

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

**EFICACIA DE LA ATORVASTATINA EN LA REDUCCION DE LA MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON SEPSIS SEVERA QUE INGRESAN A LA UCI DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ “CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI IMSS**

TESIS QUE PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO TIZNADO NÚÑEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINCA CRITICA

ASESOR

DRA. ROCÍO ALVARADO DIEZ

---

México, D.F.

Febrero 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



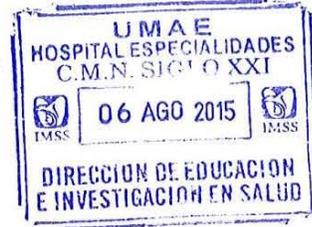
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

(HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS)



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. MARCO ANTONIO LEÓN GUTIÉRREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA CRÍTICA

DRA. ROCÍO ALVARADO DIEZ

MEDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 13/07/2015

**M.C. ROCIO ALVARADO DIEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**EFICACIA DE ATORVASTATINA EN LA REDUCCION EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON SEPSIS SEVERA QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
------------------

R-2015-3601-126
-----------------

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco inmensamente a Hildeliza Núñez Loaiza mi madre, que es sin duda un pilar fundamental tanto en mi vida como en mi formación siempre preocupada porque yo me desarrollara y creciera siendo un hombre de bien otorgándome las herramientas y las oportunidades para formarme como todo un profesional; siendo gracias a sus consejos, apoyo y muestras de amor incondicional que yo he logrado completar y culminar mis estudios. Siempre cómplice de mis derrotas y mis éxitos a lo largo de mi vida y que incansablemente me ha motivado e impulsado a salir adelante. Gracias Madre por ser parte de este inmenso trabajo y hacer que todo esto fuera posible

A mi bella esposa Laura con quien comparto esta vocación de ser médico, quien de cerca ha vivido mis alegrías y tristezas en esta travesía para alcanzar mi meta, por todas esas palabras de aliento y de ánimo que en múltiples ocasiones fueron determinantes y oportunas, y con este objetivo ya logrado solo nos resta continuar construyendo y forjando el futuro de nuestra familia

A mis profesores Dr. Marco Antonio León Gutiérrez, Dr. Humberto Gallegos; y mi asesora Dra. Rocío Alvarado Diez, por compartir conmigo sabiduría que sin duda ha sido vital en mi proceso de formación. Por haberme mostrado que la excelencia solo es alcanzada por aquellos individuos que están dispuestos a ir mas allá de todos los límites establecidos y motivado no solo a ser un buen profesional sino a convertirme en uno excelente, por su entrega en mi aprendizaje en aras de forjarme como un profesionista excelente; con orgullo manifiesto que ha sido todo un honor y un privilegio haber tenido extraordinarios maestros como ustedes.

A mis Compañeros, Amigos y Profesores que he conocido a lo largo de la especialidad que sin duda han marcado mi vida y que a la vez con sus consejos, enseñanzas, palabras de ánimo y críticas han contribuido a mi formación

A mi casa y escuela, La Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS de donde orgullosamente soy egresado y tradición de la cual hoy formo parte. Portare con honor y orgullo su escudo como emblema de mi formación

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PAG.</b>
1. PORTADA.....	1
2. HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS.....	2
3. HOJA DE REGISTRO.....	3
4. AGRADECIMIENTOS .....	4
5. ÍNDICE .....	5
6. RESUMEN.....	6
7. HOJA DE DATOS .....	7
8. MARCO TEORICO .....	8
9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
10. JUSTIFICACION .....	17
11. HIPÓTESIS.....	17
12. OBJETIVOS. ....	18
13. MÉTODO.....	18
14. IMPLICACIONES ÉTICAS.....	22
15. RESULTADOS .....	22
16. DISCUSION .....	25
17. CONCLUSIONES. ....	25
18. BIBLIOGRAFIA: .....	27
19. ANEXOS.....	29

**TITULO DE LA TESIS.** EFICACIA DE LA ATORVASTATINA EN LA REDUCCION DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA QUE INGRESAN A LA UCI DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ “CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

**RESUMEN.** El proceso fisiopatológico de la sepsis es una enfermedad de continuidad de una infección sistémica. De acuerdo a sus signos y síntomas que llegase a desarrollarse se clasifica en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave y choque séptico. La sepsis grave es común y su prevalencia es de aproximadamente de 2.3 casos por cada 100 altas de los hospitales en EUA, lo que se traduce en una carga anual de aproximadamente 751,000 casos y el 68% requieren tratamiento en UCI. La sepsis grave es frecuentemente mortal, con una tasa de mortalidad hospitalaria que se mantiene entre 30-50%, o 500,000 muertes por año (1400 cada día) a nivel mundial. Durante los últimos años, varios ensayos clínicos mayores finalmente han demostrado que es posible reducir la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. Varios estudios observacionales han demostrado una protección significativa de las estatinas en pacientes sépticos. Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios apropiados que describan los efectos terapéuticos de las estatinas, se han publicado algunos ensayos controlados con resultados no concluyentes ya que no se ha establecido un tiempo ni un tipo específico de estatina a emplear; por lo tanto, se desconoce si las estatinas realmente tienen efectos beneficiosos en la reducción de la morbimortalidad de la sepsis.

**Objetivo:** Comparar el porcentaje de mortalidad entre dos grupos, el grupo de pacientes con sepsis grave, el primer grupo que reciba tratamiento con Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y el segundo grupo solo se deja la terapéutica habitual recomendada por las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2013.

**Material Y Métodos:** Es un estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado simple; que se realizó en el servicio de la UCI del Hospital de Especialidades de Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México DF. Se incluyeron a los pacientes que ingresaron a UCI con criterio diagnóstico de Sepsis Severa de acuerdo a la definición de la Guía de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, con evidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con foco infeccioso documentado o sospechado asociado a una disfunción orgánica establecida a través de la escala de SOFA

**Resultados:** Se evaluaron un total de 17 pacientes que ingresaron a UCI con el diagnóstico de Sepsis severa de los cuales un 79% fueron mujeres. Reportando una mortalidad esperada al ingreso a UCI < del 10% esperada para ambos grupos en estudio con un promedio de puntaje de SOFA de 5 para el Grupo En estudio vs 6 puntos para el Grupo control, con reporte de una mortalidad al final del estudio del 15% para el Grupo en Estudio vs 22% del Grupo Control con una disminución de la mortalidad del 7% al comparar la mortalidad posterior al mes de recibir el tratamiento, con una diferencia significativa sobre todo a los 14 días (P= <0.001)

**Conclusión:** Se observó una disminución en la mortalidad en los pacientes con sepsis severa que se les dio tratamiento con estatinas asociada a la reanimación temprana dirigida por metas en comparación con los pacientes que solo utilizaron tratamiento con reanimación dirigida por metas de acuerdo a lo sugerido por la Guía de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2013. Sin embargo se requiere de estudio más amplio sobre los potenciales efectos de las estatinas en el manejo de paciente séptico sin embargo pudiendo ser una estrategia terapéutica que permita disminuir la mortalidad y los costos generados al tratar pacientes con choque séptico

## HOJA DE DATOS

### DATOS DEL ALUMNO:

<b>Apellido Paterno</b>	Tizado
<b>Apellido Materno</b>	Núñez
<b>Nombre</b>	Carlos Alberto
<b>Teléfono</b>	6671-218122
<b>Universidad</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad o escuela</b>	Facultad de Medicina
<b>Carrera</b>	Medicina Critica
<b>email</b>	<a href="mailto:tizateo59@hotmail.com">tizateo59@hotmail.com</a>

### DATOS DEL ASESOR

<b>Apellido Paterno</b>	Alvarado
<b>Apellido Materno</b>	Diez
<b>Nombre</b>	Rocío
<b>Adscripción</b>	Unidad de Medicina Critica y Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI. "Dr. Bernardo Sepúlveda G. "
<b>Teléfonos:</b>	Trabajo: 56276900 ext. 21448. Casa: 56776304



tienen una amplia variedad de propiedades que son independientes de su capacidad hipolipemiante, denominada "efectos pleiotrópicos" <sup>1</sup>. Muchos estudios observacionales han demostrado una protección significativa efecto de las estatinas en pacientes con sepsis. Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios apropiados que describan los efectos terapéuticos de las estatinas en forma aleatoria se han publicado ensayos controlados con resultados no concluyentes; por lo tanto, lo que hacemos es tratar de demostrar estos efectos ya que no se sabe si las estatinas realmente tienen efectos benéficos en el tratamiento de la sepsis severa o el choque séptico, o si se observan estos resultados debido a la carga del efecto inicial de las estatinas<sup>1</sup>.

