción del tratamiento y el tipo específico de estatina, lo cual establece limitaciones relevantes a nuestro estudio.

Sin embargo, el efecto protector para desarrollar infecciones observado en pacientes que recibieron estatinas es probablemente independiente del control lipídico. Aún cuando los valores de triglicéridos y de LDL fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos y son probablemente significativos para posibilidad de riesgo cardiovascular, no existe evidencia alguna en la literatura que sugiera que por este mecanismo pudiera haber reducción de riesgo infeccioso. Este estudio incluyó en su mayoría a pacientes jóvenes con etiología idiopática de insuficiencia renal que en general recibieron injertos de donador vivo relacionado y que tenían injerto funcionando al momento del estudio.

Es importante comentar que el 65% de los pacientes que nunca recibieron estatinas tenían perfil de lípidos anormal, factor de riesgo cardiovascular no adecuadamente atendido ya que no recibían medidas farmacológicas para su corrección. Este aspecto deberá mejorarse en la vigilancia y tratamiento del paciente postrasplante.

En forma similar a lo observado en nuestro estudio, en pacientes de otras poblaciones se ha descrito una disminución del riesgo de desarrollar infecciones (37, 42). Como comentamos en la introducción del presente trabajo, se han explorado diversos mecanismos fisiopatológicos potencialmente involucrados en este efecto pleiotrópico, sin embargo, el mecanismo o mecanismos fisiopatológicos y moleculares precisos por los cuales éste hecho se presenta aún se desconocen.

Como se comenta en la sección de material y métodos, el diagnóstico de infección grave fue establecido para aquellos procesos infecciosos de magnitud tal, que justificaron el internamiento del paciente. Una limitación importante del diseño de nuestro trabajo fue que no se recabó información específica sobre el tipo de infección y la microbiología de cada una de estas infecciones graves. Esto es importante, a la luz de hallazgos recientes en estudios experimentales que describen efectos pleiotrópicos de las estatinas en células infectadas por Citomegalovirus, causa importante de pérdida del injerto y hospitalizaciones en nuestros pacientes.

Es importante mencionar que si bien en forma global el análisis multivariado mostró que el uso de estatinas puede proteger contra el desarrollo de infecciones graves, la dosis para obtener dicho efecto se desconoce. Asimismo, se desconoce la cronología de la administración de dicho fármaco, es decir, si debe administrarse en forma sostenida o si su uso en forma temporal en los primeros meses postrasplante, período de máximo riesgo para infecciones graves, es lo indicado. En el presente estudio, la cronología de la administración de estatinas en el periodo postrasplante es altamente variable entre los pacientes incluidos en el grupo que recibió éstos fármacos.

Por lo anterior, sería deseable la realización de un ensayo clínico que evaluase estos aspectos en forma controlada, sin embargo, su realización es poco probable ya que aleatorizar el uso de estatinas sería cuestionable en una población con elevada frecuencia de dislipidemia ^(45,46). Sería en su lugar más factible un estudio de cohorte con vigilancia y registro prospectivos muy estrechos de una serie amplia de variables de interés en este caso.

No observamos diferencia en los niveles de albúmina sérica, desarrollo de proteinuria, episodios de rechazo agudo, eventos de insuficiencia renal aguda o pérdida del injerto a diferencia de lo que se ha informado en otros estudios ⁽⁴⁶⁾. Este hecho pudiera estar relacionado al tamaño de la población estudiada y a un tiempo de seguimiento limitado.

Si bien el estudio no fue diseñado para evaluar la incidencia y tipo de infecciones, es interesante observar que el número de infecciones graves que condicionaran la necesidad de hospitalización fue inferior a lo habitualmente descrito en la literatura (11,12). No existen factores identificados en ésta población que pudieran explicar claramente esto, sin embargo, es importante recordar que en nuestra población son muy escasos los pacientes trasplantados con nefropatía diabética y por otra parte, la edad promedio de la población es claramente menor que la observada en la mayor parte de las series publicadas (1,2).

El presente estudio es el primero de una línea prometedora de investigación que pudiera abrir una nueva estrategia terapéutica para disminuir las infecciones postrasplante, problema de salud en ésta creciente población de pacientes.

VIII. CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que el uso de estatinas en receptores de trasplante renal pueden ser un factor protector para el desarrollo de infecciones graves postrasplante, hallazgo probablemente independiente del control lipídico. No se observó un impacto del uso de las estatinas en la presencia de rechazo agudo, proteinuria o pérdida del injerto. Será necesaria la realización de estudios de investigación prospectivos y controlados para definir los beneficios clínicos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Harper AM. The UNOS OPTN waiting list, 1988-1998. In: Cecka JM Terasaki PI eds. Clinical transplants 1999. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2000: 71-82.
- 2) Suditida S, Ronald P, Merion R. Kidney transplantation and wait listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice PaTTERNS Study (DOPPS). *Kidney International* 2005;68: 330-337.
- 3) Morris PJ. Transplantation – A Medical Miracle of the 20th Century. *N Engl J Med* 2004; 351; 26: 2678-2680.
- 4) Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-29.
- 5) Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57: 307-313, 2000.
- 6) Adams P. Long-Term Patient Survival: Strategies to Improve Overall Health. *Am J Kidney Dis* 2006; 47;2: S65-S85.
- 7) Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601-14.
- 8) Pizzo, PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999: 341;12: 893-900.
- 9) Wilck M Fishmann. The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Organ Transplant* 2005; 10: 301-6.
- 10) Bouza E, Loeches B, Muñoz P. Fever of Unknown Origin in Solid Organ-Transplant Recipients. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 1033-1054.
- 11) Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, Chandrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: Current epidemiology and associates risk factors. *Clin Transplant* 2006;20(4):401-9.
- 12) Charfeddine K, Zaghden S, Karrat M Kamoun K, Jarraya F Hachicha J. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2005;37(6):2823-5.

