



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE LAS
ESTATINAS EN LA SEPSIS”**

POR
DR. CELSO MONTOYA GONZALEZ
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO:
DRA. JANET AGUIRRE SANCHEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. MANUEL POBLANO MORALES



MÉXICO D. F. FEBRERO, 2009



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.

DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ

Jefe del Departamento de Medicina Crítica
The ABC Medical Center
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina **U. N. A. M.**

DR. JOSE HALABE CHEREM

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
The ABC Medical Center
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina **U. N. A. M.**

DR. MANUEL POBLANO MORALES

Médico Adscrito al Departamento de Terapia Intensiva
The ABC Medical Center
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Jesús Martínez Sánchez** por permitirme ser parte de ésta Unidad de Terapia Intensiva, brindarme su confianza; usted ha sido un ejemplo de incansable perseverancia.

Al **Dr. José Elizalde González** gracias por su amistad y los conocimientos que compartió con migo.

A la **Dra. Janet Aguirre Sánchez** por impulsarme a buscar en cada día esa oportunidad para aprender algo diferente y de entender que el conocimiento debemos buscarlo de manera constante.

Al **Dr. Juvenal Franco Granillo** gracias por su amistad, me llevo su ejemplo del intensivista integral, clínico, hábil y práctico.

A la **Dra. Claudia Olvera Guzmán** definitivamente este momento me parece oportuno para expresarle mi admiración, mi respeto y darle las gracias por el apoyo que de manera constante me ofreció.

Al **Dr. Manuel Poblano Morales** es obligado estar en el pase de visita vespertino, para comprender muchos conceptos que resultan en ocasiones por demás complicados entender; y eso solamente se logra con usted. Gracias por apoyarme justo en el momento cuando más lo necesite.

A todos los **Médicos Adscritos** que formaron parte de mi preparación.

No a mis compañeros, si no a mis amigos porque así los considero. Todos los residentes de terapia intensiva. Por esos momentos de discusión académica y de charlas tan amenas que compartimos.

Agradezco de manera especial a la **Dra. Ariadna Hernández Luna** quien formó una parte importante de este trabajo de investigación. Y de muchos más. Eres una persona muy linda Ari.

DEDICATORIA

**A mi hijo Jesús,
ahora eres un niño, cuando seas mayor;
Intentaré explicarte,
lo maravilloso que ha sido tu llegada tan esperada
a mi vida.**

**A mi esposa Laura
Gracias amor, por estar siempre a mi lado
en esos momentos difíciles.**

**A mis padres Teresa y Celso
son mi ejemplo de perseverancia.
Doy gracias a dios por tenerlos con migo**

**A mis hermanos Yunuen y Angel
simpre están en mi pensamiento
y en mis oraciones**

INDICE

1. Introducción	1
2. Marco Teórico	2
3. Planteamiento del problema	13
4. Justificación	15
5. Objetivo	16
6. Hipótesis	17
7. Material y Métodos	18
a. Tipo de estudio	18
b. Universo y muestra del estudio	18
c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	19
d. Método	20
e. Análisis estadístico	22
8. Aspectos Éticos	23
9. Resultados	24
10. Discusión	30
11. Conclusiones	32
12. Recomendaciones	33
13. Referencias bibliográficas	34
14. Anexos	39

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un síndrome multifacético y complejo, constituye una de las principales causas de mortalidad en las unidades de terapia intensiva en todo el mundo, estimada en 30 al 70%.

Su sintomatología es variada e inespecífica, obligando al especialista en terapia intensiva a tener un alto índice de sospecha clínica.¹

En estudios controlados se han ensayado más de 70 intervenciones con la finalidad de incrementar la sobrevida, en la actualidad la única que ha dado resultados positivos es la campaña que se basa en la obtención de metas tempranas, que tiene como objetivo restituir la perfusión microcirculatoria. Por este motivo, se continúan buscando nuevas alternativas terapéuticas para el manejo de ésta enfermedad, dentro de las cuales, las estatinas son promisorias por sus efectos pleiotrópicos sobre la inflamación y la señalización intra e intercelular.¹⁻³

El efecto pleiotrópico de una molécula, se define como el mecanismo de acción diferente para la cual fue inicialmente diseñada. En el caso de las estatinas se ha demostrado que pueden actuar de forma alterna al metabolismo del colesterol, teniendo un efecto anti inflamatorio, antioxidante, antitrombótico y estabilizador del endotelio.⁵⁻¹²

El presente estudio fue diseñado para probar el efecto anti-inflamatorio de las estatinas en pacientes con sepsis.

MARCO TEÓRICO

La sepsis es una de las principales causas de muerte en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en el mundo, con una elevada mortalidad del 30 al 70%. Se diagnostican aproximadamente 750,000 casos anualmente en Los Estados Unidos y de esos 210,000 mueren. Puede presentarse de forma autolimitada o evolucionar hacia una forma grave y desencadenar disfunción orgánica múltiple y/o choque séptico.¹⁻⁴

En México en el año 2000, se publicaron los resultados de un estudio transversal sobre la prevalencia de sepsis en 254 Unidades de Terapia Intensiva (EPIC), encontrando una prevalencia de 58% de diagnóstico de infección, con una mortalidad del 25% después de 6 semanas de seguimiento.⁶

La sepsis desde su descripción ha sido un tema controversial, lo que ha originado que grupos de expertos diseñen por consenso las variables operacionales de este complejo sindromático, dentro de ellas destaca el consenso realizado en 1992 por el Colegio Americano de Tórax (ACCP) y por la Sociedad Americana de Medicina Crítica (SCCM) en donde fueron consideradas las siguientes definiciones:

- *Bacteremia*: Presencia de bacterias obtenidas de la sangre a través de un hemocultivo

- *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)*: presencia de dos o más de los siguientes criterios:
 - Temperatura mayor de 38° C ó menor de 36° C.
 - Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.
 - Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto ó una PCO₂ menor de 32 mmHg.
 - Leucocitos sanguíneos periféricos más de 12,000/mm³ ó menos de 4,000/mm³ ó más del 10% de bandas.

- *Sepsis*: Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica de origen infeccioso.
- *Sepsis Grave*: Sepsis asociada a una falla orgánica.
- *Hipotensión Asociada a Sepsis*: Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg ó disminución de más de 40 mmHg por debajo de la presión basal en presencia de sepsis.
- *Choque Séptico*: Hipotensión asociada a sepsis que no responde a pesar de una adecuada reposición hídrica y requiere el uso de vasopresores.
- *Disfunción Orgánica Múltiple*: Disminución de la función de uno o más órganos vitales en pacientes con una enfermedad aguda que son incapaces de mantener su homeostasis con apoyo médico.

En el 2001 se llevó a cabo nuevamente un consenso por diversas sociedades de medicas (ACCP, SCCM, Sociedad Europea de Medicina Crítica (ESICM), Sociedad Americana de Tórax (ATS) y Sociedad de Infección Quirúrgica) en donde se agregaron nuevas consideraciones, dentro de las cuales establecen debe de tomarse en cuenta signos clínicos y bioquímicos de la enfermedad, como:

- Oliguria aguda (uresis <0.5 ml/kg/hr)
- Incremento de creatinina (>0.5 mg/dl)
- Hipoxemia arterial ($PaO_2/FiO_2 <300$)
- Anormalidades en la coagulación (INR >1.5 ó TPT >60 seg)
- Trombocitopenia ($<100,000/mm^3$)
- Ileo
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4 mg/dl)

Ninguno de los signos señalados es específico de sepsis, lo que obliga al médico a evaluar día a día el comportamiento clínico del paciente.