La sepsis describe un síndrome clínico complejo que resulta de una respuesta a la infección por parte del huésped la cual se torna dañina o deletérea. Se presenta con frecuencia en los departamentos de emergencia de los hospitales y salas de terapia intensiva, con una prevalencia estimada del 15%, en el Reino Unido. Una proporción significativa de los pacientes con sepsis desarrollara sepsis grave o choque séptico con tasas de mortalidad asociadas de hasta el 50%. A pesar de una considerable investigación sigue existiendo falta de intervenciones farmacológicas dirigidas para tratar y mejorar los resultados en referencia a la mortalidad asociada a la sepsis severa <sup>2</sup>.

El reciente retiro del mercado de la proteína C activada recombinante (drotrecoginalfa, rhAPC) tras los resultados del ensayo PROWESS-Shock<sup>13</sup> se ha traducido en que no hay ninguna terapia específica que disminuya la mortalidad para la sepsis aparte del control de la fuente y el inicio de los antibióticos. Las estatinas ofrecen un mecanismo de seguridad multimodal dirigido a la cascada inflamatoria e inmunológica de la sepsis que puede ser prescrito para los pacientes antes del establecimiento del choque séptico<sup>3</sup>. Debido a que la sepsis severa y el choque séptico se consideran alrededor del mundo un problema mayor de salud pública dada su alta mortalidad y hay pocas estrategias terapéuticas para mejorar la sobrevivencia de este tipo de pacientes, surge la necesidad de establecer nuevas opciones terapéuticas que nos permitan mejorar en medida de lo posible el tratamiento para estos pacientes <sup>3</sup>.

La sepsis es un problema de salud pública importante. Aun con todo el conocimiento médico avanzado y tecnología actuales, sigue siendo la segunda causa principal de ingreso de pacientes en las unidades de cuidados intensivos no coronarios y la décima causa principal de muerte en general en Estados Unidos<sup>14</sup>. Las estatinas se utilizan ampliamente en la práctica médica como agentes reductores de colesterol y la terapia con estatinas ha demostrado que disminuye los eventos coronarios y cerebrovasculares y disminuye la mortalidad asociada enfermedades de las arterias coronarias <sup>6</sup>. En paralelo, las estatinas poseen un número de efectos pleiotrópicos que se cree que tienen un efecto benéfico sobre la cascada de eventos dañinos que caracterizan al síndrome de sepsis. In vitro, los estudios han demostrado que las estatinas aumentan las

concentraciones fisiológicas de nítrico óxido de (NO) mediante el aumento de la expresión de la sintetasa de NO endotelial y la regulación por disminución de la sintetasa NO inducible invirtiendo así la disfunción endotelial observada en la sepsis <sup>6</sup>. Las estatinas también han demostrado que disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), e IL-6 que se presentan durante la sepsis e interfiriendo con el reconocimiento de los productos microbianos por las células inmunes disminuyendo la intensidad de la cascada inflamatoria<sup>7</sup>.

Las estatinas fueron descubiertas por Akira Endo en 1970 y han sido utilizadas por más de 20 millones de estadounidenses, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) son hoy en día, los medicamentos más prescritos en el mundo. Son ampliamente utilizadas en la práctica médica como agentes para reducción del colesterol y con efectos benéficos sobre las enfermedades vasculares, reduciendo el riesgo de infarto de miocardio y la prolongación de la vida, aunque la terapia con estatinas se ha demostrado en varios ensayos clínicos no elimina el riesgo cardiovascular.

En los últimos años un efecto benéfico de las estatinas sobre el resultado de otras enfermedades graves tales como el cáncer y las infecciones se han hipotetizado<sup>2</sup>. Estos efectos pleiotrópicos parecen estar relacionados con su potencial modulación de ambos sistemas inmunes tanto innato como adaptativo y efectos antiinflamatorios. Mediante la inhibición de expresión de factor tisular y la reducción de niveles de fragmentos de protrombina y aumentando enérgicamente la expresión de la trombomodulina, las estatinas parecen tener un papel importante en la lucha contra la efectos nocivos de la sepsis en el sistema de coagulación. Por otra parte numerosos estudios sugieren efectos inhibidores de las estatinas sobre la producción de citoquinas proinflamatorias (Interferón-C, Factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL-1b e IL-6) y en expresión de quimiocinas (quimiocinas CCL2, CCL7, CCL13, CCL18, CXCL1). De acuerdo con ello, muchos estudios observacionales sugieren que el tratamiento con estatinas puede estar asociado con un mejor pronóstico en infecciones bacterianas graves <sup>2</sup>.

Las estatinas inhiben la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de colesterol. Su uso está bien establecido en la prevención de la enfermedad cardiovascular y ha sido demostrado que ejercen numerosos efectos además de sus propiedades hipolipemiantes. Estas propiedades pleiotrópicas incluyen efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores resultando en la mejora de la función endotelial, reduce la trombogenicidad y estabiliza la placa aterosclerótica. La respuesta inflamatoria e inmune provocada por la sepsis podría ser potencialmente modulada por las estatinas a través de estos efectos pleiotrópicos. Varias revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión de que las estatinas tienen un papel en la mejora de los resultados y la mortalidad relacionados con la infección, pero la mayoría de esta evidencia proviene de estudios retrospectivos y prospectivos observacionales <sup>3</sup>.

En un estudio prospectivo de cohortes de 361 pacientes se informó que los pacientes que ya recibían tratamiento con estatinas redujeron las tasas de sepsis grave y admisiones a la unidad de cuidados intensivos. Hasta el momento sólo hay dos ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados que han investigado el papel de las estatinas en sepsis. Uno de estos, un ECA doble ciego se realizó para evaluar si la administración aguda de estatinas reduce la progresión de la sepsis y la producción de citoquinas se detuvo prematuramente debido a la disminución del reclutamiento y era incapaz de analizar los datos relativos a la conversión de la sepsis. Hubo disminución significativa de los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  las 72 horas, sin embargo, en comparación con valores basales ( $P = 0,02$ ).<sup>11</sup>

Uno de los ensayos controlados aleatorizados de los más recientes se investigó si la continuación de la terapia de estatinas preexistente previno la conversión de la sepsis a sepsis grave. Llegó a la conclusión de que la continuación del tratamiento con estatinas no redujo la progresión de la sepsis o el desarrollo de la insuficiencia de órganos y que el detener la aplicación del tratamiento con estatinas no dio lugar a ningún rebote inflamatorio.<sup>12</sup>

Además, las estatinas también demuestran ser antioxidantes y las propiedades apoptóticas que desempeñan un papel crucial en los efectos de la sepsis. Mientras que algunos estudios han demostrado un beneficio en la mortalidad en los pacientes que toman estatinas en sepsis, cuatro estudios no mostraron beneficio en la mortalidad de las estatinas y uno ha comunicado aumento de la mortalidad en los pacientes que toman estatinas. Por otra parte, a pesar de que muchos estudios han sido realizada con respecto a polimorfismo genético de influir en la respuesta clínica a las estatinas, pocos resultados se han replicado en diferentes poblaciones<sup>6</sup>.

Los efectos pleiotrópicos que han sido descritos para las estatinas, incluyen efectos anti-inflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes y anticoagulantes. Múltiples estudios han evaluado el efecto de estatinas en prevención y pronóstico de diversas enfermedades infecciosas. La mayoría de estos estudios han atribuido un efecto benéfico a la exposición a estatinas. En pacientes con infecciones del torrente sanguíneo, el uso de estatinas fue asociada con una mortalidad más baja en un meta-análisis reciente<sup>15</sup>. El *S. aureus* es uno de los agentes etiológicos más importantes para el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo de origen comunitario y nosocomial; la bacteremia asociada a *S. Aureus* (BAS) está asociada con importante morbilidad y mortalidad. Para nuestro conocimiento, no hay estudios específicamente investigando los efectos de estatinas en el resultado de pacientes con BAS a pesar de que datos de modelos animales e in vitro sugieren que ellas desempeñan un papel importante en la inmunomodulación. Se ha hipotetizado que este efecto puede ser asociado a la inhibición de la invasión de las células del huésped. El objetivo de este estudio, fue por lo tanto evaluar el efecto del tratamiento con estatinas en la evolución y pronósticos de BAS. En este estudio, el tratamiento con estatinas mostro un efecto protector a 14 días de mortalidad y en bacteremia persistente entre pacientes con BAS<sup>5</sup>.

