



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“ EFECTO PROFILÁCTICO DE LA PRAVASTATINA EN LA INCIDENCIA
DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR (NAV)”**

Trabajo de Investigación Clínica

PRESENTADO POR:

DRA. ADRIANA GONZÁLEZ ANDUJO

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Cesar Iván Elizalde Barrera

Dra. Leticia Rodríguez López

MÉXICO, D. F.

2016



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.

**EFFECTO PROFILÁTICO DE LA PRAVASTATINA EN LA INCIDENCIA DE
NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR (NAV)**

DRA. ADRIANA GONZÁLEZ ANDUJO

Vo. Bo.
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.
DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**EFFECTO PROFILÁTICO DE LA PRAVASTATINA EN LA INCIDENCIA DE
NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR (NAV)**

DRA. ADRIANA GONZÁLEZ ANDUJO

Vo. Bo.
DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN

Vo. Bo.
DR. CESAR IVÁN ELIZALDE BARRERA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermana por todo el cariño, la paciencia y el esfuerzo que depositaron en mi.

A Carlos, por su amor , su apoyo incondicional y por estar a mi lado en todo momento.

A mis asesores y profesores por el tiempo, atención y apoyo académico sin el cual no hubiese podido lograr el objetivo.

A mis amigos por su confianza y por contribuir a cada uno de mis logros a lo largo de mi vida.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Introducción.....	8
Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de investigación.....	16
Justificación.....	17
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	18
Material y métodos.....	18
Diseño del estudio	18
Definición de variables.....	19
Tipo de muestreo.....	21
Cálculo del tamaño de muestra	
Procedimientos.....	21
Análisis estadístico.....	25
Resultados.....	27
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Perspectivas.....	37
Referencias bibliográficas.....	38
Anexos	41

RESUMEN

Objetivo: determinar si la profilaxis con pravastatina en comparación con placebo disminuye el riesgo de Neumonía asociada al ventilador (NAV).

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Xoco, México DF, en 44 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se les asignó a recibir de manera aleatoria pravastatina 40 mg (ó 10 mg en caso de LRA)(n= 22) o placebo (n= 22) y se siguieron durante 10 días o hasta el fallecimiento del paciente..

Resultados: Catorce (32.55%) de los 44 pacientes desarrollaron NAV, 8 (36.3%) en el grupo de pravastatina, y 6 (28.7 %), en el grupo placebo, $p= 0.51$. La mortalidad global fue de 39% (17/44). Por grupo de tratamiento ocurrió en 36.3% (8/22) de los pacientes que recibieron pravastatina y en el 42.8 % (9/22) del grupo placebo, $p= 0.53$.

Conclusiones: no se observó beneficio de la administración profiláctica de pravastatina en la incidencia de NAV. Consideramos necesario investigar un posible efecto benéfico de las estatinas en la sobrevida de pacientes con neumonía establecida.

SUMMARY

Objective: to determine whether prophylactic pravastatin compared to placebo reduces the risk of ventilator-associated pneumonia (VAP).

Material and Methods: A controlled clinical trial, double-blind in the service of Internal Medicine, General Hospital Xoco, Mexico City in 44 patients who met the inclusion criteria and were assigned randomly to receive pravastatin 40 mg (or was performed 10 mg if LRA) (n = 22) or placebo (n = 22) and were followed for 10 days or until the patient's death ..

Results: Fourteen (32.55%) of the 44 patients developed VAP, eight (36.3%) in the pravastatin group, and 6 (28.7%) in the placebo group (p = 0.51). Overall mortality was 39% (17/44) and by treatment group, occurred in 36.3% (8/22) patients in the pravastatin group and 42.8% (9/22) in the placebo group (p = 0.53).

Conclusions: no benefit of prophylactic administration of pravastatin in the incidence of VAP was observed. We consider it necessary to investigate a possible beneficial effect of statins on survival of patients with established infection.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico.

La neumonía asociada a ventilador (NAV) es la segunda causa de infección nosocomial más común en la Unidad de Cuidados Intensivos, con incidencia entre 9 y 27%. En México existen estudios que la reportan entre 4.3 y 48.4%.

La NAV es usualmente ocasionada por bacterias y es actualmente la segunda causa de infección nosocomial en EUA.. Es responsable de la prescripción de 50% de los antibióticos. Los pacientes que desarrollan NAV, en comparación con los pacientes que no la desarrollan presentan mayor mortalidad que va de 24- 50%, en ellos se prolonga la estancia intrahospitalaria con un promedio de 7 – 9 días por paciente y genera más costos en el tratamiento.

La llave en la patogenia en la NAV es la colonización de las vías respiratorias altas con microorganismos potencialmente patógenos como: *Acinetobacter species*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus*, particularmente *S. aureus* metilcilinoresistente (MRSA), entre otros. La neumonía por *S. aureus* es más común en pacientes con Diabetes Mellitus, trauma craneoencefálico y aquellos pacientes hospitalizados en UCI.

La NAV en raras ocasiones es causada por microorganismo anaerobios o especies como *L. pneumophila*. En pacientes con alguna inmunosupresión es común encontrar desarrollo de NAV secundaria a hongos y virus.

Cuando el proceso de intubación se prolonga más de 5 días se aumenta el riesgo de adquirir microorganismos multidrogoresistentes, y de esta forma aumenta la mortalidad. La prevalencia de cepas multidrogoresistentes varía según la población de estudio y las condiciones hospitalarias.

Las fuentes de patógenos para NAV incluyen dispositivos sanitarios, el medio ambiente (aire, agua, equipo y fomites), y comúnmente la transferencia de microorganismos entre el paciente y el personal u otros pacientes.

Existe un número de factores de colonización en el huésped y relacionados con el tratamiento, tales como la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente, cirugía previa, la exposición a los antibióticos, a otros medicamentos, y la exposición a aparatos respiratorios invasivos y equipos.

La aspiración de patógenos de la orofaringe, o fuga de secreciones que contienen bacterias alrededor del tubo endotraqueal son las principales vías de entrada de bacterias en el tracto respiratorio inferior.

Otros incluyen la inhalación o inoculación directa de patógenos en la parte baja de las vías respiratorias, la diseminación hematológica de la vía intravenosa infectada, y la translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal

El estómago y los senos paranasales pueden ser posibles reservorios de patógenos nosocomiales que contribuyen a la colonización bacteriana de la orofaringe, pero su contribución es objeto de controversia, puede variar por la población en riesgo.