Se ha propuesto que el abordaje de la sepsis esté en relación a cuatro aspectos, que van desde la predisposición hasta la disfunción orgánica, estableciendo que en el futuro, todo paciente con sepsis deberá de ser evaluado bajo este concepto. Como parte del diagnóstico se propuso la nemotecnia "PIRO", que significa:

- *Predisposición* (estado pre-mórbido que hace al paciente susceptible)
- *Infección*
- *Respuesta* (SIRS, signos de sepsis)
- *Órganos* con disfunción

El tratamiento actual de la sepsis está encaminado a corregir el estado de hipoperfusión tisular, apoyo orgánico, control de la fuente, y disminuir la respuesta inflamatoria en forma directa, como se ha logrado con el dotrecogin alfa activado. Su impacto es directamente sobre la actividad inflamatoria, teniendo como inconveniente su elevado costo. Sin embargo, no contamos con otros productos anti-inflamatorios que puedan cambiar el pronóstico de estos enfermos.

Se han realizado esfuerzos en el mundo para tener nuevos productos que puedan disminuir la actividad inflamatoria, en muchas ocasiones con resultados contradictorios y en otras ocasiones muy inciertos. Las estatinas han mostrado beneficios en modelos animales y análisis retrospectivos de pacientes coronarios con sepsis. Es por todo lo anterior que decidimos estudiar el efecto pleiotrópico de las estatinas.⁸⁻¹⁰

La eficacia y seguridad del uso de las estatinas ha sido probado principalmente en el paciente cardíopata con elevación del nivel sérico de colesterol. Su uso, incluso en dosis altas en estudios epidemiológicos; ha mostrado una reducción significativa en la placa ateromatosa, probablemente

relacionado a mecanismos anti-agregantes y anti-inflamatorios. La eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas a dosis altas ha sido aprobado por la FDA (Federal Drug Association).¹¹

El mecanismo a través del cual las estatinas interactúan en la respuesta inflamatoria es aún poco conocido, sin embargo son múltiples las acciones de las estatinas en la patogénesis de la sepsis. La principal vía de acción es a través de la vía del mevalonato-colesterol. En la Fig No.1, se observa la síntesis de moléculas esteroideas y no esteroideas, el papel de la HMG-CoA sintetasa y reductasa y el sitio de la intervención de las estatinas.¹¹⁻¹³

Sin embargo, los efectos pleiotrópicos previamente referidos son mecanismos independientes de la vía del colesterol y se describen a continuación.

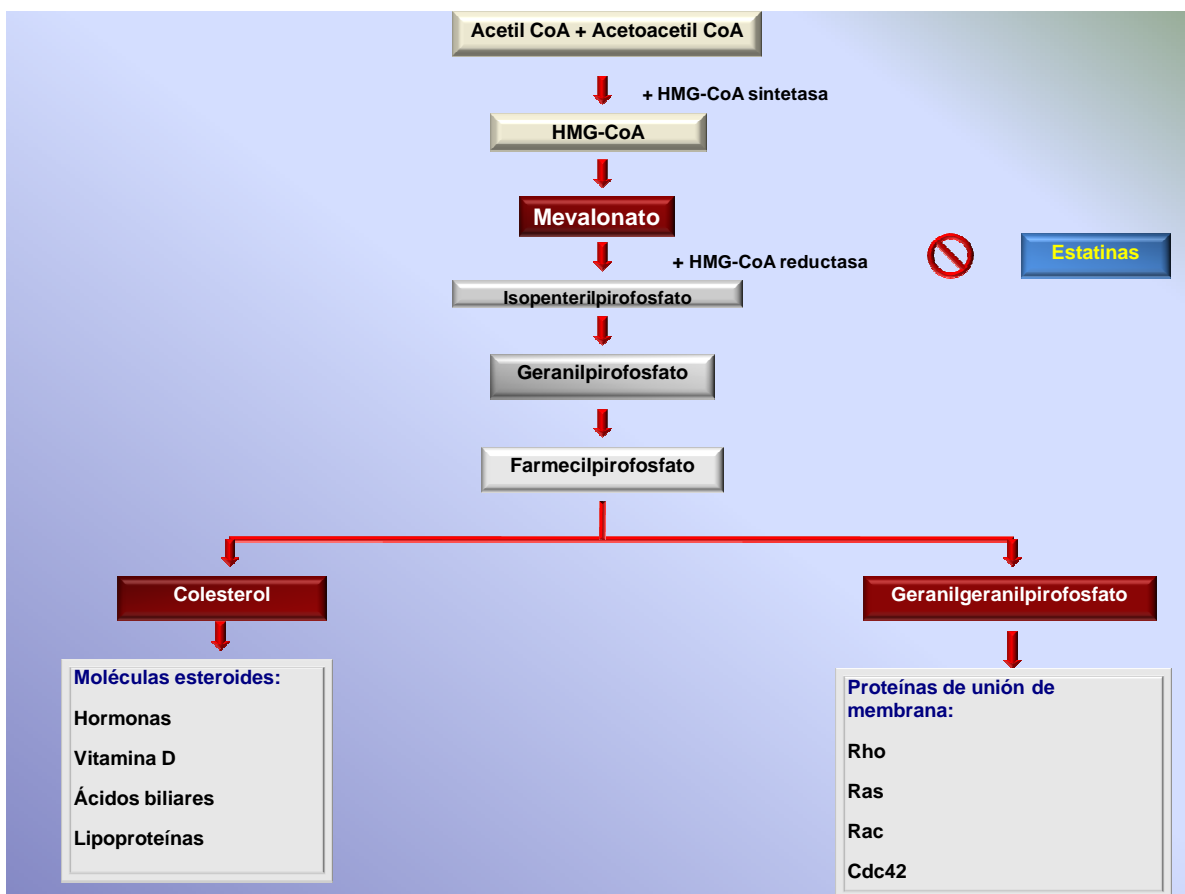


Fig No. 1. Síntesis de sustancias esteroideas y no esteroideas.

ESTATINAS EN INFLAMACIÓN

Las estatinas reducen la inflamación sistémica disminuyendo la tendencia proinflamatoria de los macrófagos y neutrófilos, limitando la adhesión celular endotelial. El mecanismo a través del cual se explica esta acción es por medio de cambios en la señalización inflamatoria y limitación de mediadores intracelulares.¹⁴

El mevalonato es el precursor de diferentes clases de esteroides y productos no esteroideos (Fig. No. 1). El colesterol es el principal producto final de la vía esteroidea. Dentro de los productos no esteroideos se encuentran el farnesilpirofosfato y geranilgeranilpirofosfato, que sirven como mediadores lipídicos intracelulares, que a su vez interactúan con una diversidad de proteínas como son: proteínas G, hem-a, proteínas nucleares y de unión GTP (guaniltrifosfato). Estas últimas desempeñan un rol crucial en mecanismos de señalización inflamatoria intracelular, activando e inactivando varias protein-cinasas.¹⁵

En la actualidad se conoce varias subfamilias del grupo farnesil como son los grupos Ras, Rho, Rac y Cdc42. Estas son las más importantes en el contexto de la sepsis debido a su influencia en la señalización intracelular inflamatoria.

La biosíntesis del mevalonato es regulada a través de dos secuencias enzimáticas: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) sintetasa y HMG-CoA reductasa. La inhibición de la HMG-CoA reductasa, por medio de las estatinas reduce la formación de farnesilpirofosfato y de geranilpirofosfato, así como de colesterol.¹⁶

Las proteínas de membrana (GTP) sirven como receptores de mediadores inflamatorios, como interleucinas, FNT- α , LPS (lipopolisacáridos). La estimulación de estos receptores protein-cinasas que estimulan la transcripción del Factor Nuclear kappa B (NF $_{\kappa\beta}$). Este factor a través de sus dos polipéptidos p50 y p65, da origen en pocos minutos a la síntesis diversas sustancias inflamatorias, como son: citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular, entre muchas otras más.