El endotelio está involucrado en el control del tono vascular, permeabilidad vascular y coagulación y un número de cambios en él va seguido de la exposición de las células endoteliales a mediadores proinflamatorios importantes. Por lo tanto se ha propuesto que el daño endotelial generalizado y muerte celular ocurren durante la sepsis severa o choque séptico y lleva a la disfunción orgánica y falla el síndrome de falla orgánica múltiple (SFOM). Este daño panendotelial es particularmente importante en la circulación pulmonar y resulta en edema pulmonar de alta permeabilidad, que clínicamente es reconocido como SIRA y requiere de ventilación mecánica <sup>4</sup>. La muerte celular puede ser un factor clave en la sepsis y está relacionada con la mortalidad. Las células que están destinadas a morir, y lo pueden realizar por medio de dos mecanismos: Necrosis y Apoptosis. El papel de la apoptosis de las células endoteliales en la sepsis permanece inconcluso debido a los retos involucrados en el estudio de la muerte de las células endoteliales en vivo. Un problema mayor es que la célula endotelial que muere se separa de la membrana basal y deja la pared del vaso. Por tanto las células endoteliales pueden no ser identificadas en una histología de rutina. Sin embargo, en humanos niveles de Fas soluble están elevados en pacientes con SFOM y disminución de esos mismos niveles durante la recuperación de estos pacientes. En suma, los niveles de proteína de matriz nuclear, un índice general de muerte celular, se encuentra elevado en pacientes con SFOM relacionado con sepsis y se correlaciona con la severidad. Finalmente, células endoteliales circulantes se han detectado en la sangre de pacientes con sepsis lo que apoya el papel de la muerte de células endoteliales en la sepsis temprana <sup>4</sup>. En la sepsis la coagulopatía inducida por citocinas desencadena la actividad incrementada de factor tisular (FT) e inhibidor del plasminogeno 1 (IPA-1) y niveles disminuidos de proteína C el anticoagulante natural en células mononucleares y endoteliales. El factor tisular activa una serie de cascadas proteolíticas, que resulta en la conversión de protrombina en trombina, que a su vez genera fibrina a partir del fibrinógeno. Simultáneamente, el IPA-1 previene la conversión de plasminogeno en plasmina, lo cual resulta en una fibrinólisis alterada. La forma activada de la Proteína C (PCA), se forma cuando la trombina se une a la trombomodulina e inactiva los Va y VIIa e inhibe la actividad del IPA-1, por lo tanto, la deficiencia de proteína C resulta efecto procoagulante adicional. El resultado neto es una formación de coágulos de fibrina aumentada en la microvasculatura, derivando en la oclusión microvascular, en perfusión tisular alterada y luego progresión hacia la falla multiorgánica<sup>4</sup>. A pesar de la considerable cantidad de investigación sobre mecanismos de la sepsis y la inversión en ensayos clínicos de fármacos que bloquean mediadores individuales, ninguna terapia que tiene como objetivo la cascada inflamatoria ha mostrado alterar la mortalidad en la sepsis. Claramente, representa una necesidad importante en el cuidado de la salud. El agente ideal, deberá ser barato, tener un perfil claramente establecido y de mínimos efectos adversos, múltiples formas de administración y que tengan un efecto pleiotrópico sobre la cascada inflamatoria.

Se ha establecido, lo cerca que están las estatinas de convertirse en ese fármaco ideal <sup>4</sup>. Las estatinas son una clase de fármaco hipolipemiante que inhibe la enzima-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCA) reductasa. La HMGCA reductasa cataliza la conversión de la hidroximetilglutarilCoA en mevalonato, un paso inicial limitante en la biosíntesis del colesterol, derivando en efectos reductores de colesterol. En estudios clínicos las estatinas reducen el colesterol total, el colesterol LD, apolipoproteína B y niveles de triglicéridos<sup>4</sup>. Sobre la década anterior los inhibidores HMGCA reductasa han emergido como inhibidores potencialmente poderosos del proceso inflamatorio. El mecanismo por el cual las estatinas modulan la respuesta inmune es complejo, que a menudo es considerado lípido independiente ya que no están relacionados con la disminución del colesterol LDL. Sin embargo, estos efectos involucran primariamente la inhibición de la producción de lípidos isoprenoides y la prenilación de proteínas subsecuente y la activación de proteínas de señalización tal como las pequeñas GTPasas<sup>4</sup>. Las estatinas también han demostrado que se unen directamente a la integrina de leucocitos LFA-1 (también de conocidos como CD11a/CD18) e interfiere con su ligando principal ICAM-1. No obstante, desde que la mayoría de los efectos de las estatinas pueden ser revertidos con el suplemento del mevalonato, es probable que los efectos de la reductasa HMGCA no son un mecanismo importante. Los procesos celulares afectados por las estatinas son ubicuos dentro de los humanos y por lo tanto afectan la función del mayor tipo de células. Por tanto, su impacto en la inflamación involucra modulación de la biología de leucocitos, función alterada de las células presentadores de antígenos, y cambios en células epiteliales y endoteliales. Son estas acciones pleiotrópicas que subyacen su potencial eficacia como inmunomoduladores en la sepsis<sup>4</sup>. La sepsis resulta en un incremento importante y tiempo dependiente del reclutamiento de leucocitos, adherencia y transmigración de leucocitos y expresión de P-selectina en el endotelio vascular. Las estatinas reducen en gran medida tanto la migración de leucocitos como el reclutamiento de leucocitos inducido por LPS y toxina alfa del S. Aureus. Las estatinas resulta en una reducción importante de la adhesión de leucocitos al endotelio por una disminución de la regulación en la expresión de la superficie de las moléculas de adhesión de las células endoteliales P selectina, CD11B y CD 18 y por inhibición del antígeno de la función de linfocitos-1 (AFL-1) mediada por adhesión de leucocitos <sup>4</sup>. Las estatinas también afectan la función de los monocitos. En un estudio aleatorizado placebo-controlado doble ciego en voluntarios sanos que recibieron 80 mg de simvastatina o placebo por 4 días antes de la administración de LPS (20 UI.kg), demostró que la simvastatina atenuó la regulación receptores tipo toll (RTT) 4 y 2 en la superficie de los monocitos un poco más de la mitad después del reto de LPS. Expresión de RTT 4 y RTT2 suprimida fue asociada a una disminución de las concentraciones circulantes FNT alfa y de proteína quimiorreactante de monocitos-1 (PQMRM-1)<sup>4</sup>. Las estatinas afectan la producción de varios reactantes de fase aguda, como IL-6, IL-8, FNT alfa, PQMRM-1 y PCR. La PCR es principalmente producida por los hepatocitos en respuesta a IL-6. Se ha demostrado que los hepatocitos tratados con estatinas han presentado una inhibición importante de la producción e PCR inducido por IL-6.

La reducción de niveles de PCR fue más pronunciada con la atorvastatina que con otras estatinas<sup>4</sup>. Las estatinas mejoran la función plaquetaria y disminuyen la actividad procoagulante por la reducción de la agregación plaquetaria, actividad del FT, conversión disminuida de protrombina a trombina con una actividad disminuida de trombina resultante y una disminución en los niveles de fibrinógeno. Las estatinas también estimula la fibrinólisis al alterar el nivel de actividad del activador tisular de plasminogeno (aTP) y de IPA-1<sup>4</sup>. La circulación microvascular y particularmente la disfunción de las células endoteliales es un punto central para la patogénesis de la sepsis. Conforme la sepsis se desarrolla, las células endoteliales se vuelven activadas, participando en el proceso inflamatorio y generando múltiples mediadores inflamatorios y regulando la expresión de moléculas de adhesión. Las moléculas de adhesión endotelial no solo actúan como estructuras de atraque para los leucocitos, pero también activan las cascadas de señalización requerida para una exitosa trans migración de leucocitos. El peso de la evidencia sugiere que las estatinas inhiben este proceso<sup>4</sup>. Una reducción en la activación de factores de transcripción proinflamatorios en las células endoteliales, también representa un mecanismo clave en el cual las estatinas ejercen sus efectos inmunomoduladores. Esto parece ser debido a niveles disminuidos NF-kappa B y las estatinas pueden bloquear de las citocinas como FNT alfa sobre células endoteliales. Estos efectos de las estatinas sobre el endotelio vascular han sido cercanamente asociados con su habilidad para regular la actividad de sintetasa de ON endotelial (eNOS) y mejorar la producción de ON<sup>4</sup>. Las estatinas aumenta la actividad de la eNOS por inducción de la fosforilación mediada por Akt de eNOS, regulando la expresión de eNOS y directamente activando a la eNOS. Esto podría ser localmente anti-inflamatorio sobre las células endoteliales mientras el ON previene la quimiotaxis de leucocitos y reduce la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, que a su vez atenúa la migración de leucocitos. La activación de la vía Akt por las estatinas poder ser muy importante ya que conduce a una reducción de la apoptosis de las células endoteliales in vitro. En las estatinas también se ha encontrado que aumentan el número de células progenitoras endoteliales circulantes (CPEC). En efecto las estatinas inducen la angiogénesis por la promoción de la proliferación, migración y supervivencia de las CPEC. Claramente las estatinas afectan diferentes vías in vitro que se cree están involucradas en la patogénesis de la sepsis.<sup>16</sup>