- 13) Ranjan, Dinesh, Burke, George, Esquenazi, Violet, Milgrom, Martin. Factors affecting the ten-year outcome of human renal allografts: The effect of viral infections. *Transplantation* 1991;51;1:113-117.
- 14) Stephen R, Butterly D, Alexander B, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;37(4):659-676.
- 15) Arjang D, Millie S, Muth B, Muehrer R, Hofmann M, Pirsch J, Howard A, Mourad G, Becker B. Medical Care of Kidney Transplant Recipients after the First Posttransplant Year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 623-640.
- 16) Kulkarni S, Naureckas E, Cronin DC. Solid-organ transplant recipients treated with drotrecogin alfa (activated) for severe sepsis. *Transplantation* 2003;75:899-901.
- 17) Perri A, Fumagalli R. Sepsis in Transplanted Patients: Beyond Antibiotic Therapy. *Transplant Proc* 2008;40(4):1207-11.
- 18) Kutinova A, Woodward RS, Ricci JF, Brennan DC. The incidence and costs of sepsis and pneumonia before and after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2006(6):129-39.
- 19) 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.
- 20) Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation Recommendations for Screening, Monitoring and Reporting of Infectious Complications in Immunosuppression Trials in Recipients of Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):262-274.
- 21) Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N Engl J Med* 1991;324:1057-9.
- 22) Bays H. Statin safety: An Overview and Assessment of the data-2005. *The Am J Cardiol* 2006;97(8A):6C-26C.
- 23) Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006;47:1339-1351.
- 24) Guyton John R. Benefit versus Risk in Statin Treatment. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):95C-97C.
- 25) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.

- 26) Packard CJ. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-45.
- 27) Halcox J, Deanfield J. Beyond the laboratory: Clinical Implications for Statin Pleiotropy. *Circulation* 2004;109:42-48.
- 28) Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, Friger M, Zeller L, Danon A. Prior Statin Therapy Is Associated With a Decreased Rate of Severe Sepsis. *Circulation* 2004;110:880-885.
- 29) Thomsen R, Hundborg H, Johnsen S, Pedersen L, Sorensen H, Schonheyder H, Lervang H. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: A population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34(4): 1080-1086.
- 30) Gao F, Linhartova L, Johnston AM, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth* 2008 Mar;100(3):288-98.
- 31) Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafaidilis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008 Apr;61(4):774-785.
- 32) Bromilow J, Schuster B. The use of statins in intensive care unit patients with sepsis. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Apr;35(2):265-8.
- 33) Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, Novack L, Gilutz H. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35(2): 372-378.
- 34) Yang K, Chien J, Tseng W, Hsueh P, Yu Ch, Wu Ch. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *Am J Emerg Med* 2007;25:494-501.
- 35) Gupta R, Plantinga L, Fink N, Melamed M; Coresh J, Fox C, Levin N, Powe N. Statin Use and Hospitalization for Sepsis in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2007;297(13): 1455-1463.
- 36) Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation –a pilot study. *Transplantation* 1996;61:1469-1474.
- 37) Kobashigawa JA. Statins in Solid Organ Transplantation: Is there an Immunosuppressive Effect? *Am J Transplantation* 2004;4:1013-1018.
- 38) Almog Y. Statins, Inflammation and Sepsis: Hypothesis. *Chest* 2003; 124:740-743.

- 39) Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-1402.
- 40) Mach F. Statins as Immunomodulatory Agents. *Circulation* 2004;109:15-17.
- 41) Terblanche M, Almog Y, Rosenson R, Smith T, Hackman D. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-68.
- 42) Terblanche M, Almog Y, Rosenson R, Smith T, Hackman D. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006;6:242-8.
- 43) Kausik K, Cannon C. Early Time to Benefit with Intensive Statin Treatment: Could It Be the Pleiotropic Effects? *Am J Cardiol* 2005;96:54F-60F.
- 44) Potena L, Frascaroli G, Grigioni F, Lazzarotto T, Magnani G, Tomasi L, Cocolo F. Hydroxymethyl-Glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition Limits Citomegalovirus Infection in Human Endothelial Cells. *Circulation* 2004;109:532-536.
- 45) Tannock LR, Reynolds LR. Management of dyslipidemia in patients after solid organ transplantation. *Postgrad Med* 2008 Apr;120(1):43-9.
- 46) Marchetti P, Navalesi R. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest*. 2000 Jul-Aug;23(7):482-90.