Otro mecanismo de producción de moléculas inflamatorias es a través del sistema MAPK (mitogen-activated protein kinase). El cual se encuentra relacionado con las subfamilias producidas a través de geranilpírofosfato como son Rho, Ras, Rac y Cdc42. Este mecanismo es semejante al de $\text{NF}_{\kappa\text{B}}$, en donde la señalización externa celular conduce al incremento de la transcripción nuclear.¹⁷

Otro mecanismo implicado en la inflamación es el sistema conocido como protein-quinasa B (Akt), cuya función es regular el metabolismo celular e inhibir la apoptosis e incrementar la expresión de genes inflamatorios. (Fig. No. 2)¹⁸⁻²⁰

MECANISMOS ANTI-INFLAMATORIOS

Los efectos de las estatinas han sido demostrados tanto en modelos animales como en humanos, a través de cuatro acciones:

- Mejorar la actividad anti-inflamatoria
- Activación del hem oxigenasa
- Interferencia directa con el mecanismo de adhesión leucocitos-endotelio
- Inhibición del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II).

La inhibición de HMG-CoA por medio de las estatinas puede ser explicada a través de la inhibición de las vías de señalización intracelular: MAPK y $\text{NF}_{\kappa\text{B}}$, con la consecuente disminución de la producción de citocinas y quimiocinas.²⁶⁻²⁷

Existen otros mecanismos anti-inflamatorios de las estatinas, como la inhibición del sistema proteico Akt, con lo que se bloquea la apoptosis celular, se estimula la angiogénesis, y se incrementa la producción de óxido nítrico (NO) constitutivo endotelial.²⁸

La reducción en la intensidad de la señalización afecta en consecuencia la sobre-expresión de citocinas, proteínas de fase aguda, quimiocinas, moléculas de adhesión, y la coagulación.

En la Fig No.2 se esquematiza el efecto anti-inflamatorio de las estatinas.

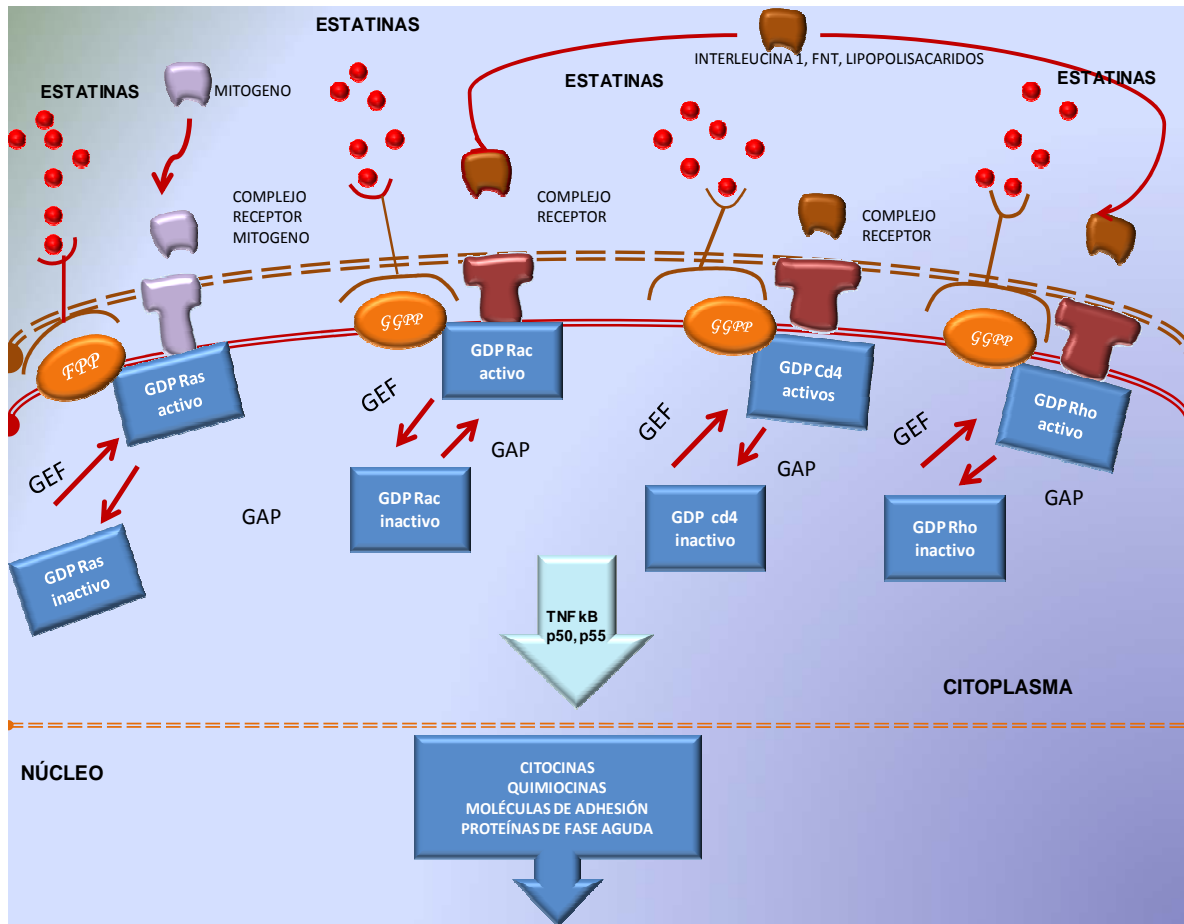


Fig No. 2. Efecto anti-inflamatorio de las estatinas.

ESTATINAS Y PROTEINA C REACTIVA (PCR)

La PCR es una proteína sintetizada a nivel hepático bajo la influencia de la interleucina 6, como parte de la fase aguda del estado inflamatorio. La proteína C-reactiva tiene diferentes acciones dentro de las cuales se encuentran:

- Facilitar la interacción de los monocitos con el endotelio.
- Activar el sistema del complemento.
- Inducir la expresión del factor tisular promoviendo la formación de trombo.

Un ejemplo del vínculo que existe entre la proteína C-reactiva y la disfunción endotelial es la aterosclerosis. Es conocida la relación de la proteína C-reactiva y la disfunción orgánica en el paciente en estado crítico.

Estudios clínicos han mostrado que las estatinas generan una reducción significativa de la proteína C-reactiva, inhibiendo la síntesis de interleucina 6 e interleucina 1 β .

Existe un estudio en el cual se administró a voluntarios sanos lipopolisacáridos y posteriormente se administró simvastatina 80 mg/día observando en el grupo de tratamiento disminución de proteína C-reactiva, así como de interleucina 1- β y producción de iones superóxido, demostrando a su vez eficacia y seguridad en el uso de simvastatina.²¹⁻²⁵

ESTATINAS Y FACTORES QUIMIOTACTICOS

Los productos quimiotácticos, son aquellos que incrementan la atracción de células inflamatorias a un sitio de lesión, activando la respuesta inflamatoria. Un grupo de proteínas con esta actividad son las de la familia de la proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP1), la cual actúa atrayendo leucocitos al tejido inflamado. Numerosos estudios confirman la inhibición de la expresión de estas quimiocinas con el uso de las estatinas, impidiendo desencadenar actividad inflamatoria.²⁸

MOLECULAS DE ADHESIÓN

Las estatinas inhiben la adhesión de los leucocitos al reducir la expresión de la p-selectina, CD11b, CD11a, CD18. Los estudios que han demostrado este principio han sido diseñados en modelos animales y estudios invitro con células humanas. Se conoce que la expresión de CD11b permite la unión de células al fibrinógeno y factor X. El uso de las estatinas permite detener esta vía y en consecuencia modula el mecanismo de la coagulación.²⁸⁻²⁹

ESTATINAS Y OXIDO NITRICO SINTETASA

En la sepsis la producción de óxido nítrico constitutivo disminuye rápidamente, incrementándose la síntesis de óxido nítrico inducible, el cual contribuye al mecanismo de vasodilatación sistémica observado durante la sepsis. Así mismo, los niveles elevados de óxido nítrico inducible han mostrado efectos negativos a nivel del inotropismo.