Estos efectos pleiotrópicos, por lo tanto, proveen de una lógica para su uso en enfermedades inflamatorias como la sepsis. Sin embargo, los estudios in vitro solos no proveen de una lógica clara para estudios clínicos en humanos. Es por esta razón que la consideración de estudios en modelos animales es importante<sup>4</sup>. Varios modelos animales sean usados para ver los efectos de la terapia con estatinas en sepsis. En un modelo murino de sepsis inducida por LPS, el tratamiento con cerivastatina mejoró significativamente la sobrevivida a los 7 días. El pre-tratamiento con cerivastatina también redujo los niveles séricos de FNT alfa e IL-1 beta a las 2 horas y NO, nitrito y nitrato a las 8 horas.<sup>17</sup>

En otras condiciones inflamatorias que la cardiopatía isquémica, las estatinas han demostrado mejorar la actividad de la enfermedad. Por ejemplo, en el ensayo clínico de atorvastatina (40mg al día) en 116 pacientes con AR activa (TARA) se demostró una mejoría en la escala clínica de actividad de la enfermedad. PCR y VSG disminuyeron un 50 y 28% respectivamente, en el grupo tratado con atorvastatina comparada con el grupo placebo. Estos estudios por lo tanto indican que las estatinas son efectivas en disminuir la inflamación sistémica y vascular en humanos in vivo. Los estudios clínicos que han descrito el efecto de las estatinas en la sepsis también han abordado el efecto de las estatinas en reducción de la severidad/incidencia de la sepsis o se ha visto retrospectivamente la mortalidad en aquellos pacientes que consumen estatinas que han desarrollado sepsis<sup>4</sup>. El colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del corazón/ Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre han emitido un aviso sobre el uso y la seguridad de las estatinas. Las estatinas han probado ser extremadamente seguras en la gran mayoría de pacientes que se encuentran recibéndolas. Pocos efectos adversos importantes se han vistos en los ensayos clínicos y los reportes postmarketing de efecto adversos han sido muy limitados cuando se han considerado en comparación con amplio número de pacientes que reciben estos fármacos.<sup>18</sup>

Dos efectos adversos, sin embargo, son particularmente relevantes en sepsis: disfunción hepática y miositis. Muchos cambios de la función hepática ocurren durante el curso de la sepsis. En el inicio P450 es de interés particular en el contexto de la terapia de estatinas en la sepsis desde que la isoforma de citocromo P450 CYP3A4 sirve como la mayor vía para el metabolismo de lovastatina, simvastatina, atorvastatina y cerivastatina<sup>4</sup>. Las estatinas pueden afectar negativamente la función hepática. Elevación de transaminasas hepáticas ocurren en un 0.5 a 2% y son dosis-dependiente. La elevación de transaminasas es revertida de forma frecuente con reducción de la dosis o selección de otra estatina. Las estatinas no han demostrado empeorar el resultado en pacientes elevaciones de transaminasas de forma crónica debido a hepatitis B o C y el tratamiento de la hiperlipidemia puede actualmente mejorar la elevación de transaminasas en individuos con hígado graso. Sin embargo en el contexto de sepsis severa, donde la disfunción hepática es común, el uso de estatinas puede estar contraindicado en algunos pacientes. Niveles anormales de creatinincinasa son también encontrados comúnmente en paciente con sepsis severa, particularmente en aquellos pacientes con una enfermedad estreptocócica invasiva. Esto representa un problema para la terapia con estatinas en sepsis ya que el efecto adverso más serio asociado con la terapia de estatinas es la miopatía, la cual puede progresar a miositis severa y rbdomiolisis. Dolores musculares no específicos o dolores articulares generalmente no están relacionados con incrementos importantes en la creatinincinasa son una queja común en los ensayos clínicos, siendo la incidencia de estas quejas de un 5%, sobre todo en ensayos clínicos para disminución de colesterol controlados con placebo. No obstante, ocasionalmente los pacientes tratados con estatinas presentan miositis severa caracterizada por síntomas musculares

con incremento de niveles de creatinincinasa. El retiro de la terapia farmacológica está indicada en rdbdomiolisis, mioglobinuria y necrosis renal aguda. No se sabe si pacientes con sepsis son más propensos a los efectos adversos musculares de las estatinas y esto podría requerir de ensayos clínicos largos para responder esta pregunta<sup>4</sup>. Los 7 fármacos hasta el día de hoy conocidos en la clase de “estatina” solo se encuentran disponible en preparación oral. Todas las estatinas son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal después de su administración alcanzando su concentración pico en plasma a las 4 horas. La falta de una presentación intravenosa o de un perfil farmacocinético claro para el uso de estatinas en pacientes con sepsis necesitara ser dirigido antes que su uso pueda volverse generalizado. Como las estatinas están sumamente unidas a proteínas es particularmente importante definir la influencia de la hipoalbuminemia en la biodisponibilidad y toxicología de las estatinas. Hay evidencia de estudios basados en células, modelos animales de sepsis y estudios clínicos observacionales en los que la terapia con estatinas puede ser benéfica en los pacientes con sepsis. Sin embargo no todos los estudios clínicos han mostrado resultados positivos. Claramente, hay una necesidad para adecuadamente conducir ensayos clínico controlados aleatorizados con placebo en este contexto<sup>4</sup>.

El uso o mal uso de las estatinas en pacientes en estado crítico ha traído recientemente la atención de los médicos de cuidados intensivos por varias razones diferentes. En primer lugar, las estatinas son, probablemente, el tratamiento crónico más común antes de la enfermedad critica. Estos fármacos hipolipemiantes son ampliamente prescritos (18 millones de compra de prescripción en Francia y 173 700 000 en los Estados Unidos)<sup>8</sup>, porque mejoran la supervivencia en pacientes con enfermedad cardiovascular y en personas aparentemente sanas sin hiperlipidemia pero con alta sensibilidad niveles elevados de proteína C reactiva <sup>8</sup>. En segundo lugar, los efectos adversos de las estatinas, incluyendo anormalidades en las pruebas del hígado y los aumentos de los niveles plasmáticos de la creatina quinasa, explican la retención del tratamiento con estatinas durante la estancia en unidades de cuidados intensivos. En tercer lugar, la continuación o interrupción de un tratamiento con estatinas previo al internamiento, durante la hospitalización podrían estar asociadas con efectos específicos. En cuarto lugar, algunos datos experimentales y clínicos han demostrado efectos beneficiosos de las estatinas durante sepsis, lesión pulmonar aguda (ALI) / síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o después de la hemorragia subaracnoidea (HSA) en relación con los denominados efectos pleiotrópicos de esta clase de drogas, estos efectos podrían beneficiar a estos pacientes en relación con las propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antitrombóticas, y antioxidantes encontrados independientemente de la propiedad de disminución de los lípidos<sup>8</sup>. Debido a que las estatinas no se dirigen a mediadores inflamatorios individuales, podrían modular la magnitud total de la respuesta inflamatoria. Un estudio reciente informó que el uso de estatinas preadmisión se asoció con una reducción de la mortalidad a 30 días y 1 año de una cohorte de 12.483 pacientes en estado crítico.<sup>19</sup>

Incluso los pacientes bajo tratamiento con estatinas que desarrollaron síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) al parecer tuvieron mejor resultado que los pacientes que desarrollaron SDOM por edad y sexo sin tratamiento con estatinas. Estos impresionantes resultados subrayan la necesidad de una revisión de los mecanismos de acción y efectos clínicamente relevantes de las estatinas en el particular escenario de cuidados críticos

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Disminuirá la mortalidad de los pacientes con sepsis grave cuando se les administra Atorvastatina a dosis de 40 mg/día asociada a la reanimación temprana dirigida por metas recomendado por las guías internacionales de tratamiento de la Sepsis Severa, comparado con el uso de la terapia habitual para sepsis severa establecida en las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis en los pacientes de la Unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI " Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez "?