Para que se produzca NAV, el delicado equilibrio entre las defensas del huésped y la propensión para la colonización microbiana y la invasión debe cambiar en favor de la capacidad de los patógenos a persistir e invadir las vías respiratorias inferiores. La intubación provoca que finalmente los microorganismos que colonizan la cánula orofaríngea se aspiren hacia las vías respiratorias bajas y se desarrolle NAV.

Debido a esto, durante los últimos 25 años se han realizado diversos estudios sobre la prevención de NAV mediante el uso de la ventilación no invasiva en los pacientes en estado crítico, sin embargo, este tipo de soporte ventilatorio solo ha demostrado utilidad en número reducido de patologías, lo cual impide su generalización.

La ventilación mecánica no invasiva incluye una serie de técnicas encaminadas a aumentar la ventilación alveolar sin tener que colocar un tubo endotraqueal o utilizando traqueostomía, el objetivo es corregir el intercambio de gases y descanso de la musculatura respiratoria mientras el tratamiento farmacológico se encamina a corregir la causa subyacente de la falla respiratoria aguda.

Aunque la intubación endotraqueal es indiscutible como soporte ventilatorio a largo plazo en pacientes con falla respiratoria aguda, en principio es difícil saber que pacientes necesitarán ventilación mecánica prolongada, por lo que el objetivo fundamental de esta opción ventilatoria es evitar la intubación endotraqueal sobre todo con el conocimiento de la fisiopatología de las descompensaciones agudas.

En la actualidad existen opciones para prevenir la aspiración de microorganismos en los pacientes que se encuentran con intubación orotraqueal, las más importantes son: a) la prevención de la transmisión cruzada de microorganismos entre los pacientes y el personal de salud, b) la posición supina con elevación de la cabecera de 30 a 45 grados, c) el uso de sondas orogástricas en comparación con las nasogástricas, d) la aspiración continua de secreciones subglóticas, e) mantener la presión del globo del tubo endotraqueal entre 20 y 30 cmH₂O para evitar la inoculación del tracto respiratorio inferior con bacterias patógenas y f) la implementación de protocolos de extubación temprana, siempre que las condiciones del paciente lo permitan.

Es importante señalar que el uso de antibióticos sistémicos de manera profiláctica no está recomendando en este tipo de pacientes como medida de prevención de NAV.

En 1994 el Scandinavian Simvastatin Survival Study demostró que el tratamiento con estatinas reduce la mortalidad total aun en sujetos con niveles basales de colesterol LDL considerados como “normales”.

En 1976 Endo y cols, aislaron a las estatinas a partir de un moho, *Penicillium citrinium*. La primera estatina estudiada en seres humanos fue el compactin cuyo nombre se cambió a mevastatina, posteriormente Alberts y cols. crearon la primera estatina (lovastatina), aislada de *Aspergillus terreus* y aprobada para uso en seres humanos.

A diferencia de pravastatina, las restantes estatinas se ligan extensamente a la albúmina y a otras proteínas del plasma, se unen de manera covalente al

sitio activo de la HMG-CoA reductasa, enzima implicada en la síntesis del ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol.

Recientemente, se ha descrito que las estatinas no sólo compiten con el sustrato natural por el sitio activo de la enzima, además, alteran la conformación de esta última y limitan su actividad funcional, lo que aumenta su eficacia y su especificidad. El colesterol, y otros productos intermediarios, llamados isoprenoides, ejercen una retroalimentación negativa sobre la expresión del gen que codifica la producción de la enzima reductasa.

Las estatinas (inhibidoras de la 3-hidroxi-3 metilglutaril-coenzima A reductasa) constituyen un grupo farmacológico que fue introducido al campo clínico por su propiedad hipolipemiente al disminuir las concentraciones séricas de colesterol. Poseen actividades ateroprotectoras independientes de lípidos al mejorar la disfunción endotelial mediante la inhibición la inflamación vascular, la trombosis y el estrés oxidativo. Adicionalmente, disminuyen la producción de citocinas inflamatorias principalmente IL-1, IL-6, TNF- alfa e interferón gama, interfieren con el reconocimiento de productos bacterianos por las células del sistema inmune y es así como suprimen la cascada inflamatoria. Se ha demostrado que las estatinas tienen propiedades antiapoptóticas y antioxidantes conocidas como “efectos pleiotrópicos” que podrían ser relevantes en la patogénesis de la sepsis, además de propiedades antimicrobianas directas y de regulación de la respuesta virológica que aún se encuentran en investigación.

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LAS ESTATINAS:

Restauración de la función endotelial

Las estatinas mejoran la disfunción endotelial mediante una disminución en los niveles sanguíneos de colesterol y mediante un aumento en la síntesis endotelial de óxido nítrico, estimulando y regulando la acción de la enzima Óxido Nítrico sintasa endotelial.

Disminución del estrés oxidativo:

Tienen una acción sobre la modulación del estrés oxidativo, además de reducir la generación de especies reactivas de oxígeno por NAD (P) H oxidasa vascular, antagonizar los efectos prooxidantes de angiotensina II y endotelina-1 y aumentar la síntesis vascular de óxido nítrico.

Estas acciones se explican por los siguientes mecanismos:

- Reducción de los lípidos del plasma
- Efecto sobre las células inflamatorias
- Inhibición de la NAD(P) H oxidasa vascular
- Efecto sobre la señalización de la angiotensina
- Estimulación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas
- Inhibición del sistema de endotelina, de la actividad de las plaquetas, y de el citocromo p450 hepático.

Los efectos adversos que se presentan con el uso de estatinas son mucho menos frecuentes en relación con otras terapias hipolipemiantes:

- ✓ Hepatotoxicidad (0.3 – 5%)
- ✓ Miopatía (3 -5%)

Los efectos adversos en músculo y elevación de enzimas hepáticas se aplican a todas las estatinas, sin embargo varían los aspectos de seguridad entre una estatina y otra y son más frecuentes con el uso de estatinas lipofílicas (atorvastatina, simvastatina) en comparación con las hidrofílicas (rosuvastatina, pravastatina).

Éstos medicamentos son metabolizados en el hígado, principalmente por el citocromo P450. Por esta razón, las estatinas interactúan con el metabolismo de muchos otros medicamentos, por lo que se recomienda mayor vigilancia cuando se requiere el consumo de otros medicamentos junto con estatinas. Los efectos adversos bien documentados, relacionados al uso de estatinas son la toxicidad muscular (miopatía y rabdomiólisis) y su efecto en enzimas hepáticas.

Se deben tomar en cuenta las características particulares de cada paciente, pues hay mayor susceptibilidad en aquellos pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo no tratado y mayores de 80 años. Asimismo, puede ocurrir elevación asintomática de CPK con el uso de estatinas, pero no hay evidencia clara de la importancia clínica de dicho evento.

