



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

EFFECTO DE LAS ESTATINAS EN LA MORTALIDAD

RELACIONADA A SEPSIS EN EL HOSPITAL CENTRAL

SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO

CRÍTICO

PRESENTA:

DR. MARVIN HOMERO HERNÁNDEZ DE LA CRUZ



MÉXICO, D. F. 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA

Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS

Profesor Titular del Curso

DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS

Asesor de Tesis

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico a mi hijo Fausto y a mi esposa Bibiana por ser el motivo para seguir superándome.

A mis padres Don Manuel y Doña Cata por formarme y enseñarme a ser humano.

A mis hermanas Leslie y Marcela porque en los momentos que las necesite siempre estuvieron preocupadas por mi bienestar.

A mi profesor el Dr. Porfirio Visoso Palacios que con tanta paciencia siempre apoyó este proyecto.

A mis compañeros Gaby, Delia, Alfredo y Joel por su amistad.

INDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN	
A) Marco teórico.....	3
B) Justificación.....	10
C) Pregunta de investigación.....	11
D) Hipótesis.....	11
E) Objetivos.....	11
III. DESCRPCIÓN DE MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. DISCUSIÓN.....	18
VI. CONCLUSIÓN.....	19
VII. BIBLIOGRAFIA.....	20
VIII. ANEXOS.....	22

RESUMEN

Antecedentes: Sepsis representa un problema de salud mundial y es un reto continuo para quienes atienden a pacientes críticamente enfermos. El avance en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos ha permitido explorar nuevas terapias. Las estatinas *in vitro* han demostrado la capacidad de poder alterar el curso natural de la enfermedad, por lo que la posibilidad de desarrollar un ensayo clínico sería de suma importancia ante la ausencia de información.

Objetivo: Evaluar el efecto de las estatinas sobre la mortalidad en los pacientes con sepsis grave y choque séptico.

Material y métodos: Pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico se asignaron al azar de forma aleatoria simple a uno de dos grupos para recibir estatina. Se administró atorvastatina 20 mgs cada 24 horas al ingreso a la unidad de cuidados intensivos; se les tomó laboratorios y se les dio tratamiento de acuerdo a las guías de tratamiento. Se mantuvo vigilancia de aparición de efectos adversos a la administración del fármaco, por lo que cuando apareció alguno se suspendió el medicamento. Cuando el paciente completó por lo menos 30 días de seguimiento, la información obtenida se usó para el análisis y en caso contrario se eliminó del análisis. Una vez recolectados los datos se procedió a manejo estadístico de los mismos con descripción de resultados y análisis de los mismos.

Resultados: Entre las fechas designadas para el estudio, ingresaron a la unidad de cuidados intensivos 231 pacientes, de los cuales 25 (10.82%) cumplieron los criterios de ingreso; de ellos, se excluyeron del estudio 3 pacientes. Quedaron 22 pacientes para el análisis final. De los 22 (100%) pacientes ingresados al estudio, 8 (36.36%) tuvieron diagnóstico de sepsis grave y 14 (63.63%) diagnóstico de choque séptico. El promedio de edad de los pacientes ingresados al estudio fue de 66.95 años. Del total de pacientes

12 (54.54%) presentaron el foco infeccioso a nivel pulmonar, 8 (36.36%) a nivel abdominal y 2 (9.09%) a nivel renal. En el grupo de pacientes que recibió estatina el órgano afectado predominantemente fue el abdominal con 6 pacientes y en el grupo de pacientes que no recibió estatina el órgano afectado con mayor frecuencia fue el pulmonar en 7 pacientes. La sobrevida general de la cohorte fue de 77.27% a los 30 días sin cambios en los siguientes puntos de corte que fueron a 60 y 90 días. La sobrevida por grupo a 30 días fue de 9 (81.81%) pacientes de los 11 del grupo que recibió estatina y de 8 (72.72%) de 11 en el grupo que no recibió estatina. No hubo cambios en ninguno de los dos grupos a los 60 y 90 días.

Conclusión: Hasta el momento con los datos obtenidos no es posible definir el efecto de las estatinas sobre la morbimortalidad de los pacientes con sepsis grave ó choque séptico; en nuestro estudio esto es debido a la cantidad de pacientes asignados así que deberá de realizarse este mismo ensayo con el número de pacientes requeridos para mostrar una diferencia estadísticamente significativa.

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

El abordaje diagnóstico de la sepsis bajo los criterios establecidos en el consenso de 1992 en la ciudad de Barcelona, España bajo el auspicio de la ACCP (American College of Chest Physicians) y la SCCM (Society of Critical Care Medicine), ha permitido una mayor claridad y homogeneidad de los conceptos fisiopatológicos, clínicos y de manejo dando lugar a la aparición de la campaña de sobrevivencia en la sepsis. Esto a su vez ha permitido evidenciar que la incidencia de sepsis a nivel mundial se ha incrementado seguramente en relación a criterios diagnósticos ya bien definidos. (1,2)

Las cifras en EUA son de 750,000 casos por año llevando a 250,000 muertes anuales, es decir, una mortalidad del 30%, que en algunas áreas llega incluso a ser hasta del 50%. Esto incluye los valores promedios entre los diagnósticos de sepsis, sepsis severa y choque séptico con costos anuales aproximados de 16.7 billones de dólares. (3,4) Estas cifras se comparten con la poca literatura nacional documentada, y de la cual, hay que mencionar al doctor Ponce de León quien entre los años de 1993 y 2001 encontró una mortalidad promedio de 16% para pacientes con sepsis y 20% para pacientes con sepsis grave. (5,6)