Durante las últimas décadas se sabe que el tratamiento de la sepsis severa solo ha logrado disminuir su mortalidad en un porcentaje limitado la cual no ha modificado a pesar de la implementación de estrategias de tratamiento orientadas a mejorar variables fisiológicas asimismo variables inflamatorias sin embargo sin mostrar el éxito esperado al implementar estas medidas de tratamiento, ya que de antemano es conocido que dentro de todas las medidas de tratamiento lo que logra modificar la mortalidad y el curso de la sepsis severa es el adecuado control del foco infeccioso así como también el uso de los antimicrobianos de manera temprana. Hasta el momento se han utilizados diversas estrategias farmacológicas sin mostrar reducción de la mortalidad y sin embargo si la aparición de múltiples efectos adversos; ya que se ha establecido que el daño multiorganico deriva de una respuesta inflamatoria intensa y fuera de control que condiciona daño a los diferentes sistemas de

## **JUSTIFICACION.**

El uso de estatinas no cuenta con los elementos necesarios en ensayos clínicos previamente realizados, para definir su uso como terapéutica para tratamiento de la sepsis severa y/o choque séptico y si tienen un efecto sobre la mortalidad, dado al reporte de diferentes desenlaces y en alguno de ellos reportando que los pacientes tratados con estatinas si presentaron una mejoría en la sobrevida, siendo la inmunomodulación objeto de estudio actual como estrategia terapéutica para el tratamiento de la sepsis severa y el choque séptico, ya que se ha determinado en los últimos años que los efectos deletéreos de la sepsis severa y choque séptico son producto de la intensidad la respuesta inmune del huésped en aras de neutralizar a los microorganismos que generan el proceso infeccioso y sus efectos sistémicos.

## **HIPÓTESIS**

El tratamiento con Atorvastatina en asociación con la reanimación temprana dirigida por metas disminuirá la mortalidad en pacientes con sepsis severa en comparación con pacientes que solo reciben tratamiento con reanimación temprana dirigida por metas de acuerdo a las guías internacionales

## **OBJETIVO GENERAL.**

Comparar el porcentaje de mortalidad entre dos grupos, el grupo de pacientes con sepsis grave, el primer grupo que reciba tratamiento con Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y el segundo grupo solo se deja la terapéutica habitual recomendada por las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2013.

## **METODO**

### **- MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS;**

**Diseño del estudio:** Estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado simple.

### **Descripción de las variables:**

- **Variables dependientes:**
  - o Terapéutica con atorvastatina.
- **Variables independientes:**
  - o Mortalidad de los pacientes con sepsis grave.
  - o Se medirá en porcentaje.

### **- Descripción operativa de las variables**

#### **Dependientes:**

- o Atorvastatina es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA en dosis de 40 mg al día, por 7 días.

#### **Independientes:**

- o Mortalidad definida como porcentaje de pacientes que fallezcan después de 7 días de ingreso al protocolo.

**Universo de trabajo:** Fueron los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con el diagnóstico de Sepsis Severa en el periodo comprendido del año 2015- 2016.

### **- Selección de la Muestra:**

Pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de Sepsis Severa del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social entre los años 2015 al 2016, que firmaron carta de consentimiento informado y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

**I. Criterios de inclusión:**

1. Cualquier género (hombres o mujeres).
2. Edad entre 18 a 79 años.
3. Cumplan criterios de Sepsis Severa de acuerdo a las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis.<sup>10</sup>
4. Firmen carta de consentimiento informado

**II. Criterios de exclusión:**

1. Embarazadas o Mujeres Lactando.
2. Pacientes con miopatía previa.
3. Pacientes con uso crónico de y/o tratamiento previo con estatinas 2 semanas previas a su ingreso a la unidad de terapia intensiva.
4. Pacientes con insuficiencia hepática aguda.
5. Pacientes con restricción para el uso de la vía enteral.
- 6.- Pacientes que se encuentren en tratamiento con warfarina, ciclosporina o fibratos

**III.- Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que fallezcan antes del día 7.
2. Pacientes que presenten elevación de CK por encima de 5 veces su límite superior normal o que presente elevación de sus pruebas de funcionamiento hepático por encima de 5 veces su límite superior normal.

**- Procedimiento (Anexo):**

○ Previa aprobación del protocolo por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se procedió a realizar lo siguiente:

A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos los pacientes con diagnóstico de sepsis severa fueron evaluados y clasificados de acuerdo a los criterios diagnósticos de la Guía de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2013 con lo cual se estableció el diagnóstico de Sepsis Severa; si al ingreso no contaban con catéter venoso central se procedió a la colocación del mismo, determinándose el sitio de la colocación del mismo de acuerdo al criterio del médico evaluador ya sea en región subclavia o yugular obteniéndose el consentimiento previo al procedimiento con esto asegurando el inicio de la terapia temprana dirigida por metas en las cuales se solicitó obtener valores de saturación venosa central y presión venosa central establecidos por la Guía de la Campaña

Sobreviviendo a la Sepsis 2013; ya que los pacientes cumplieron con los criterios de selección para nuestro estudio, a través de sobres cerrados secuenciales se asignaron dos grupos; el primer grupo (denominado grupo Tratamiento) recibió por vía enteral a través de una sonda orogástrica tabletas de atorvastatina en dosis de 40 mg al día por siete días, las cuales se administran pulverizadas y con 20 cc de agua libre de pirógenos, este procedimiento lo realizó la enfermera especialista a cargo del paciente para evitar problemas de absorción del medicamento se administró entre las 20:30 y las 23:00 Horas, hora recomendada para la administración de las estatinas y la sonda orogástrica se cerró solo por 20 min, sin interferir con la administración de la dieta enteral en el caso de que al paciente le hubiese estado administrando la dieta enteral, la colocación de la sonda orogástrica es un procedimiento rutinario en todos los pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva, y los pacientes con sepsis severa tiene imposibilidad de utilizar la vía oral, ya que tienen un tubo orotraqueal que se conecta a un ventilador mecánico, y el segundo grupo (denominado grupo Control) recibirá la terapéutica habitual recomendada por las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2013. El sobre que asigno a los pacientes en cada grupo será tomado por un médico residente elegido al azar, el resultado del sobre determino el grupo al que fue asignado el paciente ya sea el de tratamiento con estatinas o el tratamiento con terapéutica habitual dictado por las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis.

A los pacientes de los 2 grupos, se les dio seguimiento con medición de niveles de creatinincinasa (CK) y pruebas de funcionamiento hepático al ingreso y a los 7 días.

Los pacientes que sobrevivieron se les dio seguimiento a los 14 y 28 días con las siguientes mediciones: cálculo de puntuación de acuerdo a la escala de SOFA (**Anexo 3**), mediciones cada 7 días de CK y pruebas de función hepática así como el monitoreo diario de estudios de laboratorio que incluirán citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y gasometría venosa, siempre se realizaron ajustes en el manejo integral del paciente de acuerdo a los resultados de los laboratorios anteriormente citados. Con técnica estéril la toma de muestras de laboratorio fue realizada por el químico del turno correspondiente, cabe mencionar que la unidad de terapia intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, cuenta con laboratorio clínico propio, y con personal en todos los turnos y todos los días, por lo que se aseguró la toma de muestras y el procesamiento de los exámenes de laboratorio.

La determinación de la CK se realizó por medio de método enzimático en la reacción la creatinincinasa cataliza la transferencia de un grupo fosfato del sustrato de creatina al difosfato de adenosina (ADP), obteniéndose la medición de los valores de CK en Unidades/Litro (U/L) en un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. La determinación pruebas de función hepática en la cual se obtuvo Bilirrubina Total y Directa por método DMSO, se obtuvieron los resultados en miligramos/decilitro (mg/dl) con un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. La