Un pequeño porcentaje de los pacientes en tratamiento con estatinas presentan elevación de enzimas hepáticas, principalmente AST y ALT. A dosis estándar no se encuentra elevación de GGT, FA o bilirrubinas. En caso de encontrarse elevadas, debe sospecharse de insuficiencia hepática e iniciar protocolo de estudio. El incremento en transaminasas se observa

generalmente en los primeros 6 meses de tratamiento. Aparentemente estos cambios pueden ser una respuesta hepática a la reducción lipídica, más que a la hepatotoxicidad.

Las estatinas se contraindican en pacientes embarazadas o en período de lactancia. Existen algunos reportes de anomalías congénitas en mujeres que consumieron estatinas durante el embarazo, sin embargo no hay estudios prospectivos que apoyen claramente la relación de estatinas y la teratogenicidad.

En un estudio realizado por Makris y cols en 2011, se utilizó la pravastatina como un agente profiláctico de NAV comparándola con placebo. El grupo que recibió pravastatina mostró una reducción del 12% en la incidencia de esta complicación y disminución del 15% en la mortalidad global, en ambos casos, con diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de Neumonía asociada al ventilador presenta un alto riesgo de muerte en comparación con los pacientes que no presentan esta enfermedad.

Se han introducido varias estrategias para minimizar el riesgo de desarrollar Neumonía Asociada al Ventilador como: el uso de probióticos, eliminación de los microorganismos de la cavidad orofaríngea, y la gastrostomía temprana.

Por sus características pleiotrópicas, las estatinas pueden utilizarse también en tratamiento de varias enfermedades.

Recientes estudios muestran que la administración de estatinas disminuyen el riesgo de NAV.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento Pravastatina modifica la incidencia de Neumonía asociada al ventilador?

JUSTIFICACIÓN

El encontrar nuevas opciones de profilaxis que puedan reducir la incidencia de Neumonía asociada a la ventilación mecánica potencialmente mejoraría el pronóstico del enfermo en estado crítico, en términos de menor morbilidad y mortalidad. De manera concomitante, se reducirán costos de atención hospitalaria al requerir menor cantidad de antibióticos, días de estancia intrahospitalaria y apoyo ventilatorio.

HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula:** la profilaxis con Pravastatina más el tratamiento estándar no modifica la incidencia de NAV.

HO: $A = B$

- **Hipótesis alterna:** la profilaxis con Pravastatina más el tratamiento estándar modifica la incidencia de NAV.

H1: $A \neq B$

A: pacientes con pravastatina

B: pacientes con placebo

OBJETIVOS

General

- Determinar el efecto de la profilaxis con Pravastatina en la incidencia de NAV.

Específicos

- Identificar pacientes que requieran apoyo ventilatorio mecánico invasivo.
- Aleatorizar a los sujetos del estudio en dos grupos.
- Asignar la administración de pravastatina o placebo.
- Determinar en cada grupo la incidencia de NAV.
- Comparar las incidencias entre grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

Ensayo Clínico Controlado.

- Maniobra: Experimental
- Propósito: Comparativo
- Seguimiento: Longitudinal
- Dirección: Prospectivo
- Aleatorizado
- Evaluación de resultados: Doble ciego

Definición de Variables:

DEPENDIENTES			
Variable	Tipo	Escala	Unidad
NAV	Categórica	Dicotómica	Presente/Ausente
Muerte	Categórica	Dicotómica	Sobreviviente/ Defunción
INDEPENDIENTES			
Días transcurridos desde la intubación al inicio de la NAV.	Cuantitativa	Discreta	Número de días.
Intervención	Categórica	Dicotómica	Pravastatina/ Placebo
Placebo	Categórica	Dicotómica	Sí/ No
Motivo de intubación	Cualitativa	Nominal	Deterioro del estado de alerta/ Insuficiencia cardíaca/ Status epiéptico/ Posoperatorio/ Broncoespasmo/ Hipoxemia
Género	Categórica	Dicotómica	Masculino/Femenino
Tabaquismo	Categórica	Dicotómica	Positivo/ Negativo
Terapia antimicrobiana	Categórica	Dicotómica	Sí/ No
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	Patologías previas del paciente.
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Neumonía asociada a la ventilación mecánica.	Todo paciente que cumpla con la definición de Neumonía asociada a la ventilación según la ATS.
Muerte	Sujeto que fallezca en el periodo dentro de los 10 días que comprende el periodo de estudio
Días transcurridos desde la intubación al inicio de la NAV.	Número de días transcurridos desde la intubación hasta el desarrollo de NAV.
Placebo	Tabletas carentes de sustancia activa administradas al grupo de control en el estudio.
Tabaquismo	Período de consumo de cigarrillos y cantidad de los mismos en un periodo determinado.
Motivo de intubación	Motivo por el cual se llevó a cabo la intubación en un paciente durante un estudio.
Género	Categoría nominal que asignará al paciente en función de si es hombre o mujer
Terapia antimicrobiana	Tratamiento antibiótico que se le administrará al paciente durante el estudio, con cualquier tipo de mecanismo de acción.
Edad	Años cumplidos de cada uno de los sujetos de estudio.

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no aleatorio del tipo serie de casos consecutivos.

TAMAÑO Y CÁLCULO DE LA MUESTRA:

Se utilizó la fórmula de cálculo de tamaño de muestra para comparar una proporción teórica establecida contra una proporción muestral.

$$n = \frac{p_0 \cdot q_0 \cdot (z_\alpha + z_\beta)^2 \cdot \sqrt{\frac{p_1 \cdot q_1}{p_0 \cdot q_0}}}{(p_1 - p_0)^2}$$

Razonamiento:

La prevalencia de la Neumonía asociada a la ventilación mecánica ha sido determinada en 27% según la IDSA (ref). Makris y cols en 2011 reportaron una reducción del 12 % en la incidencia de esta complicación en el grupo tratado con pravastatina (22.5%) en relación al grupo placebo (34.5%).