La sepsis es un evento fisiopatológico complejo, multifactorial, que resulta del intento de proteger al individuo de procesos infecciosos bacterianos, virales, micóticos ó parasitarios. Sin embargo el punto en que el proceso inflamatorio y la activación del sistema inmune dejan de ser sólo parte del mecanismo de defensa ante los agentes agresores para convertirse en un estado lesivo para el propio organismo, continúa siendo

el punto de investigación en el intento de modular el resultado de su evolución natural.
(3,7)

El término sepsis (del griego $\sigma\epsilon\pi\sigma\iota\varsigma$) acuñado por Hipócrates durante el siglo V antes de Cristo, hacía referencia a la carne podrida ó en estado de putrefacción. En 1680 Anton van Leeuwenhoek realizó las primeras descripciones de las bacterias a quienes se les nombró “animáculos” pero no fue hasta 200 años después que existió la asociación entre las bacterias y la infección por los fundadores de la microbiología moderna como Koch y Pasteur. Finalmente en el año de 1914 Shottmueller reportó que la liberación de patógenos dentro del torrente sanguíneo es responsable de los signos y síntomas sistémicos cambiando así el concepto actual de sepsis. (5,8)

Para comprender el concepto de sepsis iniciaremos definiendo el concepto de Respuesta Inflamatoria Sistémica que se refiere a la respuesta montada por parte del organismo a cualquier evento lesivo sea ó no infeccioso y caracterizada por la presencia de por lo menos dos criterios de los establecidos en el consenso de 1992 de la ACCP (American College of Chest Physicians) y la SCCM (Society of Critical Care Medicine) como se describe en la Tabla 1. (9,10) Estos criterios se dividen por aparatos y sistemas los cuales se describen a continuación. En lo hematológico una cuenta leucocitaria mayor a 12,000 ó menor a 4,000, ó bien la presencia de bandas ó formas jóvenes >10%. En lo respiratorio una frecuencia mayor a 20 por minuto ó una PCO₂ <32mmHg. En lo hemodinámico una frecuencia cardiaca de >90 por minuto ó una temperatura central mayor de 38.0 grados C ó menor de 36 grados C. (9,10)

Para definir entonces el estado de sepsis utilizaremos la presencia de los criterios del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica sumado a un proceso infeccioso en cualquier sitio documentado ó altamente sospechado (Tabla 2). La presencia de disfunción de al menos un órgano ó sistema le da la categoría de sepsis grave. (Tabla 3)

Y por último el concepto de choque séptico que consiste en la presencia de alteraciones hemodinámicas caracterizadas por valores de presión arterial sistólica menor de 90 mmHg ó presión arterial media menor de 60 mmHg que se presentan a pesar de haber tenido una adecuada reanimación hídrica inicial. Otra de las definiciones en sepsis corresponde a disfunción orgánica y falla orgánica la cual se define y divide arbitrariamente de acuerdo al puntaje alcanzado en un determinado órgano como sucede en la valoración SOFA (por sus siglas en inglés Sequential Organ Failure Assessment y que anteriormente era nombrado Sepsis-Related Organ Failure Assessment) considerando disfunción cuando el valor alcanzado por un órgano determinado en este sistema de puntuación es igual ó menor a 2 y falla cuando alcanza un valor de 3 ó 4. (Tabla 4) (1,9,10,11)

Pfeiffer en 1892 y Centanni en 1894, aislaron por primera vez compuestos derivados del *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhi* respectivamente a los que llamaron endotoxinas y los cuales tienen capacidad para generar estado de choque en animales de experimentación y humanos voluntarios. Esta compleja molécula de la cual casi un siglo después se logró precisar totalmente su estructura, es ahora denominada lipopolisacárido, el cual es el componente esencial en la conformación de la membrana externa de las bacterias gramnegativas pero también puede estar presente en la de grampositivos y aún de hongos. Otras estructuras también asociadas a la inducción de la respuesta inflamatoria son los peptidoglucanos y el ácido lipoteicoico de las bacterias grampositivas, el lipoarabinomano de las micobacterias, fragmentos de la pared celular de hongos y aún la flagelina y fragmentos ricos en citosina-fosfato-guanina del DNA microbiano. (4)

Existen situaciones de orden genético las cuales son responsables de la diferencia que puede existir entre las respuestas de individuos incluso dentro de la

misma raza. Independientemente de la molécula que inicie la cascada inflamatoria (mencionadas anteriormente), el evento inicial es la unión de este Polisacárido (LPS) con una Proteína de Unión al Polisacárido (LBP) lo cual a su vez activará receptores del macrófago entre los cuales se encuentran el receptor de endotoxina soluble de membrana (m-sCD14) y los receptores Toll-like. Éstos últimos con subtipos ya bien definidos que se clasifican desde TLR1 hasta TLR9 y los cuales tienen afinidades por diferentes moléculas como se muestra en la tabla 5. (4,12,13)

Estos TLR son los responsables de la señalización intracelular por medio de la activación de diferentes cinasas que a su vez culminan en la activación del Factor Nuclear Kappa-Beta. Otros mediadores inflamatorios de gran importancia lo constituyen la Interleucina 1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral (FNT). (12,13)