determinación de la albumina es con método colorimétrico “Verde de Bromocresol” prueba colorimétrica en la que la albúmina se combina con el verde de bromocresol a determinado pH produciéndose un cambio de color del indicador, de amarillo verdoso a verde azulado y los valores se obtienen en Gramos/decilitro (g/dl) con un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. La determinación de la Fosfatasa Alcalina es por método cinético optimizado los valores se obtienen en Unidades/litro (U/L) con un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. La determinación de la Gamma-glutamilttransferasa es por método cinético de sustrato carboxilado, los resultados se obtuvieron en U/L y se realizó en un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. La determinación de Aspartatoaminotransferasa (AST) por método cinético U.V. marcha el cronómetro. Repetir la lectura a 1, 2 y 3 minutos. Calcular el valor medio de los incrementos de extinción por minuto (Delta extinción/minuto) si el Delta extinción/minuto a 365 nm es superior a 0.080, la muestra debió diluirse a 1:10 con solución salina 0.9% se tuvo en cuenta esta dilución al hacer el cálculo, se obtuvieron valores en unidades/litro con un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. Determinación de Alaninoaminotransferasa (ALT) con método cinético U.V, se obtuvieron valores en U/L con un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. La determinación de la deshidrogenasa láctica (DHL) se realizó con método cinético U.V., con solución salina 0.9%, se obtendrán valores en U/L en un equipo modular EVO ISE900 HITACHI serie 2145-10. Se realizaron mediciones de la CK y de las pruebas de función hepática al ingreso a la unidad de cuidados intensivos todos los días y durante los 7 días que dure la administración del medicamento, en el grupo de estudio lo mismo para el grupo control, la cantidad de sangre que se necesito para la determinación de los exámenes de laboratorio fue de 5 ml., asimismo se realizo control de radiografías de tórax portátiles en proyección anteroposterior (AP) para disminuir el riesgo al trasladar a pacientes críticos a salas de rayos X y de acuerdo a la evolución respiratoria que presentaron se le realizaron una radiografía de control por lo menos cada tercer día y si presentaron deterioro de la función respiratoria se les realizaron control de radiografía diario así como también se le realizaron modificaciones a los parámetros de ventilación mecánica. El seguimiento clínico de los pacientes que sobrevivieron se realizaron a los 7, 14 y 28 días, incluso si el paciente es egresado del Hospital ya sea a su domicilio u otra unidad médica, el seguimiento lo hará el investigador responsable, con visita presencial.

Se llenó una hoja de recolección con datos (**Anexo 2**) en el periodo de 3 meses (Julio 2015- Septiembre 2015) y posteriormente se integrará toda la información a una base de datos en el programa Excel Office 2010, para desarrollar finalmente el análisis estadístico en el programa SPSS 15.P

Para el análisis estadístico se realizaron comparación de medias por T de Student por ser una muestra de distribución normal.

- **Recursos para el estudio**

**Recursos de personal:** Médicos residentes y de base de la especialidad de Medicina Crítica, enfermeras especialistas de la unidad de cuidados intensivos del Hospital, Químicos del laboratorio de la misma unidad.

**Recursos materiales:** Atorvastatina es un medicamento del cuadro básico del IMSS, insumos de laboratorio de la unidad de Medicina Crítica para realizar mediciones de CPK y Pruebas de Función Hepática y terapia intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

**Recursos Financieros:**

Ninguno.

**Factibilidad:**

Este proyecto fue factible debido a que se contaba con el personal especializado, recursos materiales y al acceso a los datos estadísticos de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y fueron captados por el servicio de Epidemiología del mismo hospital, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

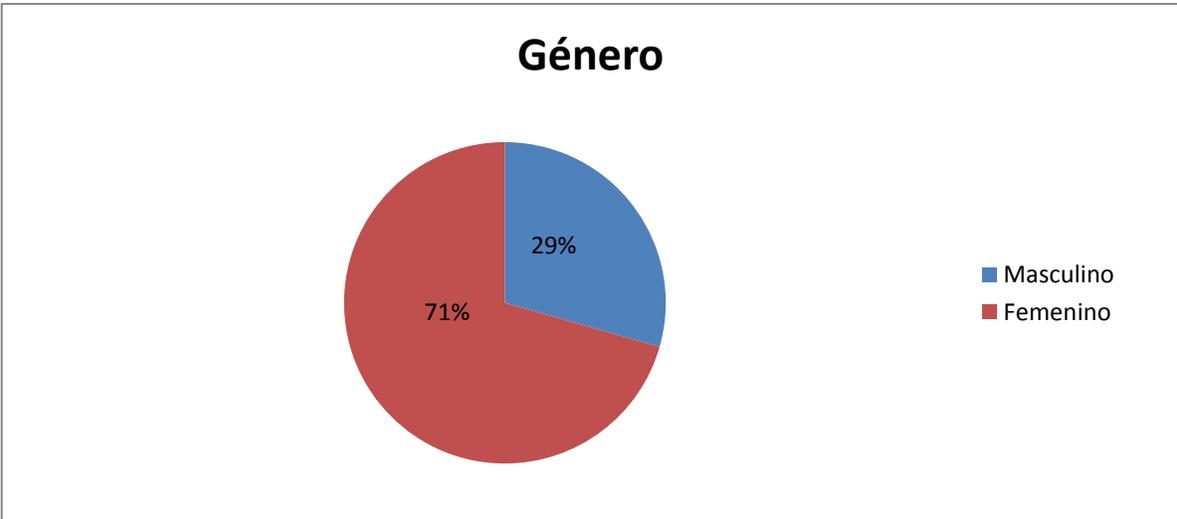
**CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para la realización del presente, se solicitó la aprobación por el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS. Debido a que es un ensayo clínico controlado, se requirió de consentimiento informado. Se desarrolló de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud catalogado como un estudio de bajo riesgo, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Se anexo carta de consentimiento informado (anexo1), hoja de recolección de datos (anexo 2) y por último la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

- **RESULTADOS:**

Se captaron un total de 17 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de sepsis severa asimismo con los criterios de inclusión para nuestro estudio durante un periodo de 3 meses. Siendo un 70.58% pacientes femeninos y un 29.41% de pacientes masculino. Con un promedio de edad de 40 años con una desviación estándar de +/-15.4



Los cuales fueron asignados de forma aleatoria en 2 grandes grupos, el grupo A que recibió el tratamiento con atorvastatina 40 mg al día por 7 días asociada a la reanimación temprana dirigida por metas recomendada por las guías internacionales de tratamiento de la sepsis severa y/o choque séptico y el grupo B el cual solo recibió tratamiento con la reanimación temprana dirigida por metas recomendada en las guías internacionales; comprendiendo el primer grupo un 41.16% del total de pacientes y el segundo grupo comprendiendo un total de 58.82% respectivamente.

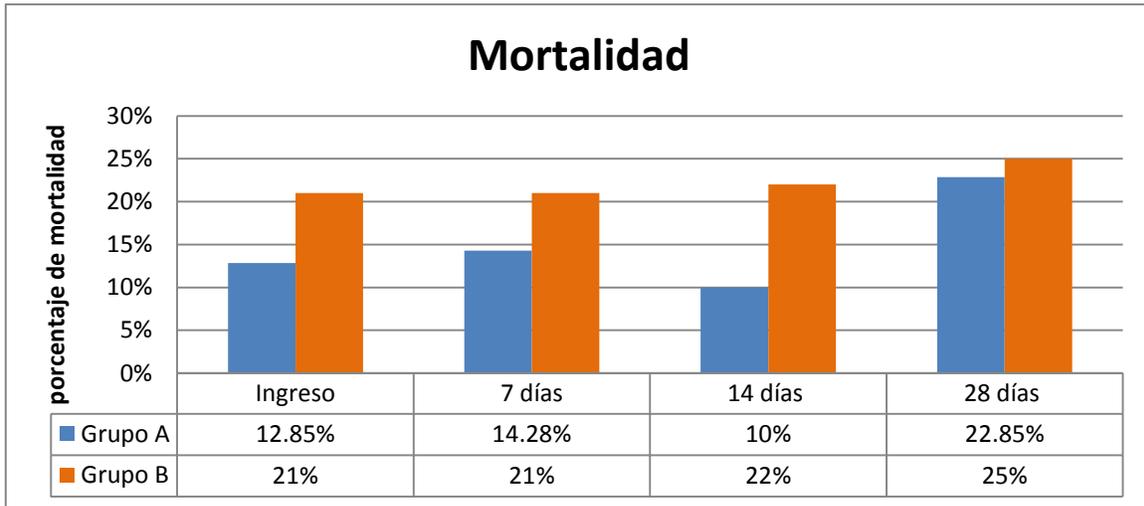


**\*Grupo A: porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con atorvastatina 40mg + metas de sepsis severa**

**\*Grupo B: porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento únicamente con metas de sepsis severa**

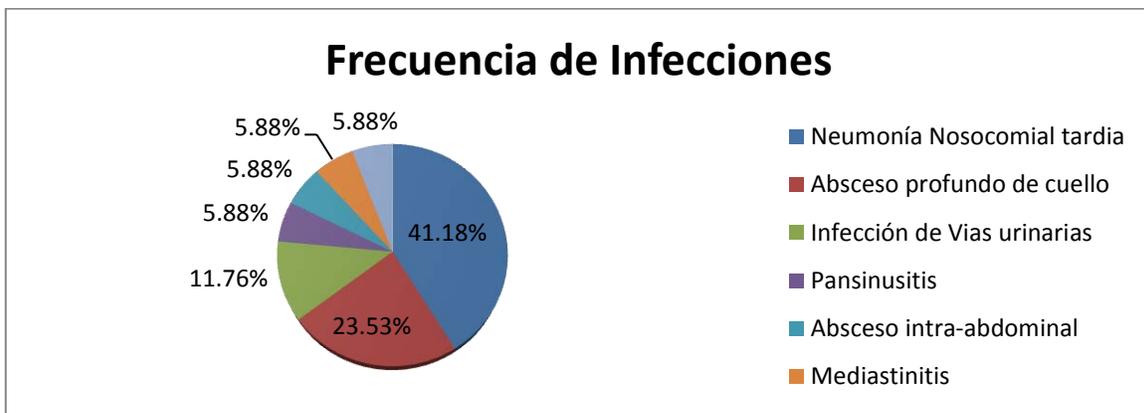
Con reporte de una mortalidad esperada de acuerdo al puntaje de SOFA a su ingreso a UCI para el Grupo A de 12.85% (SOFA de 5 puntos) vs 21% (SOFA de 6 puntos) del Grupo B, a los 7 días una mortalidad esperada de 14.28% (SOFA de 5 puntos) para el Grupo A vs 21% para el Grupo B (SOFA de 6 puntos), a los 14 días una mortalidad espera del 10%(SOFA de) en el Grupo A vs 22%