Nuestra investigación propone lograr una reducción de al menos el 15 % en la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica con un error alfa de 0.05 (a dos colas) y un poder estadístico del 80% (error beta= 20%)

Donde:

Probabilidad teórica (IDSA) = $p_0 = 0.27$ y su probabilidad complementaria (q_0)= 0.73

Probabilidad muestral, considerando reducir la incidencia en 15% = $p_1 = 0.12$ y su probabilidad complementaria (q_1)= 0.88

Error alfa de 0.05 = Z_{α} = 1.96

Error beta de 0.2 = Z_{β} = 0.84

Sustituyendo valores:

$$n = \frac{0.27 \cdot 0.73 \cdot (1.96 + 0.84)^2 \sqrt{\frac{0.12 \cdot 0.88}{0.27 \cdot 0.73}}}{(0.12 - 0.27)^2}$$

n = 19 pacientes por grupo

Considerando agregar el 20% de sujetos por pérdidas de seguimiento:

n = 23 pacientes por grupo

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores a 18 años
- Apoyo ventilatorio mecánico invasivo a través de intubación orotraqueal por alguno de los siguientes motivos: deterioro del estado de alerta, insuficiencia cardíaca, status eplipéptico, posoperatorio, broncoespasmo ó hipoxemia.
- Duración del apoyo ventilatorio mecánico mayor o igual a 48 horas.
- Primer evento de intubación durante su hospitalización.

Criterios de Exclusión:

- Evidencia ó sospecha de proceso infeccioso de vías respiratorias superiores o inferiores.

- Enfermedad hepática activa conocida.
- Enfermedad muscular conocida (p. ej. polimiositis, dermatomiostis, distrofias, distonías, etc.)
- Elevación de la enzimas transaminasa glutámico oxalacética (TGP) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) al menos dos veces por encima de el valor normal por cualquier causa.
- Pacientes con valores séricos de creatincinasa (CK) tres veces superior al límite normal superior.
- Hipersensibilidad a la estatinas.
- Tratamiento con estatinas previo al ingreso al estudio.
- Embarazo.

Criterios de Eliminación:

- Retiro voluntario de la investigación.
- Desarrollo durante el estudio de alguna de las siguientes condiciones:
 - **Miopatía:** dolor y debilidad muscular con elevación de la CK mayor a 10 veces su valor normal.
 - **Rabdomiólisis:** elevación de la CK cinco veces su valor normal, con concentraciones generalmente mayores a 5 000 U/ L, en presencia de lesión renal aguda y acidosis metabólica.
 - Elevación de aminotransferasas al menos 3 veces el valor basal de ingreso al estudio.

ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

La profilaxis o el placebo fueron administrados desde el ingreso al estudio y durante los 10 días posteriores, siendo suspendidos en caso presentarse neumonía asociada a la ventilación mecánica. El doble cegamiento del estudio se mantuvo mediante la vigilancia de los tratamientos por un médico del servicio de Medicina Interna, independiente al equipo de investigación.

Un caso de NAV se definió según las guías de la *American Thoracic Society* (ATS) como la presencia de infiltrados radiológicos nuevos o que han progresado en conjunto con dos hallazgos clínicos sugerentes de infección como fiebre, esputo purulento, leucocitosis ó descenso en la oxigenación.

Seguimiento

Clínico: se efectuó cada 24 horas a partir del ingreso y comprendió la revisión de los registros de enfermería para la verificación de signos vitales y curva térmica e identificar signos de respuesta inflamatoria sistémica o inestabilidad hemodinámica así como la consulta del expediente clínico con atención a los diagnósticos consignados por el equipo médico a cargo del paciente.

Radiológico: en todos los casos se realizó radiografía de tórax portátil al ingreso al estudio y cada 72 horas de manera programada.

Laboratorio: el día de ingreso al estudio y cada 48 horas se solicitaron concentraciones séricas de glucosa, urea, creatinina, bilirrubina total, directa e indirecta, TGO, TGP, gamaglutamil transpeptidasa (GGT) y creatincinasa (CK) además de citometría hemática completa.

En caso de considerarse necesario, se efectuaron radiografías de tórax y exámenes de laboratorio adicionales a criterio de los médicos tratantes.

Todas las variables y desenlaces clínicos fueron consignados en un formato de recolección de datos diseñado para la investigación. La hoja de recolección de datos se muestra en ANEXO 2.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los formatos de recolección de datos se integró una base de datos con el software Excel para Windows XP 2003. Posteriormente, la base de datos fue impirtada y analizada con el programa Stata 10.0 para Mac OS.

Estadística descriptiva

Se utilizó media y desviación estándar para describir las variables cuantitativas con distribución normal, aquellas con distribución no paramétrica se resumieron con mediana y rango intercuartilar 25-75. Las variables cualitativas fueron expresadas en proporciones.

Estadística analítica

Las comparaciones de variables contínuas entre grupos se realizaron con la prueba *t* de student para variables con distribución normal y con *U de Mann-Whitney* en el caso de distribución no paramétrica.

Para comparar proporciones entre grupos se utilizó *chi* cuadrada (X^2).

Medidas epidemiológicas

El cálculo de riesgo relativo para los desenlaces neumonía y mortalidad se realizó con el método de tabla de 2x2, reportando sus intervalos del confianza al 95%.

Análisis de sobrevida

Para los grupos de profilaxis con pravastatina y placebo se construyeron curvas de Kaplan y Meier para la función de falla (desarrollo de neumonía). La diferencia entre ambas funciones fue calculada con chi cuadrada de Log rank.

Se calcularon los *hazard ratios* de la profilaxis con pravastatina para los desenlaces neumonía y mortalidad.

En todos los casos se consideró significancia estadística con $p < 0.05$, con hipótesis matemática a dos colas en los casos requeridos.

RESULTADOS

Se incluyó una muestra de 44 pacientes, 22 recibieron pravastatina y 22 recibieron placebo. Del total, 26 fueron mujeres (59.1%) y 18 hombres (40.9%). Las proporciones por género en los grupos placebo y pravastatina fueron estadísticamente similares ($p = 0.53$). El *cuadro I* muestra las variables demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

El peso promedio de los pacientes del estudio fue de 67.81 ± 15.39 Kg, en el grupo de pravastatina la media fue de 62.68 ± 9.79 Kg y en el grupo placebo de 72.95 ± 18.28 Kg, encontrándose con peso significativamente mayor en los pacientes del grupo placebo respecto a los pacientes que recibieron pravastatina ($p= 0.02$).

Se observó que el 32.55% ($n=14$) de los pacientes eran fumadores, no observándose diferencias estadísticas respecto a esta variable entre los grupos de placebo o pravastatina ($p= 0.53$).

Treinta y seis de los 44 pacientes (81.39%) del estudio presentaron comorbilidades. Las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial sistémica en 58% (26/44) de los pacientes, Diabetes mellitus tipo 2 en 44% y enfermedad renal crónica en 10/44 pacientes (23%). En el grupo tratado con pravastatina se reportaron comorbilidades en 81.81% (18/22) y en el grupo placebo en un 81.81% ($p = 0.51$).