En condiciones fisiológicas el óxido nítrico constitutivo permite regular el flujo en la microcirculación a nivel hepático, esplácnico y renal. Sin embargo, niveles patológicamente altos de óxido nítrico inducible producen daño hepático e incrementan la permeabilidad a nivel intestinal, resultando en daño a nivel de la membrana celular y a nivel mitocondrial. (Fig. No. 3)

Las estatinas regulan la sobreexpresión de óxido nítrico inducible incrementando la producción del óxido nítrico constitutivo.³¹⁻³³

ESTATINAS Y COAGULACIÓN

Durante la sepsis varios factores actúan simultáneamente promoviendo un estado procoagulante. La primera fase es mediada a través del factor tisular. La segunda fase implica la alteración en la regulación del sistema de la anticoagulación, teniendo como consecuencia disminución del nivel sérico de anti-trombina III y proteína C. En la tercera fase interviene el sistema fibrinolítico el cual es bloqueado por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Las estatinas regulan la coagulación a través de varios mecanismos: disminuyendo la expresión del factor tisular en los monocitos, los niveles del PAI-1 e incrementando la expresión del activador del plasminógeno tisular. Las estatinas durante la sepsis generan un equilibrio en la coagulación, evitando un estado protrombótico.³⁴⁻³⁶

La anti-trombina III (ATIII) es un polipéptido que se produce en el hígado. Es un anticoagulante natural que actúa inhibiendo la trombina y el factor Xa. Su efecto se multiplica al unirse a la heparina. La deficiencia de la AT III es frecuente durante la sepsis y sus niveles tienen valor pronóstico.³⁹

ESTATINAS Y EFECTOS ANTIOXIDANTES

La liberación de productos oxidantes durante la sepsis se encuentran asociadas con aumento en la morbi-mortalidad y desarrollo de disfunción orgánica múltiple. Estudios que se han realizado con simvastatina en voluntarios sanos y en pacientes sépticos han demostrado la reducción en la producción de aniones superóxido. Así mismo, la simvastatina inhibe la producción de radicales a partir de los monocitos inactivando la NADPH reductasa.³⁷⁻³⁸

En la Fig No. 3 se presentan los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

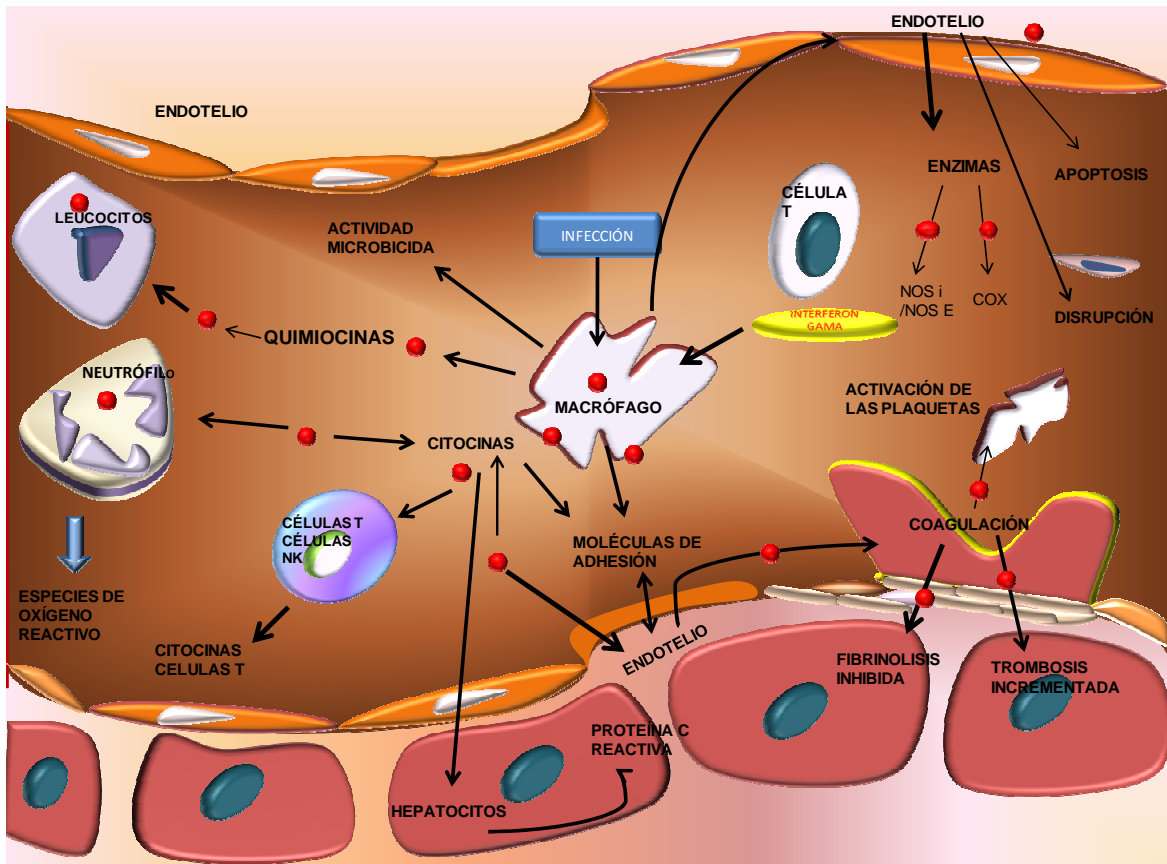


Fig No. 3. Efecto pleiotrópico de las estatinas.

ESTATINAS Y ACTIVACIÓN DE HEM OXIGENASA

La hem oxigenasa es una proteína con propiedades citoprotectoras que se encuentra relacionada con el metabolismo del grupo hem, generación de monóxido de carbono, biliverdina, bilirrubina y ferritina.

Varios estudios sugieren que estos productos presentan efectos protectores en la inflamación y en el estado de estrés oxidativo. El tratamiento con simvastatina incrementa la expresión del grupo hem, mediado a través del grupo de proteínas de la familia Akt. La sobreexpresión de hem oxigenasa guarda una relación con la reducción en la formación de radicales libres. Estos estudios se han realizado en modelos experimentales sobre células endoteliales cultivadas

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es un trastorno inflamatorio sistémico con una mortalidad elevada y en la actualidad su tratamiento está orientado a controlar el estado de hipoperfusión tisular. Existen pocos recursos farmacológicos que disminuyen la intensa respuesta inflamatoria. La simvastatina tiene un efecto que consiste en modular la actividad inflamatoria. Este mecanismo está descrito como efecto pleiotrópico. El presente estudio está encaminado a probar que el uso de las estatinas en sepsis reduce la actividad inflamatoria al mejorar el nivel sérico de PCR e incrementar los niveles de anti-trombina III.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las estatinas disminuyen la actividad inflamatoria al disminuir los niveles de Proteína C reactiva y aumentar el nivel sérico de anti-trombina III?

JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una patología común en las Unidades de Cuidados Intensivos con una mortalidad entre 30 a 70%. En la actualidad se reconoce que la intervención terapéutica que logre modificar la patogenia y la respuesta del huésped podrá también ser capaz de modular la cascada inflamatoria. En estos momentos solamente un agente terapéutico ha mostrado éxito: la proteína C activada, sin embargo los altos costos del producto limitan su uso.

Es por ello que en los últimos años se han estudiado nuevas propuestas terapéuticas que logren detener la cascada inflamatoria, dentro de las cuales se encuentran las estatinas.

Con este propósito se diseña el presente trabajo, enfocado al efecto pleiotrópico de la simvastatina que ya ha sido probado en modelos animales y humanos.

OBJETIVO

Determinar la utilidad de las estatinas sobre el proceso inflamatorio inducido por sepsis, al reducir el nivel sérico de proteína C reactiva e incrementar el nivel sérico de anti-trombina III.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

Las estatinas no disminuyen la actividad inflamatoria medida por nivel sérico de proteína C reactiva y anti-trombina III, comparada con placebo.