La interrelación de estos sistemas descritos con otros como es el caso del sistema de coagulación, se da a través de la activación de células endoteliales y del propio macrófago los cuales liberan Factor Tisular activando éste a su vez el Factor VII iniciando así la cascada de la coagulación. Otro mecanismo similar es la liberación del Factor Activador de las Plaquetas por el propio macrófago dando lugar a la liberación de citocinas a partir de los granulocitos y otros monocito/macrófagos. (4,14)

Bajo situaciones fisiológicas la conjunción del sistema inflamatorio con el sistema de coagulación tiene como finalidad la limitación del daño y del proceso infeccioso para prevenir su diseminación a través de la vía sanguínea o por contigüidad. Sin embargo la presencia de esta condición en forma sistémica como lo es en el caso de la sepsis grave, da lugar al desarrollo de coagulación intravascular diseminada con deterioro de la microcirculación en órganos vitales y en consecuencia la aparición de Falla Orgánica Múltiple. (14,15)

Se han realizado múltiples intentos farmacológicos con el fin de alterar la serie de eventos de la cascada inflamatoria quedando como uno de los pocos agentes que ha logrado esto la Proteína C Activada. Sin embargo a la luz de los nuevos descubrimientos en el campo fisiopatológico de la sepsis, la posibilidad de un efecto benéfico otorgado por la administración de estatinas se encuentra aún en amplia discusión a pesar de las bases farmacológicas y moleculares ya demostradas. (4)

Existen cuatro mecanismos básicos por los cuales se explica el efecto antiinflamatorio de las estatinas:

1. ACCIONES ANTINFLAMATORIAS MULTIPLES
2. ACTIVACIÓN DIRECTA DEL HEM-OXIGENASA
3. INTERFERENCIA DIRECTA EN LA INTERACCIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO
4. INHIBICIÓN DIRECTA DEL MHC II

Cada una de ellas se comenta:

1. ACCIONES ANTINFLAMATORIAS MULTIPLES

Ésta se da a través del bloqueo de la síntesis de productos precursores de los esteroides y no esteroides. El mevalonato es el precursor de numerosos isoprenoides que a su vez son precursores del producto final que es el colesterol. La figura 1 muestra esta vía.

Es de mencionar la importancia que tienen el farnesilpírofosfato y el geranylgeranylpirofosfato en la señalización intracelular al permitir el proceso de isoprenilación a diferentes proteínas como las G-heteroméricas, haem-a, láminas nucleares y pequeñas proteínas de unión a GTP con lo cual llegan hasta el medio intracelular. Las proteínas de unión a GTP tienen un papel esencial en la activación y desactivación de proteínas cinasas que son importantes en el concepto de la sepsis por ser esenciales en la señalización intracelular del proceso inflamatorio. (4,16)

La síntesis de mevalonato es estrechamente regulada por numerosos mecanismos pre y post-transcripcionales que permiten mantener cantidades constantes sin permitir una sobreacumulación de esteroides. Entre las enzimas de mayor importancia se encuentran dos: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) sintetasa y la HMG-CoA reductasa ambas inhibidas por las estatinas. Al ser inhibida la HMG-CoA reductasa se disminuye la disponibilidad de farnesilpírofosfato y geranylgeranylpirofosfato con lo que el proceso de isoprenilación se ve disminuida pero no abolida disminuyendo la magnitud de la respuesta inflamatoria. (4)

a) Señalización intracelular

Una vez activadas las proteínas cinasas éstas activan la transcripción del Factor Nuclear Kappa-beta (FN- $\kappa\beta$) que comúnmente existe en forma de dos polipéptidos p50 y p65 formando complejos con su inhibidor (IFN- $\kappa\beta$). Una vez que la proteína cinasa específica fosforila el IFN- $\kappa\beta$ se libera el FN- $\kappa\beta$ traslocándose al núcleo celular donde induce la expresión de citocinas, quimocinas, moléculas de adhesión y receptores de reconocimiento inmunológico además de contrarrestar la apoptosis de los neutrófilos e inducir la proliferación de células T y B en el sitio de infección. (4,17)

b) Citocinas

Las estatinas disminuyen las concentraciones de FNT α , IL 1 β , IL 6, IL 8 rompiendo así el círculo de formación de más citocinas inducidas por las propias citocinas ya formadas disminuyendo el estado sistémico proinflamatorio. (4,17)

c) Proteína C reactiva

Es liberada por los hepatocitos bajo la influencia de la IL 6 facilitando así la interacción del monocito con el endotelio, además de activar el complemento e inducir la expresión de factor tisular creando un estado procoagulante con la formación de trombos. Aunque el papel de la Proteína C Reactiva (PCR) no está totalmente dilucidado, es claro que la

presencia de ésta en pacientes sépticos sirve de marcador bioquímico de inflamación relacionándose a morbimortalidad. Por lo anterior y ante la evidencia de que las estatinas inhiben la producción de PCR inducida por IL-6, IL1 beta y lipopolisacáridos, la administración de estatinas y disminución de PCR pudiera ser clínicamente importante. (4,17)

d) Quimocinas

Quimocinas como la Proteína Tipo 1 Quimioatrayente de Monocitos (MCP1) tienen la función de atraer leucocitos a los sitios de infección ó tejido dañado. Numerosos estudios han demostrado el bloqueo de la misma como efecto de las estatinas. (4)

2. ACTIVACIÓN DIRECTA DEL HEM-OXIGENASA

La hem oxigenasa es una enzima inducible que tiene propiedades citoprotectoras, está asociada al metabolismo del grupo hem, la formación de monóxido de carbono y biliverdina además de bilirrubina. Esta enzima tiene efectos antiinflamatorios y de protección contra la oxidación celular al disminuir la formación de radicales libres. Las estatinas incrementan la presencia de la enzima hem oxigenasa y con ello la posibilidad de atenuar la respuesta inflamatoria. (4,17)