El cuadro II muestra los motivos de intubación de los pacientes durante el desarrollo del estudio donde se encontró al deterioro del estado de alerta como causa principal en un 72%. No se apreciaron diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Durante la hospitalización, el 77.27% de los pacientes del estudio (34/44) recibieron antibiótico, 72.72% en el grupo de pravastatina y 81.81 % en el grupo placebo ($p= 0.47$).

La incidencia global de NAV fue del 32.55% (14/44), mientras que en el grupo de profilaxis con pravastatina ésta fue de 36.3% (8/22), en comparación al 28.5% (6/22) del grupo placebo ($p= 0.51$).

En términos de mortalidad, ésta se presentó en el 39.5% de los pacientes del estudio (17/44) y respecto al análisis por grupos, en el 36.3% (8/22) del grupo de pravastatina y en 42.8 % (9/22) del grupo placebo ($p= 0.53$).

El riesgo relativo (RR) para el desarrollo de neumonía en función de la exposición a la profilaxis con pravastatina fue de 1.33 (IC_{95%} 0.55 - 3.22). Esta medición para el desenlace mortalidad mostró RR=0.8 (IC_{95%} 0.31 – 1.99).

Los *hazard ratios* calculados para el desarrollo de neumonía y mortalidad en función de la profilaxis con pravastatina se reportan en 1.24 (IC_{95%} 0.43 – 3.6) y 0.78 (IC_{95%} 0.31 – 1.99) respectivamente. En la figura I se muestran las curvas de Kaplan y Meier para el desarrollo de neumonía.

El comportamiento de la creatinina mostró concentraciones similares en los grupos de pravastatina y placebo en tres determinaciones consecutivas a lo largo del estudio. Ningún paciente desarrolló elevaciones enzimáticas superiores al valor referido en los criterios de eliminación (Figura II).

No se apreció diferencia estadística en las concentraciones de TGO y TGP entre los respectivos grupos (Figuras III y IV).

Cuadro I. Variables demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	Todos (n= 44)	Placebo (n= 22)	Pravastatina (n= 22)	p
Edad, años (± SD)	62.81 (15.45)	61.13 (15.82)	64.5 (15.25)	0.47
Peso, Kg (± SD)	67.81 (15.39)	72.95 (18.28)	62.68 (9.79)	0.02
Talla, metros (± SD)	1.6 (0.068)	1.62 (0.065)	1.59 (0.067)	0.11
Hombres, n (%)	18 (40.9)	10 (45.5)	8 (36.6)	0.53
Tabaquismo, n (%)	14 (32.55)	8 (38.09)	6 (27.27)	0.53
Comorbilidades, n (%)	36 (81.81)	18 (81.81)	18 (81.81)	0.51
DM2, n (%)	19 (44.18)	8 (38.09)	11 (50.00)	0.54
HAS, n (%)	26 (58.13)	12 (52.38)	14 (63.63)	0.53
ERC, n (%)	10 (23.25)	4 (19.04)	6 (27.27)	0.52
Neumonía, n (%)	14 (32.55)	6 (28.57)	8 (36.36)	0.51
Muerte, n (%)	17 (39.53)	9 (42.85)	8 (36.36)	0.53
Antibiótico, n (%)	34 (77.27)	18 (81.81)	16 (72.72)	0.47

Cuadro II. Motivos de intubación en los pacientes de cada uno de los grupos.

Motivo de intubación	Todos (n= 44)	Placebo (n= 22)	Pravastatina (n= 22)
Deterioro del estado de alerta, n (%)	32 (72.72)	16 (72.72)	15 (68.18)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	5 (11.36)	2 (9.09)	3 (13.63)
Broncoespasmo, n (%)	3 (6.81)	1 (4.54)	2 (9.09)
Status epiléptico, n (%)	2 (4.54)	1 (4.54)	1 (4.54)
Postquirúrgico, n (%)	1 (2.27)	0	1 (4.54)
Hipoxemia, n (%)	1 (2.27)	1 (4.54)	0

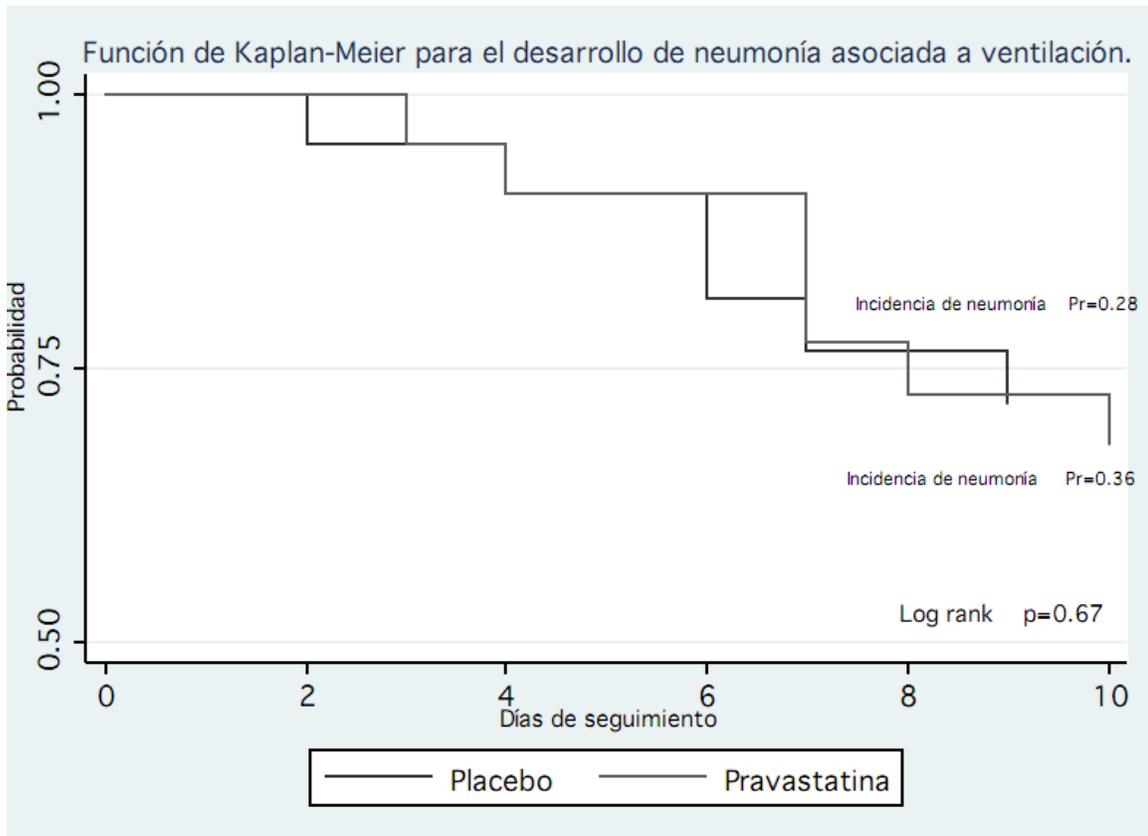


Figura I. Análisis del número de días transcurridos desde la intubación hasta el desarrollo de NAV.