HIPÓTESIS ALTERNA

Las estatinas disminuyen la actividad inflamatoria mediada por nivel sérico de proteína C reactiva y anti-trombina III, comparada con placebo.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, controlado, doble ciego.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes que ingresan al Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Centro Médico ABC con Sepsis

MUESTRA

Pacientes contemplados en el Universo de Estudio que ingresaron en el periodo comprendido entre octubre de 2007 y febrero 2008.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Sepsis, de acuerdo a los criterios del consenso de sepsis 2001.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes sin antecedentes de uso de estatinas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con estado pro-inflamatorio crónico: Enfermedades Reumatológicas, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES).
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con hepatopatía actual definida por BT >2 mg/dl, AST y/o ALT >3 veces los valores normales de laboratorio, FA >150 mg/dl.
- Pacientes con hepatopatía previa conocida.
- Pacientes que rehúsen ingresar al protocolo
- Pacientes en los que no se puedan administrar las estatinas a través de tubo digestivo.
- Pacientes con cualquier miopatía conocida previamente

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes en los que no se puedan coleccionar todas las variables de desenlace del estudio.

METODOLOGÍA

Se incluyeron en el estudio pacientes con sepsis y se solicitó consentimiento informado de los familiares de cada uno de ellos. Todos los pacientes fueron manejados de acuerdo a las metas tempranas en sepsis propuesta por Rivers y cols.⁴⁰

Al ingreso se aleatorizaron en dos grupos a través de un sobre cerrado y se recolectaron datos demográficos (edad, género, comorbilidades). A su ingreso y en los días 5, 10 y 14 se realizaron mediciones de APACHE II, SOFA. PCR, VSG, anti-trombina III, procalcitonina, enzimas musculares (CPK, aldolasa) y enzimas hepáticas.

El grupo de tratamiento recibió simvastatina 80 mg/día durante 14 días y el grupo control recibió placebo. **Figura 4 Cronograma de actividades.**

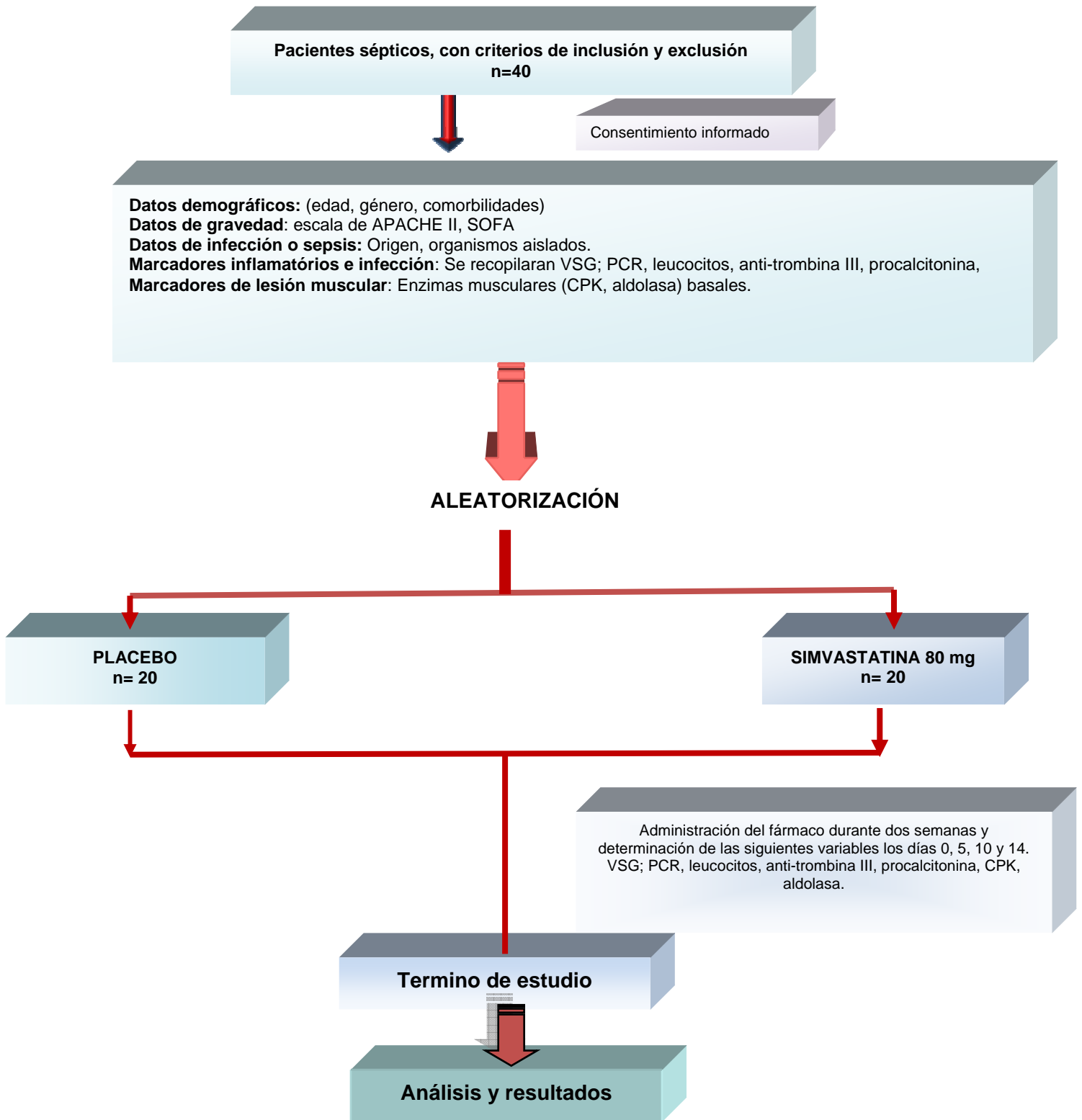


Figura 4. Cronograma de Actividades.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por el tamaño de muestra se obtuvieron curvas de distribución anormales, por lo que las medidas de tendencia central fueron determinadas mediante la búsqueda de medianas con percentilas (25-75). La determinación de normalidad de la curva se realizó con la medición de sesgo y curtosis.

Las variables numéricas fueron analizadas mediante la prueba de U de Mann-Whitney y las variables cualitativas fueron analizadas con prueba de Pearson. Se consideró con valor estadísticamente significativo una p menor a 0.05.

Para las variables cualitativas se realizó prueba χ^2 Pearson para aquellas con comportamiento normal y prueba exacta de Fisher, cuando la curva fue anormal.

La presentación de resultados se realizó mediante tablas comparativas.

El análisis estadístico se realizó mediante un programa de SPSS V. 12

ASPECTOS ÉTICOS

Se realizó consentimiento informado a los pacientes incluidos en el estudio, el manejo de la sepsis fue el recomendado por guías internacionales y dirigido por el médico tratante. Se conservó el anonimato de los pacientes.

El medicamento del estudio fue la simvastatina, que es un hipolipemiente ampliamente utilizado desde hace varios años, conociendo los efectos secundarios ya descritos en la literatura, y que son superados por lo posibles beneficios a los pacientes. Las dosis empleadas en este estudio, la duración en días, así como la vía de administración están descritas como seguras en diversos trabajos clínicos.

RESULTADOS

De octubre de 2007 a febrero 2008 se incluyeron en el estudio 40 pacientes, de los cuales 20 integraron el grupo de intervención y 20 el grupo control. La edad promedio fue de 51 ± 15 (40-67) años.

Las características basales de ambos grupos fueron similares, excepto que en el grupo de intervención, los pacientes presentaron una mayor cantidad de leucocitos, con significado estadístico. **Tabla 1. Características basales del estudio**

El origen más frecuente de la sepsis fue a nivel pulmonar (50%), seguido del abdominal (45%).