3. INTERFERENCIA DIRECTA EN LA INTERACCIÓN LEUCOCITO – ENDOTELIO

La asociación de CD18 y CD11a da lugar al antígeno linfocitario de función asociada (LFA1) el cual es pivote en la aparición de moléculas de adhesión intercelular (ICAM1, ICAM2 e ICAM3) así como en la activación de células T. Varias estatinas tienen un efecto bloqueador del LFA1 lo que les confiere una posible ruta terapéutica en la disminución de la respuesta inflamatoria. (4,17)

4. INHIBICIÓN DIRECTA DEL MHC II

La expresión del MHC-II afecta directamente la acción de los linfocitos T. La regulación del MHC-II es estrechamente controlado por medio de un “promotor tipo IV transactivador de la clase II” que es directamente inducido por el interferon γ . Las estatinas bloquean directamente la acción del interferon γ en especial la atorvastatina. Este efecto de la atorvastatina se observa en células endoteliales y monocitos/macrófagos sin afectar la expresión del MHC clase I. (4,17)

Los efectos de las estatinas pueden ser revertidos con la administración de suplementos de mevalonato, lo que hace pensar que la mayoría de sus efectos son mediados a través del bloqueo de la HMG-CoA reductasa. (4,17)

Diferentes estudios han demostrado que la administración de estatinas disminuye la mortalidad en pacientes con sepsis, esto sin importar el tipo de fármaco utilizado. Sin embargo la mayoría de estos estudios son de tipo retrospectivo por lo que la realización de estudios prospectivos permitirá comprobar los datos hasta ahora comentados. (18,19,20,21,22)

JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una entidad fisiopatológicamente compleja de la cual todos sus conceptos bioquímicos y clínicos han cambiado drásticamente los últimos años permitiendo el entendimiento de nuevos mecanismos para intentar disminuir su morbimortalidad.

El desarrollo de la sepsis es el resultado de la interrelación entre diversos factores como el tipo de agente infeccioso, su patogenicidad, las condiciones subyacentes del paciente y los rasgos genéticos de cada individuo expresado de acuerdo a la edad, sexo y raza. En relación a éste último punto cabe mencionar que la mayoría

de estudios descritos acerca del uso de estatinas en sepsis se remontan a poblaciones predominantemente anglosajonas sin estudios en la población mexicana.

Lo anterior nos motiva a la realización del presente estudio para determinar el comportamiento epidemiológico de la sepsis en nuestra unidad así como la posibilidad de establecer la administración de estatinas como parte del protocolo de manejo de los pacientes con sepsis grave y choque séptico en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede el uso de estatinas en pacientes con sepsis grave y choque séptico disminuir la mortalidad?

HIPÓTESIS

El uso de estatinas en pacientes con sepsis grave y choque séptico disminuye la mortalidad.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Conocer la incidencia de sepsis grave y choque séptico en la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
2. Comparar la mortalidad de los pacientes que reciben estatinas en estado de sepsis grave y choque séptico con aquellos pacientes que no las reciben bajo los mismos diagnósticos.

ESPECÍFICOS

1. Cuantificar el número de casos de sepsis grave y choque séptico en la unidad de Terapia Intensiva del Hospital central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
2. Comparar la sobrevida a 30, 60 y 90 días de los pacientes que reciban estatinas con los que no reciban en el grupo de sepsis grave.
3. Comparar la sobrevida a 30, 60 y 90 días de los pacientes que reciban estatinas con los que no reciban en el grupo de choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorio, prospectivo, unicéntrico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX en el periodo comprendido de marzo a septiembre de 2008. Se ingresaron al estudio pacientes que aceptaron la intervención (previo consentimiento bajo información) se clasificaron de acuerdo al diagnóstico de choque séptico y sepsis grave. Los criterios de ingreso fueron mayor de 18 años de edad, cumplir con los criterios diagnósticos de sepsis grave ó choque séptico a su ingreso ó durante su estancia en UTI de acuerdo a las definiciones del consenso de 1992 de la ACCP (American College of Chest Physicians) y la SCCM (Society of Critical Care Medicine), cumplir con estancia mínima de 24 horas; los criterios de exclusión fueron, pacientes postoperados de transplante renal, pacientes VIH positivos y pacientes con rabdiomiólisis. El criterio de eliminación fue presentar cualquier efecto secundario al fármaco antes de haber completado por lo menos 30 días de seguimiento. Se asignaron de forma aleatoria simple a uno de dos grupos, por técnica de números progresivos, iniciando en uno y administrando estatina (atorvastatina 20 mg cada día hasta haber salido del estado de choque séptico o sepsis grave, o presentar algún efecto adverso) a los números pares. Se tomaron controles de laboratorio de ingreso y rutinariamente cada 24 horas para poder valorar distintos parámetros durante el estudio. Se calculó puntaje de ingreso de gravedad y pronóstico. Se mantuvo vigilancia de aparición de efectos adversos a la administración del fármaco, por lo que cuando apareció alguno se suspendió el medicamento. Cuando el paciente completó por lo menos 30 días de seguimiento, la información obtenida se usó para el análisis y en caso contrario se eliminó del análisis. Una vez recolectados los datos se procedió a manejo estadístico de los mismos. Los valores numéricos se muestran en promedio y los valores categóricos

en porcentaje. Se analizó sobrevida con Kaplan-Meier y se aplicó log rank para valorar la diferencia entre ambos grupos.