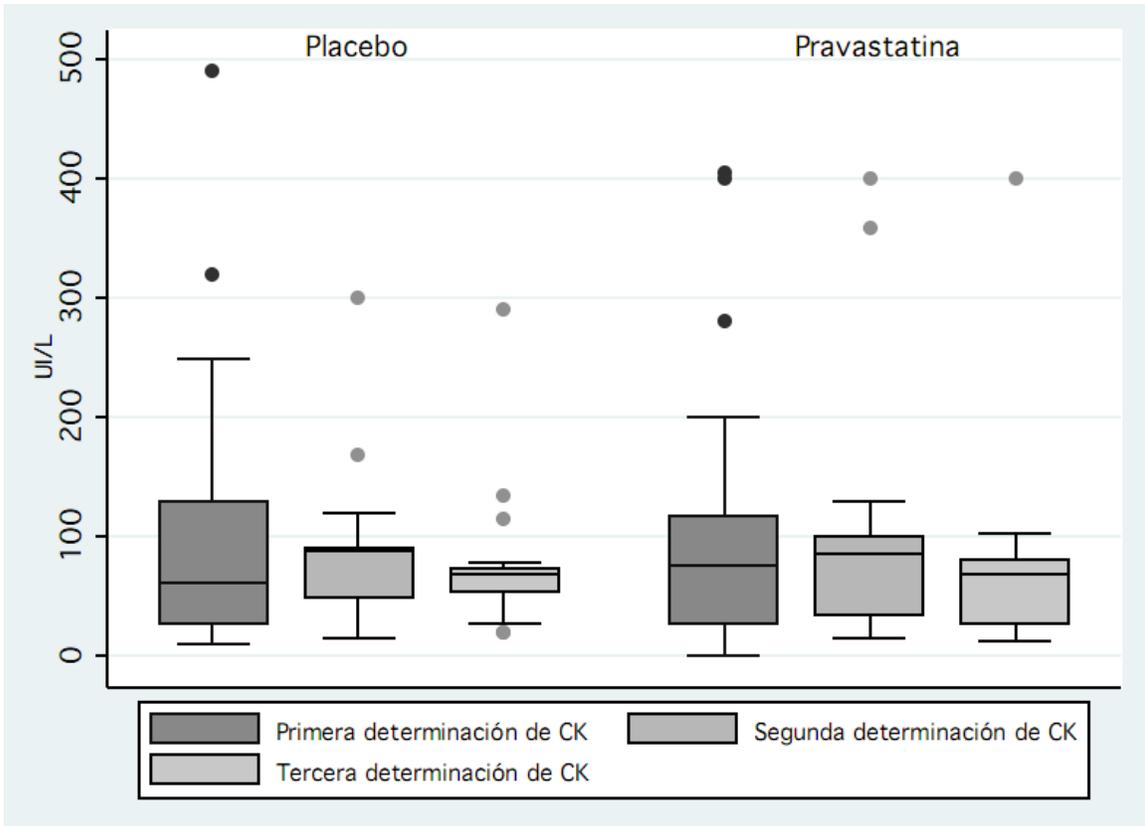


Figura II. Comportamiento de la creatinquinasa (CK) en tres determinaciones, distribuidas por grupo.

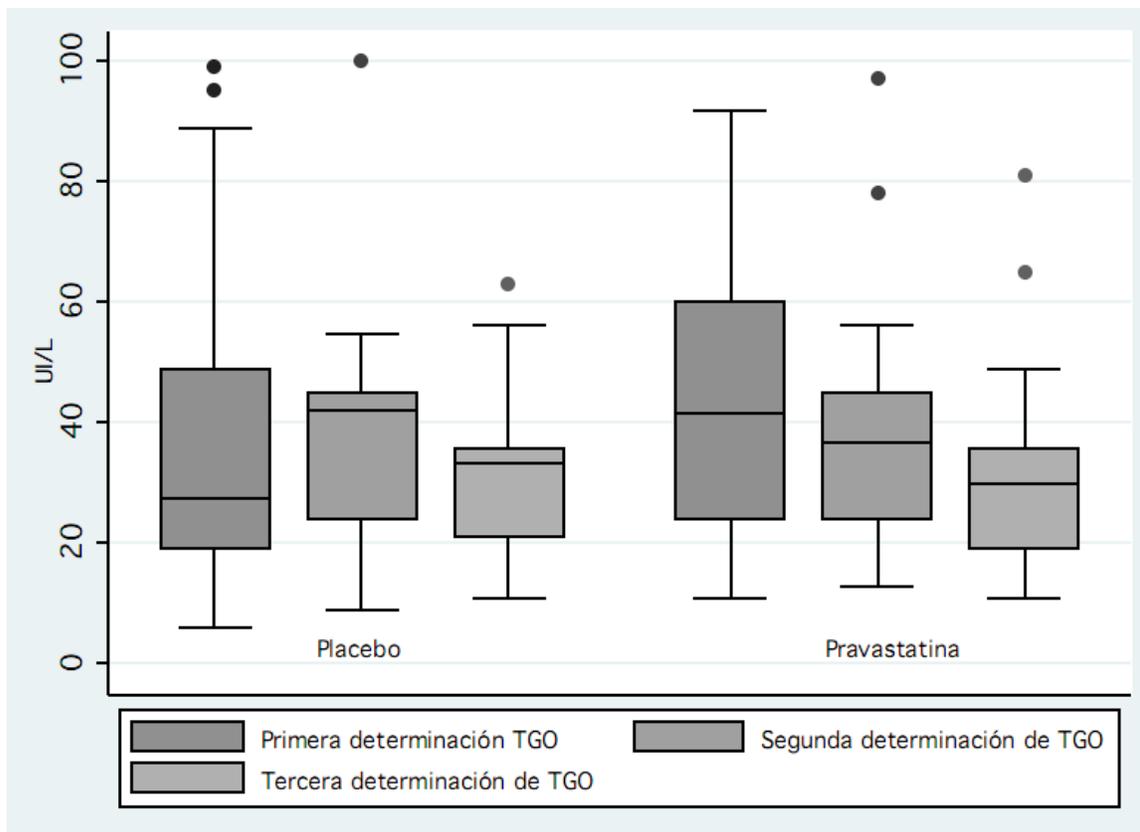


Figura III. Concentración de la TGO en tres determinaciones, distribuidas por grupo.