en el Grupo B; y a los 28 días reportándose una mortalidad esperada del 22.85% (SOFA) de en el Grupo A vs 25% (SOFA de) para el Grupo B.



Observándose al final de nuestro estudio una mortalidad esperada para el Grupo A de 14.99% y para el Grupo de B de 22.25%, observándose una diferencia en la mortalidad entre ambos grupos de 7.26%. La diferencia de mortalidad a los 7 días no tuvo diferencia significativa ( $p = <0.04$ ), sin embargo se presentó una diferencia significativa en la mortalidad al ingreso y a los 14 días ( $p = <0.0001$ ) para el Grupo A, sin embargo a los 7 y 28 días no hubo diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = <0.04$ ). Observándose una disminución de la mortalidad de forma aguda disminuyendo la cantidad de fallas orgánicas en este lapso de tiempo

Las infecciones reportadas como causa del cuadro de sepsis severa en nuestro grupo de pacientes se encuentra con mayor frecuencia la neumonía nosocomial tardía en un 41.17%, seguido de Absceso profundo de cuello en un 23.52% e Infección de vías urinarias en 11.76%, sucesivamente Pansinusitis en 5.88%, Absceso Intra-abdominal en 5.88%, Mediastinitis en un 5.88 y Meningitis Bacteriana en un 5.88%



## **DISCUSION:**

En este ensayo clínico controlado aleatorizado se observó una disminución de la mortalidad a los 7 y 14 días, sin embargo en otros estudios no se han reportado diferencia de la mortalidad al final de los estudios e incluso se han reportado con diferencias y contradicciones ya que han presentado una amplia heterogenicidad ya que no se ha habia establecido un tipo de estatina, ni la dosis de tratamiento ni el tiempo a en el que se brindaría el mismo (<sup>1,2</sup>). Observamos que en el grupo en tratamiento con estatinas no desarrollo choque séptico lo cual es compatible con otros estudios clínicos previamente realizados (<sup>3</sup>), que las estatinas no presentaron problemas de absorción y que los pacientes con sepsis severa que recibieron atorvastatina progresaron en menor medida al choque séptico. Dentro de los beneficios reportados en estudios clínicos previos se comenta que también existe un mayor beneficio en pacientes que ya utilizan este tipo de terapéutica de manera crónica por alguna condición (<sup>19</sup>), sin embargo en nuestro estudio la mayoría de los pacientes no tenían exposición previa a tratamiento con ningún tipo de estatina aun mostrando una disminución en la cantidad de fallas orgánicas y en la progresión de sepsis severa a choque séptico por lo tanto con ello logrando disminuir la mortalidad; siendo esto compatible con el hecho de que el efecto de la atorvastatina sobre la disminución de los lípidos y el desarrollo de sus efectos pleiotrópicos se presentan entre los días 1-4 desde el inicio de su tratamiento lo cual nos indica que las estatinas pueden ejercer sus efectos pleiotrópicos de forma aguda de este modo modulando la respuestas celular e inmune a la sepsis (<sup>3,4</sup>). Los pacientes que ingresaron al estudio tuvieron puntajes de SOFA similares, utilizándose esta escala ya que por medio de ella se evalúa el desarrollo de falla orgánica sin ser manipuladas por otras variables como la edad; convirtiendo en un problema el uso de otras escalas pronosticas como APACHE II. La infección más frecuente como causa de Sepsis Severa fue la neumonía ya reportado en otros ensayos clínicos sin embargo destacando como segunda infección más frecuente los abscesos profundos de cuello tanto de origen odontogénico y no odontogénico. También no utilizamos la medición de marcadores proinflamatorios ya que se ha observado que su sensibilidad y especificidad es muy baja para la estratificación de la sepsis severa y choque séptico sin embargo consideramos que el uso de procalcitonina y la medición de concentración de interleucinas es un adecuado punto de partida para evaluar la modificación de la respuesta inmunológica derivada del tratamiento con estatinas (<sup>1,2,3,4</sup>)

## **CONCLUSIONES:**

Al final de nuestro estudio se observó una disminución en la mortalidad en los pacientes que recibieron tratamiento a base de estatinas asociada a la reanimación temprana dirigida por metas que ya es de antemano conocido su efecto en la reducción de la mortalidad asociada a la sepsis severa y el choque séptico, ya que sabemos que el efecto de inmunomodulación proporcionado por las estatinas disminuya la intensidad de la respuesta inmunológica del huésped y por lo tanto disminuya asimismo el daño que esta respuesta exacerbada llega a propiciar a los principales sistemas de órganos, ya que es debido a la exacerbación de la respuesta inmune que presentan

los huéspedes que es la que desencadena en primera instancia el daño a los llamados órganos blanco, con esto contribuyendo al desarrollo y perpetuación del choque séptico y de forma el desarrollo del síndrome de falla orgánica múltiple. De antemano sabemos que una de las múltiples limitantes de nuestro estudio es no haber realizado medición de sustancias proinflamatorias (Ej. Niveles de Proteína C Reactiva o Procalcitonina) para determinar el efecto real de la inmunomodulación, sin embargo desde nuestra postura y ante estos hallazgos proponemos la elaboración de ensayos clínicos posteriores que incluyan la vigilancia de estos marcadores, en los cuales se puedan tomar en cuenta la mediciones de algunos marcadores proinflamatorios así como su monitoreo estricto y marcar un preámbulo, de algo que seguramente puede ser una estrategia terapéutica adicional al tratamiento y control de la sepsis severa y choque séptico que a pesar de los grandes avances tecnológicos prácticamente la única que ha demostrado eficacia el control del foco infeccioso y el tratamiento antimicrobiano, ambas entidades clínicas son considerados un problema de salud pública que genera altos costos en todos los sistemas de salud a través del mundo; y considerando que el tratamiento con estatinas tiene un efecto inmunomodulador será importante establecer que disminuir la respuesta inmunológica no brindara efectos deletéreos para lo cual se requieren de mayor numero de ensayos clínicos controlados aleatorizados que nos permitan determinar con mayor exactitud los riesgos y beneficios del tratamiento con esta estatina de alta potencia

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- You-Dong W, Tong-Wen S, Quan-Cheng K, Fang-Xia G, Shu-Guang Z. Effect of statin therapy on mortality from infection and sepsis: a meta-analysis of randomized and observational studies. *Crit Care Med.* 2014; 18:1-14.
- 2.- Pasin L, Landoni G, Castro ML, Cabrini L, Belletti A, Feltracco P et al. The Effect of Statins on Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013 Dec; 8(12):1-6.
- 3.- Patel J, Snaith C, Thickett D, Linhartova L, Melody T, Hawkey P et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care Med.* 2012; 16:1-8
- 4.- Gao F, Linhartova L, Johnson A, Thickett D. Statins and Sepsis. *Br J Anaesth.* 2008; (100):288-298
- 5.- López Cortes L, Galvez-Acebal J, D. del Toro M, Velasco C, De Cueto M, Caballero F et al. Effect of Statin Therapy in the outcome of bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus*: A Prospective Cohort study. *PLoS One.* 2013 Dec 23; 8(12):1-7
- 6.- Ajrouche R, Al-hajje A, El-helou N, Awada S, Rachidi S, Zein S et al. Statins decrease mortality in Lebanese patients with sepsis: A multicenter study. *Pharm Pract.* 2013 Jun; 11(2):102-108
- 7.- Kopterides P, Falagas M. Statins for sepsis: A critical and updated review. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15:325-334
- 8.- De Loecker I, Preiser J. Statins in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2012 Jun 18; 19:1-12
- 9.- O'Kane C, Perkins G, McAuley D. Statins and Sepsis Potential benefit but more unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7):672-674
- 10.- Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2013 Feb; 41(2):580-637
- 11.- Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikar N, Douvdevani A et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double blind placebo controlled trial. *Intensive Care Med* 2009; 35:1255-2160
- 12.- Kruger P, Harvard M, Jones M, Joyce C, Kostner M, Roberts M et al. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 774-781
- 13.- Ranieri M, Thompson B, Barie P, Dhainaut J, Douglas I, Finfer S et al. Drotrecogin Alfa (activated) in adults with septic shock. *N Eng J Med* 2012; 366:2055-2064
- 14.- Vincent J, Sakr Y, Sprung C, Ranieri V, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2):344-353