RESULTADOS

Entre las fechas designadas para el estudio, ingresaron a la unidad de cuidados intensivos 231 pacientes, de los cuales 25 (10.82%) cumplieron los criterios de ingreso; de ellos, se eliminaron del estudio 3 pacientes (1 por estancia menor a 24 horas, 1 por rabdomiólisis y un paciente con el diagnóstico de postransplante renal); quedaron 22 pacientes para el análisis final como se muestra en la Figura 2. De los 22 (100%) pacientes ingresados al estudio, 8 (36.36%) tuvieron diagnóstico de sepsis grave y 14 (63.63%) diagnóstico de choque séptico Tabla 6.

Las características generales de ambos grupos se muestran en la Tabla 7. A estos pacientes se les asignó a uno de dos grupos en forma aleatoria para recibir estatina. Del total de pacientes, 12 (54.54%) fueron hombres y 10 (45.45%) mujeres. En el grupo de estatina 4 fueron mujeres y 7 hombres; del grupo que no recibió estatina 6 fueron mujeres y 5 hombres (Tabla 7). El promedio de edad de los pacientes ingresados al estudio fue de 66.95 años, la edad promedio para el grupo de pacientes que recibieron estatina fue de 57.5 años comparado con la del grupo de no estatina de 76.36 años. (Tabla 7)

Las escalas de gravedad y pronóstico utilizadas al ingreso del paciente fueron SOFA y APACHE II. El valor promedio de SOFA en los pacientes que recibieron estatina fue de 8 y en los que no recibieron fue de 8.54. El valor promedio de APACHE II en los pacientes que recibieron estatina fue de 18.90 y en los que no recibieron fue de 21.54. (Tabla 7)

La comorbilidad que se documentó en los pacientes ingresados fue la presencia de enfermedades crónicas degenerativas como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial

Sistémica y Cáncer. (Se documentó si dichas comorbilidades se encontraron en forma única ó conjunta). Del grupo con estatina ningún paciente presentó Diabetes Mellitus en forma aislada, pero sí asociado a Hipertensión Arterial Sistémica en número de 3, los pacientes portadores de Hipertensión Arterial Sistémica solamente fue de 3 y 1 paciente portador de Cáncer. 4 pacientes no tuvieron comorbilidad. En el grupo de pacientes sin estatina ningún paciente presentó Diabetes Mellitus en forma aislada de otras comorbilidades, 2 pacientes eran portadores de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica en forma conjunta, 7 pacientes portadores de Hipertensión Arterial Sistémica solamente y 1 presentaba Cáncer. 1 paciente carecía de cualquier comorbilidad. (Tabla 8)

El foco infeccioso fue también documentado clasificándose de acuerdo al aparato afectado (abdominal, pulmonar ó renal). Del total de pacientes 12 (54.54%) presentaron el foco infeccioso a nivel pulmonar, 8 (36.36%) a nivel abdominal y 2 (9.09%) a nivel renal. En el grupo de pacientes que recibió estatina el órgano afectado predominantemente fue el abdominal con 6 pacientes, seguido por el pulmonar con 5 pacientes y ninguno de ellos debido a proceso infeccioso a nivel renal. En el grupo de pacientes que no recibió estatina el órgano afectado con mayor frecuencia fue el pulmonar en 7 pacientes, seguido por afección a nivel renal de 2 pacientes y afección abdominal en los 2 restantes. (Tabla 9)

Del total de pacientes, 7 (31.81%) de ellos requirieron de manejo quirúrgico como parte del tratamiento para erradicación del foco infeccioso. De estos 7 pacientes 5 de ellos recibieron estatina y 2 no recibieron estatina. (Tabla 10)

La sobrevida general de la cohorte fue de 77.27% a los 30 días sin cambios en los siguientes puntos de corte que fueron a 60 y 90 días como se muestra en la figura 3. La sobrevida por grupo a 30 días fue de 9 (81.81%) pacientes de los 11 del grupo que

recibió estatina y de 8 (72.72%) de 11 en el grupo que no recibió estatina. No hubo cambios en ninguno de los dos grupos a los 60 y 90 días. (Tablas 11, 12 y 13)

Cuando se aplicó *log rank* para valorar si hubo diferencia entre ambos grupos, esta no se encontró siendo de 0.687, que se muestra en la figura 4.

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo aunque pequeño, nosotros no encontramos que el tratamiento con estatinas esté asociado con una reducción del riesgo de muerte. Cabe señalar que éste efecto es debido al tamaño de la muestra y que deberá de continuarse el estudio para que con el número necesario de pacientes se pueda hacer una declaración correcta. La sobrevida general de la cohorte fue de 77.3%; la mortalidad predicha por APACHE II fue de 42.5%, que comparada con la observada la cual fue de 22.7% con una relación de 0.53.

CONCLUSIONES

Hasta el momento con los datos obtenidos no es posible definir el efecto de las estatinas sobre la morbimortalidad de los pacientes con sepsis grave ó choque séptico; en nuestro estudio esto es debido a la cantidad de pacientes asignados así que deberá de realizarse este mismo ensayo con el número de pacientes requeridos para mostrar una diferencia estadísticamente significativa.