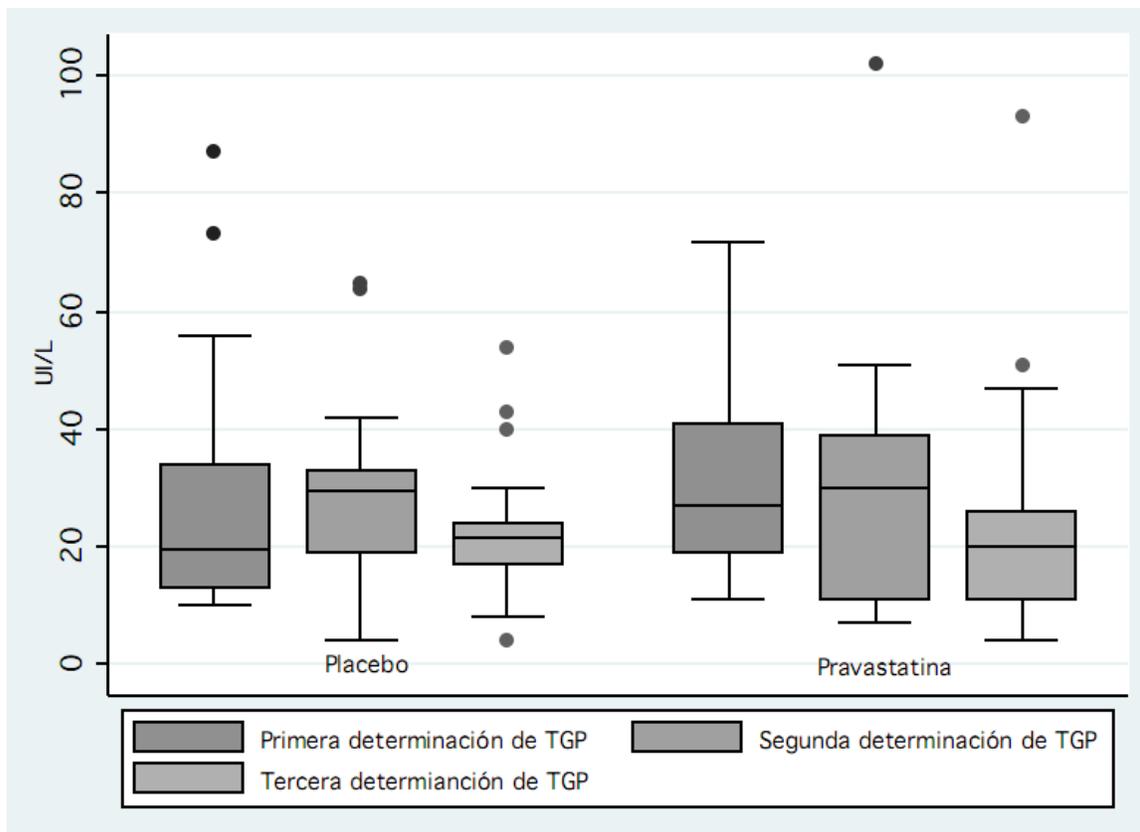


Figura IV. Concentraciones de la TGP, en tres determinaciones, distribuidas por grupo.

DISCUSIÓN

La neumonía asociada a la ventilación mecánica incrementa la morbilidad y el riesgo de mortalidad en los pacientes en estado crítico.

Realizamos un estudio para evaluar el efecto de la profilaxis con pravastatina en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica observando mayor frecuencia de esta complicación en el grupo de intervención respecto a placebo (36.3 vs 28.5%, $p=0.51$), sin embargo, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los resultados rechazan nuestra hipótesis de trabajo en la que se consideró que la administración de pravastatina modificaría la incidencia de esta complicación.

En el 2006, Majumdar y colaboradores compararon la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad entre un grupo de pacientes que recibía tratamiento regular con estatinas y un grupo control sin encontrar diferencias estadísticas en la frecuencia así como en la necesidad cuidados intensivos o en la mortalidad. La población de estudio y la variable dependiente son diferentes a los contemplados en nuestra investigación, sin embargo, sus resultados se encuentran en la misma tendencia clínica.

Frost y cols en 2007 evaluaron a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección activa pulmonar por el virus de la influenza, reportando menor mortalidad en los usuarios de estatinas al compararlos con el grupo control, en particular cuando éstas se administraron en dosis moderadas (mayor a 4 mg/día).

En 2011, Makris y colaboradores utilizaron pravastatina como un agente profiláctico de NAV comparándola con placebo. El grupo que recibió pravastatina mostró una reducción del 12% ($p=0.11$) en la incidencia de esta complicación y disminución significativa de la mortalidad global (15%).

En un estudio de casos y controles, Gunnar y su grupo encontraron que los pacientes que recibían estatinas presentaron menor riesgo de hospitalización por neumonía comunitaria así como menor mortalidad a los 30 días después del evento de neumonía.

De forma similar, en nuestra investigación, el grupo que recibió pravastatina presentó menor mortalidad respecto a placebo (36.3% vs 42.8%, $p=0.53$).

Consideramos que las estatinas pudiesen participar en la reducción de la mortalidad de estos pacientes debido a que ayudan a mejorar la función endotelial, participan en la estabilización de las placas ateroscleróticas, disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación, además de inhibir la respuesta trombogénica.

Consideramos que existieron factores que influyeron en los desenlaces de nuestra investigación. En primer lugar, los pacientes de ambos grupos recibieron antibiótico como parte del manejo médico durante la hospitalización, lo cual pudo modificar el desarrollo de NAV. Adicionalmente, el tiempo de profilaxis con estatina en nuestro estudio (10 días) fue menor en comparación con otras investigaciones en las que la intervención se mantuvo hasta por 30 días.

Finalmente, el tamaño muestral ($n=44$) pudo afectar la significancia estadística, lo cual limita la generalización de los resultados.

Nuestros datos se encuentran en tendencia con la información científica disponible en este campo, es necesario contar con ensayos clínicos controlados de mayores poblaciones para determinar un posible beneficio de las estatinas en la sobrevida de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio no se observó beneficio de la administración profiláctica de pravastatina en la incidencia de neumonía asociada a la ventilación.