El germen aislado con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* (65%) en el grupo estatinas y (40%) en el grupo control. En segundo lugar *Escherichia coli* (10%) en el grupo estatinas y (35%) en el grupo control **Tabla 2. Características de las infecciones en la población de estudio**

La determinación de enzimas musculares en todos los pacientes se encontró en rangos considerados como normales.

Tabla 1. Características basales del estudio

<i>Variables</i>	<i>Grupo Estatinas N=20</i>	<i>Grupo Control n=20</i>	<i>P</i>
Edad (Años), Md (25 th - 75 th)	51 (40 - 67)	47 (40 - 57)	0.36 *
Género Femenino, n (%)	10 (50)	10 (50)	1.0 **
SOFA basal (puntos), Md (25 th - 75 th)	12 (10 - 14)	12 (11 - 14)	0.38 *
APACHE II basal (puntos), Md (25 th - 75 th)	22 (20 - 24)	23 (20 - 24)	0.36 *
Leucocitos basales (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	16 (14.1 - 17.8)	13.3 (11.1 - 15.5)	0.01 *
Neutrófilos basales (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	14.9 (13.1 - 16.1)	11.4 (9.1 - 14)	0.01 *
Bandas basal (%), Md (25 th - 75 th)	13 (8 - 16)	10 (7 - 14)	0.20 *
PCR basal (mg/L), Md (25 th - 75 th)	12 (9 - 16)	11 (9 - 14)	0.49 *
VSG basal Md (25 th - 75 th)	34 (21 - 45)	28 (21 - 40)	0.30 *
PCT basal Md (25 th - 75 th)	6 (3 - 8)	4 (2 - 8)	0.23 *
Anti-trombina III basal Md (25 th - 75 th)	33 (28 - 50)	33 (29 - 50)	0.38 *
CPK basal (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (20 - 24)	22 (20 - 25)	0.75 *
Aldolasa basal (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	0.65 *
VM, n (%)	15 (75)	15 (75)	1.0 **

Md (25th - 75th): Intervalo intercuartil y medianas, n (%): Número y porcentaje, CRP: C proteína C-reactiva, VSG: Velocidad de eritro-sedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, * Prueba U Mann-Whitney, ** Prueba χ^2 Pearson.

Tabla 2. Características de las infecciones en la población de estudio

Variables	Grupo Estatinas N=20	Grupo Control n=20	P
Sepsis de origen pulmonar, n (%)	10 (50)	10 (50)	0.55 **
Sepsis de origen abdominal, n (%)	8 (40)	9 (45)	0.55 **
Sepsis de origen urinario, n (%)	1 (5)	0 (0)	0.55 **
Sepsis SNC, n (%)	0 (0)	1 (5)	0.55 **
Sepsis por tejidos blandos, n (%)	1 (5)	0 (0)	0.55 **
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	13 (65)	8 (40)	0.11 **
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	2 (10)	7 (35)	0.06 †

n (%): Número y porcentaje, SNC: Sistema Nervioso Central, ** Prueba χ^2 Pearson, † Prueba exacta de Fisher.

En el grupo de intervención, se encontró una disminución de PCR, desde la primera medición posterior al inicio del medicamento, que se realizó en el día 5 de la evaluación, con una mediana de 6 (4 - 9) vs 13 (9 - 18) $p < 0.01$; VSG 19 (14 - 23) vs 36 (27 - 50) $p < 0.01$ y PCT 3 (2 - 4) vs 7 (4 - 10); así como una elevación de anti-trombina III 57 (49 - 65) vs 36 (29 - 49) $p < 0.01$. En comparación con el grupo control no se encontró elevación de enzimas musculares ni alteración de pruebas de funcionamiento hepático. **Tabla 3. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 5 de estudio.**

Tabla 3. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 5 de estudio.

Variables	Grupo Estatinas N=20	Grupo Control n=20	P
SOFA día 5 (puntos), Md (25 th - 75 th)	10 (9 - 12)	12 (8 - 12)	0.68 *
APACHE II día 5 (puntos), Md (25 th - 75 th)	20 (19 - 22)	20 (19 - 22)	0.60 *
Leucocitos día 5 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	13.1 (10.2 - 14.2)	13.8 (11.1 - 15.8)	0.34 *
Neutrófilos día 5 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	12.2 (9.1 - 13.2)	12 (9.4 - 14.2)	0.68 *
Bandas día 5 (%), Md (25 th - 75 th)	9 (6 - 12)	10 (8 - 14)	0.23 *
PCR día 5 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	6 (4 - 9)	13 (9 - 18)	< 0.01 *
VSG día 5, Md (25 th - 75 th)	19 (14 - 23)	36 (27 - 50)	< 0.01 *
PCT día 5, Md (25 th - 75 th)	3 (2 - 4)	7 (4 - 10)	< 0.01 *
Anti-trombina III día 5, Md (25 th - 75 th)	57 (49 - 65)	36 (29 - 49)	< 0.01 *
CPK día 5 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (20 - 24)	22 (20 - 26)	0.64 *
Aldolasa día 5 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	0.24 *

Md (25th - 75th): Medianas e intervalos intercuartiles, PCR: proteína C-reactiva, VSG: eritro-sedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, * Prueba U de Mann-Whitney.

En el día 10 se encontró una disminución en el grupo intervención de PCR, con una Md de 4 (3 - 5) vs 10 (6 - 18) $p < 0.01$; VSG de 10 (6 - 16) vs 30 (27 - 40) $p < 0.01$ y PCT de 1.0 (0 - 1) vs 3.0 (1 - 10) $p < 0.01$; así como una elevación de anti-trombina III 78 (70 - 86) vs 42 (36 - 54) $p < 0.01$. En relación al grupo control no se encontró elevación de enzimas musculares ni alteración de pruebas de funcionamiento hepático. **Tabla 4. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 10 de estudio.**

Tabla 4. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 10 de estudio.

Variables	Grupo Estatinas N=20	Grupo Control n=20	P
SOFA día 10 (puntos), Md (25 th - 75 th)	8 (7 - 9)	10 (7 - 10)	0.07 *
APACHE II día 10 (puntos), Md (25 th - 75 th)	15 (14 - 16)	18 (15 - 20)	0.01 *
Leucocitos día 10 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	9.3 (8.2 - 10.2)	12.9 (10 - 15.5)	<0.01 *
Neutrófilos día 10 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	8.2 (7.2 - 9.2)	11.4 (9 - 14)	<0.01 *
Bandas día 10 (%), Md (25 th - 75 th)	4 (2 - 5)	8 (5 - 10)	<0.01 *
PCR día 10 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	4 (3 - 5)	10 (6 - 18)	<0.01 *
VSG día 10, Md (25 th - 75 th)	10 (6 - 16)	30 (27 - 40)	<0.01 *
PCT día 10, Md (25 th - 75 th)	1 (0 - 1)	3 (1 - 10)	<0.01 *
Anti-trombina III día 10, Md (25 th - 75 th)	78 (70 - 86)	42 (36 - 54)	<0.01 *
CPK día 10 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (2 - 25)	22 (20 - 24)	0.46 *
Aldolasa día 10 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	0.27 *

Md (25th - 75th): Medianas e intervalos intercuantiles, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de eritro-sedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, * Prueba U de Mann-Whitney.

En el día 14 se encontró disminución en el grupo de intervención de PCR, con una Md de 1.0 (0 - 2) vs 8 (4 - 14) p<0.01; VSG de 4 (2 - 6) vs 22 (19 - 36) p<0.01; PCT de 0 (0 - 0) vs 2 (1 - 6) p<0.01; así como elevación de anti-trombina III de 90 (88 - 98) vs 50 (48 - 55) vs p<0.01. En relación con el grupo control no se encontró elevación de enzimas musculares ni alteración de pruebas de funcionamiento hepático. **Tabla 5. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 14 de estudio.**

Al final del estudio no se presentaron episodios de miopatía en el grupo de intervención. El tiempo de ventilación mecánica fue menor en el grupo intervención 10 (2 - 12) vs 16 (4 - 18) días p<0.04. No se encontraron diferencias significativas en relación a la mortalidad. **Tabla 5. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 14 de estudio.**

Tabla 5. Gravedad de la sepsis, parámetros inflamatorios y enzimas musculares en el día 14 de estudio.