- 15.-Janda S, Young A, Fitzgerald J, Etmiman M, Swiston J. The effect of statin on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 25:656.e7-22
- 16.- Walter DH, Zeiher AM, Dimmeler S. Effects of statins on the endothelium an their contribution to neovascularization of endothelial progenitor cells. *Coron Artery Dis* 2004; 15:235-42
- 17.- Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerisvastatin improves survival of mice with lipolysaccharide-induced sepsis. *J PharmacolExpTher* 2000; 294:1043-1046
- 18.- Pasternak R, Smith S, Bairey-Merz CN. ACC/ AHA/ NHLBI Clinical advisory on the on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 1024-1028
- 19.-Christensen S, Thomsen R, Johansen M. Preadmision use of statins and one-year mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Critical Care* 2010; 14:R29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)



EFICACIA DE ATORVASTATINA EN LA REDUCCION DE LA MORBIMORTALIDAD DE PACIENTES CON SEPSIS SEVERA QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.

México, Distrito Federal a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_

Número de registro:

Justificación y objetivos del estudio:

- Las infecciones graves en los pacientes ponen en riesgo la vida, en esta unidad de cuidados intensivos nos especializamos en el tratamiento de estos padecimientos, que se llama **SEPSIS**. La sepsis cuando ocasiona daño a órganos importantes para el funcionamiento del cuerpo, se le llama grave. Nosotros contamos con lo último de la tecnología médica para el tratamiento de este padecimiento, pero aun así, la mortalidad es alta.
- Para disminuir la gravedad del padecimiento se han utilizado algunos medicamentos y en este estudio queremos probar que el uso de **atorvastatina**, mejora la gravedad de los pacientes, la **atorvastatina**, es un medicamento en forma de pastilla, que se utiliza para disminuir las grasas en sangre, en estudios en el mundo se ha encontrado que mejora las defensas de los pacientes y al mejorar las defensas, esto permite que ellos puedan combatir mejor la infección.
- En México se conoce poco sobre el efecto de este fármaco en este tipo de infecciones severas, y queremos en esta unidad de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades brindarles tratamiento con **atorvastatina** a los pacientes con **SEPSIS GRAVE**, lo que creemos no va permitir un mayor deterioro derivado de la infección severa y que el desenlace sea fatal.

**Procedimiento:** Su paciente tiene **SEPSIS GRAVE**, motivo por el cual ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos, se le dará tratamiento de acuerdo a los lineamientos establecidos a nivel mundial por la Sociedad de Medicina Crítica, y que estos lineamientos están más que probados que son benéficos para los pacientes con **SEPSIS GRAVE**. Y puede ser que a su paciente sea asignado a uno de los 2 grupos uno en donde se le administre **atorvastatina en tabletas de 40 mg**, se le darán dos tabletas, su paciente tiene una sonda que va de la boca al estómago, y por esa sonda se le administrará el medicamento o al otro grupo en el cual se mantendrán con tratamiento basados en los lineamientos internacionales antes mencionados. Es importante hacerle notar que reciba o no el medicamento, su paciente recibirá el tratamiento establecido mundialmente.

**Posibles riesgos y molestias:** La **atorvastatina**, es un medicamento que cuando se usa, su paciente puede desarrollar dolor de músculos, daño en su hígado, y sangre en la orina, nosotros los investigadores responsables del estudio **DR. CARLOS TIZNADO Y DRA. ROCIO ALVARADO DIEZ**, previendo estas posibles complicaciones, todos los días juntos a sus exámenes de laboratorio que se toman durante su estancia en la UCI y en piso de hospitalización, le mediremos una sustancia que está en los músculos normalmente, pero que cuando se administra **atorvastatina**, hay aumento de esta en la sangre, en cuanto se detecte esta elevación, se suspenderá el medicamento de forma inmediata, no esperaremos a que desarrolle las complicaciones antes escritas.

**Beneficios al término del estudio:** Si probamos que usar la **atorvastatina**, disminuye las complicaciones y mejora el pronóstico de los pacientes con **Sepsis Grave**, establecemos que se use de forma rutinaria en los pacientes.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Se informara sobre los resultados que muestre este estudio, y en caso de encontrar alguna alternativa en tratamiento de inmediato se informara al respecto.

**Participación o retiro:** Se resolverán todas las dudas que surjan durante el desarrollo del estudio y además usted puede solicitar retirarse del estudio y abandonar el estudio **sin que esto afecte a su paciente la atención médica del Instituto**

**Privacidad y confidencialidad:** No se identificará al participante en presentaciones o publicaciones derivadas de este estudio y se mantendrá la confidencialidad de su información.

**En caso de colección de material biológico:**

- No autorizo que se tome la muestra
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros

**Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes:** De presentar alguna de las complicaciones antes descritas se cuenta con los recursos materiales y humanos para brindarle tratamiento oportuno

**Beneficio al término del estudio:** Disminuir la mortalidad asociada a la sepsis severa así como también mejoría clínica derivada del tratamiento con estatinas

**En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio dirigirse con:** Carlos Alberto Tiznado Núñez Residente de Medicina Critica, Matricula- 99278328 con adscripción a la unidad Medicina Critica y Terapia Intensiva del CMN Siglo XXI Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” o con la Dra. Rocío Alvarado Médico adscrito de la unidad de Medicina Critica y Terapia Intensiva del CMN Siglo XXI Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el turno matutino con el teléfono 55 27 69 00 extensión 21488.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a la Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México DF, CP 06720. Teléfono (55) 5627 69 00 extensión 21230. Correo Electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

<hr/>	<hr/>
Nombre y firma del responsable del paciente.	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
<hr/>	<hr/>
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma

**Anexo 2.** Hoja recolección de datos del paciente

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**Hospital de Especialidades, CMN SXXI**

**Unidad de Cuidados Intensivos**

Hoja de Recolección de datos del Proyecto: Eficacia de atorvastatina en la reducción de la morbimortalidad de pacientes con sepsis severa que ingresan a la unidad de cuidados intensivos del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

**Hoja de recolección de datos**

Nombre					No. de Pac.	
Filiación		Edad		Sexo	M	F
Fecha de captura del paciente		Peso (Kg)		Talla (m)		
Diagnóstico						
Fecha de inicio del padecimiento que motivó su internamiento						

	Ingreso	7 días	14 días	28 días
SOFA				
Pruebas de Función Hepática				
Creatinincinasa				
Defunción				

Cultivo	Fecha	Organismos aislados	Comentario
Hemocultivo			
Urocultivo			
Punta de catéter			
Lavado bronquial			

### Anexo 3. SOFA

<b>PUNTAJE DE SOFA</b>	0	1	2	3	4
<b>Cardiovascular</b> Hipotensión mmHg	PAM > 70 mmHg sin vasopresor	PAM < 70 mmHg sin vasopresor	Dopamina < 5 mcg.kg.min o Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina > 5 o Epinefrina <0.1 o Norepinefrina < 0.1	Dopamina >15 o Epinefrina >0.1 o Norepinefrina >0.1
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	> 400 mmHg	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg	< 100 mmHg
<b>Renal</b> Creatinina mg.dL	< 1.2 mg.dL	1.2-1.9 mg.dL	2.0-3.4 mg.dL	3.5-4.9 mg.dL	> 5.0 mg.dL
<b>Coagulación</b> Plaquetas	> 150 plaquetas	< 150 plaquetas	< 100 plaquetas	< 50 plaquetas	< 20 plaquetas
<b>Hepático</b> Bilirrubina mg.dL	< 1.2 mg.dL	1.2-1.9 mg.dL	2.0-5.9 mg.dL	6.0- 11.9mg.dL	> 12 mg.dL