Hasta el momento la evidencia del efecto de las estatinas sobre la mortalidad en este grupo de pacientes está limitada a estudios retrospectivos los cuales muestran un efecto sobre la morbimortalidad a favor del grupo de pacientes que estaba utilizando estatinas previo al evento séptico; cabe mencionar que no se ha podido establecer cual es el tiempo óptimo de consumo y la dosis de estatina para encontrar esta diferencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American College of Chest Physicians. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 (6): 864-874
2. Lever A, Mackenzie L. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335; 879-883
3. Howell G, Tisherman S. Management of Sepsis. *Surg Clin N Am* 2006; (86) 1523-1539
4. Terblanche M, Almog Y, Rosenson R, Smith T, Hackman D. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 358-368
5. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18 (3): 163-71
6. De León-Rosales S, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28 (5): 1316-1321
7. Glück T, Opal S. Advances in Sepsis Therapy. *Drugs* 2004; 64(8): 837-859
8. Jean-Louis V, Edward A. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; Vol 173 256-263
9. Levy M, Fink M, Marshall J. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538
10. Matot I, Sprung C. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: S3-S9
11. Ferreira F, Bota D, Bross A. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in critically Ill Patients. *JAMA* 2001; 286 (14): 1754-1758

12. Janssens S, Beyaert R; Role of Toll-Like Receptors in Pathogen Recognition. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; vol 16 637-646
13. Warren H. S. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 12
14. Chaplin D. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S430-5
15. Edward A, Mervyn S. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35(10): 2408-2416
16. Marik P. Dyslipidemia in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 22 (2006) 151-159
17. Bouchud P, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *MBJ* 2003; 326; 262-266
18. Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, Novack L, Gilutz H. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007 Vol. 35, No. 2
19. Kruger P, Fitzsimmons, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteremia. *Intensive Care med* (2006) 32: 75-79
20. Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C. Statins:the next step in adjuvant therapy for sepsis?. *Intensive Care Med* (2006) 32:11-14
21. Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ Martin, Müller-Werdan U, Werdan K, Muerke M. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* (2006) 32:1248-1251
22. Gao F, Linhartova L, Johnston A, Thicket D. Statin and sepsis. *Br J Anaesth* (2008) 100: 288-298