Variables	Grupo Estatinas N=20 8 (7 - 8)	Grupo Control N=20 8 (7 - 10)	P
SOFA día 14 (puntos), Md (25 th - 75 th)			0.66 *
APACHE II día 14 (points), Md (25 th - 75 th)	12 (10 - 14)	18 (12 - 20)	0.01 *
Leucocitos día 14 (10 ³ cells/mm ³), Md (25 th - 75 th)	6.2 (5.2 - 6.6)	10.1 (9.5 - 12.4)	< 0.01 *
Neutrófilos día 14 (10 ³ cells/mm ³), Md (25 th - 75 th)	5.2 (4.4 - 5.6)	9.8 (7.9 - 11.2)	< 0.01 *
Bandas día 14 (%), Md (25 th - 75 th)	0 (0 - 3)	5 (4 - 7)	< 0.01 *
PCR día 14 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	1 (0 - 2)	8 (4 - 14)	< 0.01 *
VSG día 14, Md (25 th - 75 th)	4 (2 - 6)	22 (19 - 36)	< 0.01 *
PCT día 14, Md (25 th - 75 th)	0 (0 - 0)	2 (1 - 6)	< 0.01 *
Anti-trombina III día 14, Md (25 th - 75 th)	90 (88 - 98)	50 (48 - 55)	< 0.01 *
CPK día 14 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	22 (21 - 24)	23 (22 - 26)	0.36 *
Aldolasa día 14 (UI/L), Md (25 th - 75 th)	2 (1 - 6)	2 (1 - 2)	0.24 *
Neuropatía, n (%)	0 (0)	1 (0.5)	0.50 †
VM (días), Md (25 th - 75 th)	10 (2 - 12)	16 (4 - 18)	< 0.04 *
EH (días), Md (25 th - 75 th)	15 (14 - 16)	22 (18 - 26)	< 0.01 *
Mortalidad, n (%)	4 (20)	5 (25)	0.50 †

Md (25th - 75th): Mediana e intervalo intercuartilar, n (%): Número y porcentaje, PCR: proteína C-reactiva, VSG: velocidad de eritrosedimentación globular, PCT: Procalcitonina, CPK: Creatin fosfoquinasa, VM: Ventilación mecánica, EH: Estancia hospitalaria, * Prueba U de Mann-Whitney, † Prueba exacta de Fisher.

DISCUSIÓN

La sepsis y la disfunción orgánica asociadas, son el resultado de un estado proinflamatorio e hipercoagulable agudo, cuya modulación biológica por medio de estatinas impacta en la fisiopatología y evolución clínica por diversos mecanismos, dentro de los que destacan la disminución en la síntesis de citocinas, principalmente interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral, al igual que proteína C-reactiva, quimiocinas y moléculas de adhesión.

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que inhiben la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), la cual cataliza la conversión de hidroximetilglutaril-CoA a mevalonato, que es el precursor de la biosíntesis del colesterol, teniendo como resultado la producción de niveles bajos de colesterol. En estudios clínicos se ha demostrado que las estatinas reducen el colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteínas y los triglicéridos.

Son 7 las clases de estatinas aprobadas para uso clínico: lovastatina, pravastatina, simvastatina (derivados fúngicos), atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pitavastatina (origen sintético).⁴¹

Las estatinas que han demostrado mayores efectos pleiotrópicos en estudios in vitro y modelos animales han sido simvastatina, atorvastatina y pravastatina. En la actualidad se cuenta con estudios realizados en modelos humanos. En todos ellos el fármaco que ha sido administrado es la simvastatina, la dosis utilizada es de 80 mg/día.²⁹

Son diversos los estudios retrospectivos de pacientes con sepsis, en donde se hace referencia al efecto regulador de la inflamación con el uso de estatinas, así como su impacto en la mortalidad. Liappis y cols.¹⁵ evaluaron a 388 pacientes con infecciones bacterianas secundarias a bacilos gram negativos y *Staphylococcus aureus*, y observaron que los pacientes que recibían estatinas tuvieron menor mortalidad 6% vs 28%, del grupo que no las recibió (P = 0.002).

Esta reducción en la mortalidad persistió después de realizar un estudio multivariado (odds ratio 7.6; 95% intervalo de confianza 1.01 a 57.5).

Estos estudios permitieron desarrollar la hipótesis propuesta por Almong y cols.¹³ los cuales definieron los mecanismos por medio de los cuales las estatinas interactúan en la sepsis. Dentro de estos mecanismos se describen: el efecto antioxidante, anti-inflamatorio, inmunomodulador y anticoagulante. El conjunto de estos mecanismos son conocidos actualmente como efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Estos mecanismos han sido evaluados a través de la determinación de sustancias pro inflamatorias como interleucinas, factor de necrosis tumoral y proteína C-reactiva, posterior a la administración de estatinas. Un ejemplo es el estudio realizado por Pleiner y cols.³⁰, en el cual se administró simvastatina a una dosis de 80 mg/día durante 4 días y posteriormente se administró lipopolisacárido de *Escherichia coli*, se observó una disminución de IL-6, FNT α y PCR en el grupo tratamiento comparado con placebo.

Al igual que el comportamiento descrito durante la sepsis por Hotchkiss y cols⁴, acerca de la disminución de la anti-trombina III e incremento de los valores séricos de la proteína C-reactiva, en nuestro estudio encontramos estas mismas observaciones en la medición basal.

Nuestro estudio mostró reducción de la respuesta inflamatoria desde la primera evaluación realizada en el día 5 de inicio de la simvastatina y persistió hasta el final del estudio, el día 14. Este mismo comportamiento se ha descrito al observar disminución de interleucinas y factor de necrosis; sin embargo los estudios realizados únicamente se ha dado seguimiento durante una semana. Por lo que pensamos que la administración continua de las estatinas puede mantener el efecto anti-inflamatorio durante más tiempo.

A pesar de observar una respuesta anti-inflamatoria, no se logró identificar una diferencia significativa en la mortalidad; sin embargo, no se puede tener una conclusión contundente ya que el tamaño de muestra es pequeño.

Las limitantes con las que nos enfrentamos en el desarrollo del presente estudio fueron el tamaño de la muestra y el desarrollo del estudio en una sola unidad de cuidados intensivos, por lo que la propuesta es desarrollar más estudios que incluyan un número mayor de pacientes, situación que nos permitirá definir mejor el impacto de las estatinas en la sepsis.

También es necesario incluir en futuros estudios otros marcadores inflamatorios como son interleucinas y factor de necrosis tumoral, los cuales resultan ser más sensibles durante la sepsis.

Los pacientes que cursan con sepsis, con frecuencia presentan dentro de su evolución choque séptico y necesitan aminas vasoactivas, limitando la utilización del tubo digestivo por hipoperfusión esplácnica, lo que restringe el uso de las estatinas por el grado de absorción variable. En la actualidad no se dispone del producto para su administración intravenosa.

Uno de los efectos secundarios más temidos con el uso de las estatinas es la rabdomiólisis, la cual se presenta en aproximadamente en 0.04%. En el presente estudio no se encontró en ningún caso ésta complicación. Sin embargo recomendamos dar un seguimiento puntual durante la utilización de las estatinas en el paciente séptico, ya que esta patología puede evolucionar a disfunción orgánica múltiple y podría ser más susceptible a desarrollar rabdomiólisis.