Consideramos necesario investigar un posible efecto benéfico de las estatinas en la sobrevida de pacientes con neumonía establecida.

PERSPECTIVAS

- Quizá el uso de estatina pueda mejorar las condiciones generales del paciente en estado crítico y de esta manera reducir la mortalidad.
- Se deben reforzar de manera enérgica las medidas de protección y de higiene para el paciente en estado crítico para, de esta manera reducir la incidencia de infecciones nosocomiales y de manera concomitante, la reducción de la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ATS/ IDSA . Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, Ventilator –associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am Journal Respir Care. 2005; 171:368-416.
- Consenso Mexicano de Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía. Neumonías: Un Consenso Nacional de Expertos. Dresde Editorial Médica, 2002.
- Chaires R, Palacios A. Neumonía asociada a la ventilación mecánica: como prevenirla y situación en México. Rev Asoc Mex Med Crít y Ter Int. 2013; 27 (3): 138-145.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867-903.
- Su L, Meng K, Zhang X. Diagnosing Ventilator- Associated Pneumonia I Critically Patients with sepsis. Am J Crit Care 2012: 21: e110-e119 doi: 10.4037/ajcc2012732
- Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Clin Chest Med 1995; 16:61-93.
- Grap MJ, Munro CI, Unoki T. Ventilator Associated Pneumonia: The Potential Critical Role of Emergency in Prevention. J Emerg Med. 2012; 42(3):353-362.
- Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill NS. Utilization of noninvasive ventilation in acute care hospitals: a regional survey. Chest 2006; 129:1226-1233.

- Klompas M. Prevention of ventilator- associated pneumonia. *Expert Rev. Anti infect. Ther* , 8(7): 791-800 (2010).
- Palomar M, Rodríguez P. Prevención de la infección nosocomial en pacientes críticos. Elsevier, *Med Int* 2010; 34 (8): 523-533.
- Schultz MJ, Haas LE. Antibiotics or probiotics as preventive measures against ventilator- associated pneumonia: literature review. *Crit Care* 2011; 15(1): R18. doi:10.1186/cc9963.
- Pan HY, DeVault AR, Swites BJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with cholestyramine in hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:201- 207.
- Joo SJ. Anti- inflammatory effects of statins beyond cholesterol lowering. *Korean Circ J* 2012; .42(9):592-594.
- Hauacuja F, Gómez M. Efectos de las estatinas más allá del colesterol. *Rev Endocr y Nut* 2008; 14(2):73-88.
- Mennicket S, Bravo M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas . *Rev Med Chile* 2008; 136: 775- 782.
- Rohilla A, Rohilla S, Kumar A. Pleiotropic effects of statins: a boulevard to cardioprotection. *Arab J Chem* 2011: doi:10.1016/j.arabjc.2011.06.025
- Otvos JD, Shalurova I, Freedman DS, Rosenson RS. Effects of pravastatin treatment on lipoprotein subclass profiles and particle size in the PLAC-I trial. *Atherosclerosis* 2002; 160:41-48.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation

- (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001; 286:64-70.
- Jerwood S., Cohen J: Unexpected antimicrobial effect of statins. J Antimicrob Chemother 2008: 61- 362- 364.
 - Makris D, Manoulakas E, Komnos A. Effect of pravastatin on intensive care unit: Open label, randomized study. Crit Care Med 2011 ;39(11):2440-2446.
 - Gunnar A, Beck R, Hammerich A. The impact of statin use on pneumonia risk and outcome: a combined population- based case-control and cohort study. Crit Care 2012;16(4):R122.doi:10.1186/cc11418.
 - Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007; 370: 1781-1790.
 - Majumdar SR, McAlister FA, et al: Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: Population based prospective cohort study. BJM 2006: 333 (7576);999.
 - Frost FJ,, Petersen H, Tollestrup K, et, al. Influenzae and COPD mortality protection as peliotropic, dose- depent effects of statins. Chest 2007: 131: 1006-1012.
 - Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84:377-385.
 - Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. Circulation 2002; 105:2341-2346.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF a

Día	Mes	Año			

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio “ _____ ” que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en Determinar la incidencia de **Neumonía Asociada al Ventilador con el uso de Pravastatina**.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en **toma de muestra de sangre periférica, administrar tratamiento a base de Pravastatina, toma de Radiografía de tórax** y que los riesgos para mi persona son **Mínimos**.

Entiendo que del presente estudio se obtendrán los siguientes beneficios **Conocer si el uso de Pravastatina ayuda para disminuir la probabilidad de infección de vías respiratorias bajas que se puede presentar al estar con apoyo mecánico ventilatorio y esto a su vez disminuir el riesgo de mortalidad en el paciente. Así como conocer que el tratamiento con Pravastatina puede provocar elevación de las enzimas hepáticas (TGO y o TGP) así como de los niveles de creatin quinasa (CK- CK-MB) que en caso de elevarse tres veces el valor normal se suspendería dicho tratamiento.**

Así mismo cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el jefe de Enseñanza e Investigación de la unidad de atención que comunicara el evento a la Dirección de Educación e Investigación de la SSDF, en donde se decidirá la necesidad de convocar al investigador principal y al cuerpo colegiado competente, para su resolución. Cuando el trastorno se identifique como efecto de la intervención, la instancia responsable deberá atender médicamente al paciente hasta la recuperación de su salud o la estabilización y control de las secuelas así como entregar una indemnización y si existen gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se vera afectada.

Nombre	Firma
Domicilio	Teléfono

Nombre y firma de testigo	Firma
Domicilio	Teléfono

Nombre y firma de testigo	Firma
Domicilio	Teléfono

Nombre y firma del investigador responsable	Firma
Domicilio	Teléfono

PROTOCOLO: EFECTO PROFILÁCTICO DE LA PRAVASTATINA EN LA INCIDENCIA DE NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR.

Formato de Recolección de datos.

No. Progresivo _____
 Nombre: _____ Género: _____
 M F Edad: _____ Peso _____ Talla _____
 Tabaquismo S N Cigarros/día _____ Años _____
 IT _____ SC _____ IMC _____
 Motivo de Intubación _____

 Día de inicio de AMV: _____

APP:	
Terapia antimicrobiana TX: TX: TX: TX:	Duración _____ _____ _____ _____

Evol Respiratoria														
IK														
Infiltrado Rx														

Clínico															
Temp															
TA															
FR															
FC															

Laboratorio															
leuc															
neut															
linf															
glucosa															
Cr															
urea															
TGO															
TGP															
CK															
MB															
DHL															
BT															
BD															
TP															
UKH															

Comentarios _____