ANEXOS

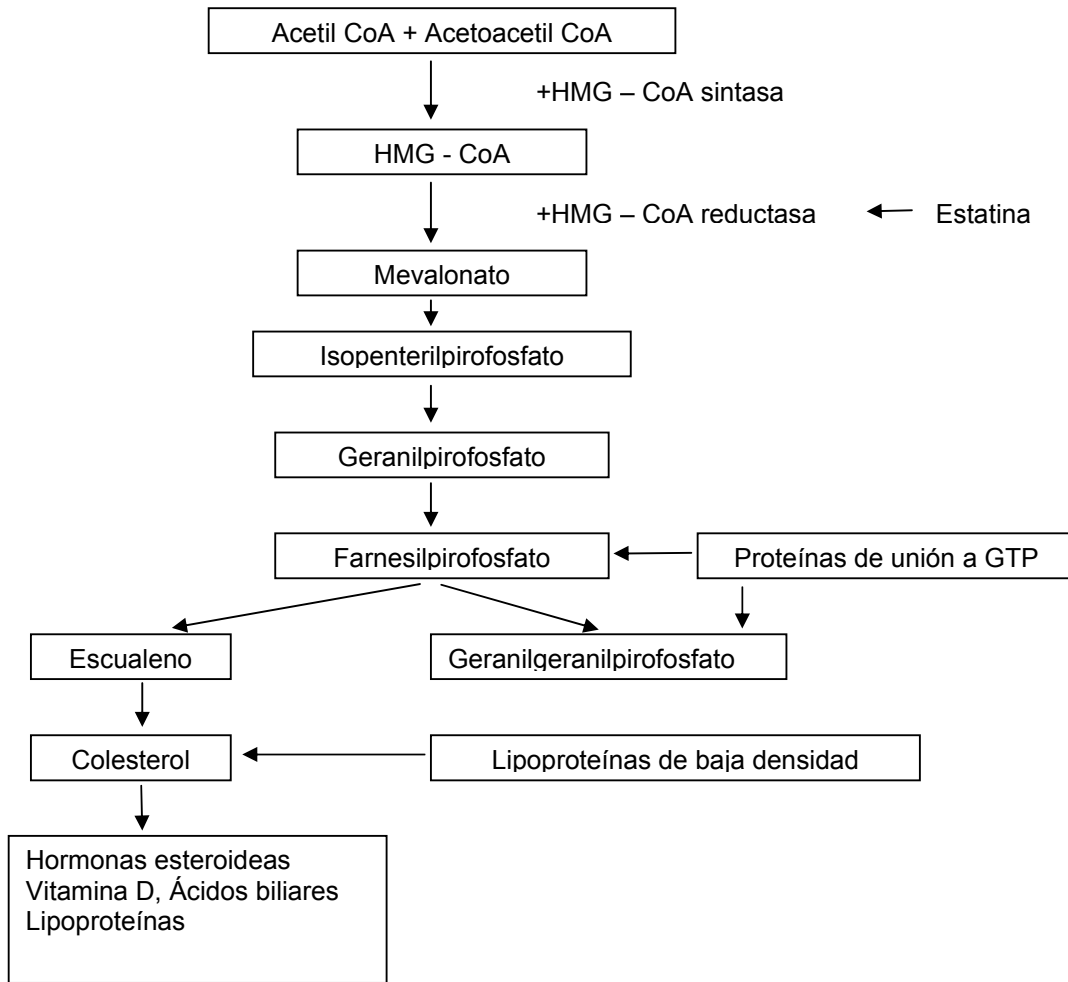


FIGURA 1

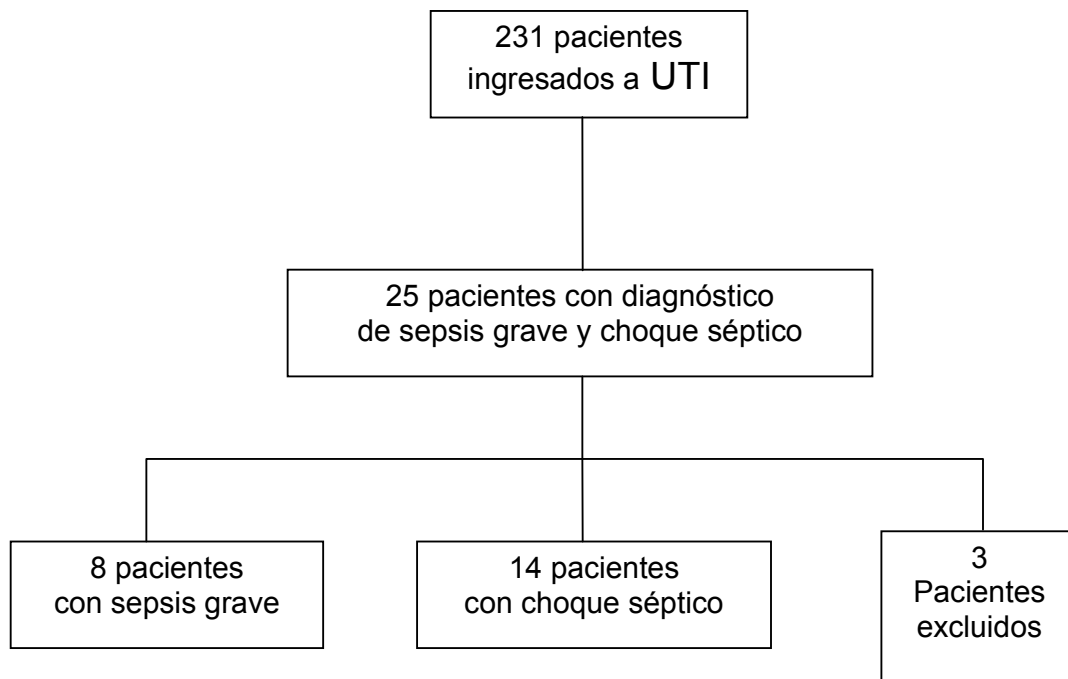


FIGURA 2

Sobrevida general

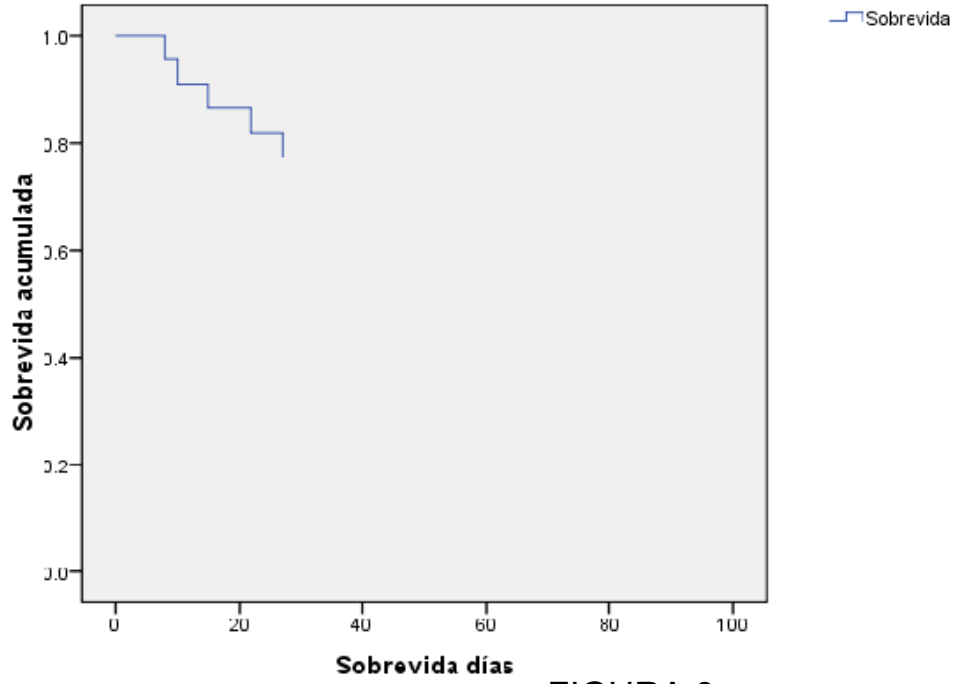


FIGURA 3

Curva de sobrevida

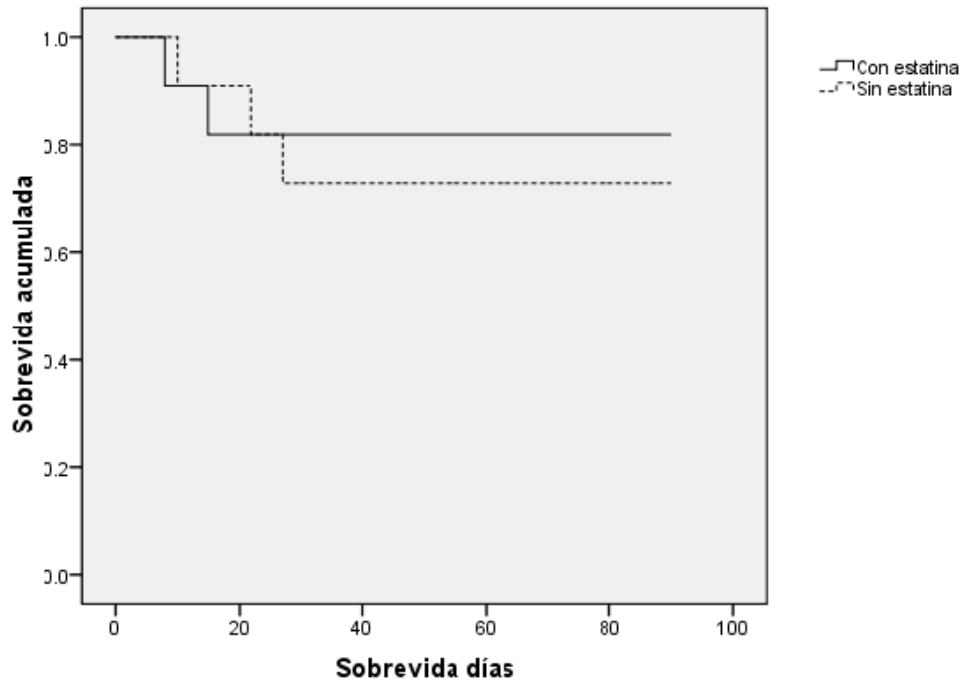


FIGURA 4

TABLA 1

Criterios Diagnósticos para Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica	
Cuenta leucocitaria >12,000 ó <4,000 ó Bandas >10%	2 criterios = Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
Fiebre >38 grados C ó Hipotermia <36.0 grados C	
Frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto	
Frecuencia respiratoria >20 por minuto ó PCO2 < 32mmHg	

TABLA 2

Criterios Diagnósticos para Sepsis	
Presencia de criterios para Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica	Sepsis
Foco Infeccioso evidenciado ó altamente sospechado	

TABLA 3

Criterios Diagnósticos para Sepsis Grave	
Presencia de criterios para Sepsis	Sepsis Grave
Disfunción de un órgano ó sistema	

TABLA 4

SOFA Sequential Organ Failure Assessment					
Aparato ó sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio: pO ₂ /FIO ₂	> 400	≤ 400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creatinina mg/dl	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	≥ 5,0
Hepático: Bilirrubinas mg/dl	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
Cardiovascular	No hipotensión	PAM <70	Dopa <5 ó DBT	Dopa >5 ó NA ≤ 0.1	Dopa >15 ó NA > 0.1
Neurológico: Glasgow	15	13 -14	10 - 12	6 – 9	< 6
Hematológico: Plaquetas	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Dosis de vasopresores NA y Dopa administrados por más de una hora en mcg/min; Dobutamina a cualquier dosis DBT = Dobutamina NA = noradrenalina Dopa = dopamina					

TABLA 5

Receptor	Ubicación principal	Regulado por
TLR 1	Ubicuo	No regulación significativa excepto para su disminución
TLR 2	PMN, células dendríticas y monocitos	Inducida por lipopolisacáridos