Los resultados que presentamos nos permiten planear nuevos estudios prospectivos en los cuales podamos incluir un mayor número de variables inflamatorias, ampliar el tamaño de la muestra y finalmente involucrar más unidades de cuidados intensivos.

Con los resultados obtenidos en este estudio de casos y controles nosotros sugerimos que en pacientes con sepsis grave debe incluirse en el tratamiento las estatinas por su efecto anti-inflamatorio y por su elevado nivel de seguridad, aunque sabemos que estudios controlados aleatorizados y con tamaño de muestra suficiente nos permitirán definir un mejor nivel de evidencia, pudiendo tener un grado de recomendación más claro.

Las estatinas se presentan como una estrategia terapéutica nueva que puede ser utilizada en el paciente séptico, mostrando seguridad y eficacia, como ya ha sido evaluado en diferentes estudios dentro de los que destacan los realizados por Thomsen et al ¹⁹.

CONCLUSIONES

- A partir del quinto día de inicio de la simvastatina se observó un efecto anti-inflamatorio, determinado por la reducción de la PCR y la elevación persistente de la anti-trombina III durante los 14 días de seguimiento.
- En nuestro estudio se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.
- No se logró demostrar disminución de la mortalidad al final del estudio. Nosotros nos explicamos esta falta de correlación por el tamaño de la muestra.
- También logramos identificar disminución de los días de ventilación mecánica en el grupo de estatinas comparado con el control, mostrando una diferencia significativa.
- Por nuestros hallazgos y por los datos encontrados en la literatura, concluimos que las estatinas son una estrategia terapéutica que deberá ser incluida en pacientes sépticos graves. Estudios controlados son necesarios para contar con un mejor nivel de evidencia.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios prospectivos controlados, aleatorizados, con un tamaño de muestra mayor.
- Es necesario incluir más centros hospitalarios en el diseño de otro estudio prospectivo.
- Medir marcadores inflamatorios como son IL-1, IL-6, TNF.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martin GS, Maninno DM, Eaton S, et al. The epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003; 348: 1546-1554
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992;101:1644
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256
4. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003;348: 138-50
5. Russell J. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713
6. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial Evaluation of the SOFA score to predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758
7. De Leon Rosales SP. Prevalence of Infections in Intensive Care Units in Mexico: A Multicenter Study. *Critical Care Med.* 2000, 28: 1316-1321
8. Calabrò P, Yeh E. The Pleiotropic Effects: of Statins. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 541-546
9. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-1719

10. Majumdar S, McAlister FA, Eurich DT, Padwa RS, Marrie TTJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumoniae: population based prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333: 999-1003
11. Almong Y. Statins, Inflammation, and Sepsis, hypothesis. *Chest* 2003; 124: 740-743.
12. Chua D, Tsang Rs, Kuo IF. The role of Statins Therapy in sepsis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 647-52
13. Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior Statin Therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110:880-885
14. Schönbeck U, Lobby P. Inflammation. Immunity and HMG-CoA Reductase Inhibitors statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation* 2004; 109:18-26
15. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of Statin on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1352-1357
16. Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al. Association of statins therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1248-51
17. Kruger P FK, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statins therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteremia. *Intensive care med* 2006;32:75-79
18. Hackman DG MM, Li P, Redelmeir DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population based cohort analysis. *Lancet* 2006 367:413-418
19. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, et al. Statins use and mortality with 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1080-06

20. White B, Perry D. Acquired Antithrombin Deficiency in sepsis. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 26-31
21. Pettilä V, Pentt J, Pettilä M, et al. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 271-275
22. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-49
23. Chan KY, Bouchers ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Sys Pharm* 2004; 61: 1676-81
24. Undas A, Brummel-Ziendins K, Mann K. Statins and Blood Coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:287-294
25. Mach F. Statins as Immunomodulatory Agents. *Circulation* 2004;109:15-17
26. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:302-312.
27. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care* 2001; 5(suppl 2):S1-S5
28. Greenwood J, Mason JC. Statins and the vascular endothelial inflammatory response. *Trends Immunol* 2007; 28: 88-98
29. Terbalanche M, Almong Y, et al. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-68

30. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al. Simvastatin prevents vascular hyporeactivity during inflammation. *Circulation* 2004; 110: 3349-54
31. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, et al. Simvastatin decreased nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock* 2004; 21: 271-75
32. Landmesser U, Bahlmann F, Muller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356-2363.
33. Merx MW, Liehn EA, Janssens U. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004; 109: 2560-2565
34. Marshall JC. Sepsis: current status, future aspects. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:250-264.
35. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 242-248
36. Niessner A, Steiner S, Speidl WS, et al. Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 in vivo. *Atherosclerosis* 2006; 189: 408-13
37. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, et al. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation* 2005; 111: 1841-46
38. Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, et al. Simvastatin modulates chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 188: 51-58

39. Membreño JP, Marcadores de Activación Endotelial y Coagulación en Pacientes con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica por Sepsis. The ABC Medical Center. 2008: 1-50
40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S: Early goal direct therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Eng J Med 2001; 344: 699-709
41. Gao F, Linhartova L, Johnson McD. Statins and Sepsis. Br J Anaesth 2008; 100: 288-98

ANEXOS

ANEXO 1

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

No. DE EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

FECHA DE INGRESO: _____

DIAGNÓSTICO DE INGRESO: _____

LUGAR ADQUISICION DE LA SEPSIS (INTRAHOSPITALARIO O EXTRAHOSPITALARIO):

TIPO DE PACIENTE (MEDICO O QUIRURGICO): _____

SI ES QUIRURGICO ESPECIFIQUE SITIO: _____

PACIENTE QUIRURGICO (ELECTIVO VS URGENTE): _____

FOCO SEPTICO: _____

ORGANISMO AISLADO: _____

Tiempo	SOFA	APACHE	Leucos	Neutros	Bandas	PCR	VSG	PCT	Anti III	CPK	Aldolasa
Basal											
Día 5											
Día 10											
Día 14											

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN EL ESTUDIO CLINICO

Por este conducto hago constar que acepto participar voluntaria y libremente en el estudio clínico titulado Proyecto de investigación titulado: **Efecto de la terapéutica con estatinas en el paciente séptico**, el cual se realizará con fines de investigación no lucrativos.

Las estatinas son un grupo de medicamento ampliamente utilizado en la práctica clínica y cuyo efecto principal es disminuir el colesterol sanguíneo. Se conoce que tiene además un efecto antiinflamatorio. El presente estudio consiste en determinar si existe este efecto antiinflamatorio en pacientes que como yo tienen infección grave.

Se me ha informado que mi participación consistirá en recibir estatinas (simvastatina). Sus efectos adversos descritos son miopatía la cual se presenta en el 0.04%. Por otra parte podré no recibir el medicamento lo cual no interfiere con mi tratamiento. Durante el estudio se necesitan tomar algunas muestras de sangre para poder estudiar la inflamación del padecimiento y su relación con la administración de estatinas.

El investigador responsable: Dr. Celso Montoya González se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevará a cabo, así mismo, estoy enterado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias así como de los beneficios derivados de mi participación en el estudio, que me fueron informados por la plática que recibí previamente.

El investigador responsable me ha señalado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos personales y permanecerá en anonimato en cualquier información generada del estudio, ya sea en forma de bases de datos o que se difunda en las presentaciones o publicaciones derivadas con este proyecto y estudios relacionados. También se ha comprometido a proporcionarme toda la información sobre mis datos que le solicite del estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo y me ha garantizado que dicha decisión en nada afectará mi atención médica.

El estudio ha sido aprobado por el comité de investigación y el de ética de ésta institución.

Nombre y firma del paciente

Celso Montoya González

Nombre y firma del investigador principal

Testigos:

Tel: 52734732

Dirección: Centro Médico ABC 52308594

Correo: celso_montoya@yahoo.com.mx

Lugar y fecha: _____