TLR 3	Células dendríticas y NK	Ausente en precursores, inducida por la diferenciación
TLR 4	Macrófagos, células dendríticas y endotelio	Citocinas y productos bacterianos
TLR 5	Monocitos, células dendríticas, NK, células T	No modulación significativa
TLR 6	Células B, monocitos	No inducida por citocinas proinflamatorias
TLR 7	Células B	Inducidos por IL-6
TLR 8	Monocitos	Inducido por IF γ y lipopolisacáridos
TLR 9	Células B, macrófagos, polimorfonucleares, NK, células de la microglia	Inducido por interferón gamma y lipopolisacáridos

TABLA 6

Diagnóstico	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Sepsis grave	3	5	8
Choque séptico	8	6	14
TOTAL	11	11	22

TABLA 7. Características generales de la cohorte.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Número	11	11	22
Género			
Mujer	4	6	10
Hombre	7	5	12
Edad (media)	57.5 años	76.36	66.95
APACHE	18.90	21.54	20.22
SOFA	8.00	9.09	8.54

TABLA 8. Características de comorbilidad en la población.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Diabetes	0	0	0
Hipertensión	3	7	10
Diabetes e Hipertensión	3	2	5
Cáncer	1	1	2
Sin comorbilidad	4	1	5
TOTAL	11	11	22

TABLA 9. Sitio de foco infeccioso.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Abdominal	6	2	8
Pulmonar	5	7	12
Renal	0	2	2
TOTAL	11	11	22

TABLA 10. Tipo de manejo primario requerido.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Medico	6	9	15
Quirúrgico	5	2	7
TOTAL	11	11	22

TABLA 11. Sobrevida a 30 días.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Sobrevida a 30 días			
Si	9	8	17
No	2	3	5
TOTAL	11	11	22

TABLA 12. Sobrevida a 60 días.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Sobrevida a 60 días			
Si	9	8	17
No	2	3	5
TOTAL	11	11	22

TABLA 13. Sobrevida a 90días.

	Con estatina	Sin estatina	TOTAL
Sobrevida a 90 días			
Si	9	8	17
No	2	3	5
TOTAL	11	11	22