

Estatinas, ¿alternativa terapéutica en sepsis?

Raúl Carrillo-Esper,^{a*} Santos Rivera-Buendía,^b Jorge Raúl Carrillo-Córdova^c y Luis Daniel Carrillo-Córdova^c

^aUnidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

^bHospital "Edgardo Rebagliati Martins", Lima, Perú

^cFacultad de Medicina, Grupo NUCE, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 21 de marzo de 2007

Aceptado: 23 de marzo de 2007

RESUMEN

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La evidencia derivada de estudios clínicos observacionales y de investigación en ciencias básicas, muestran que las estatinas pueden estar asociadas a reducción de la mortalidad en sepsis. Las estatinas tienen diversas propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias independientemente de su efecto hipolipemiente. El efecto protector de las estatinas en sepsis persiste en grupos de alto riesgo incluyendo pacientes con diabetes mellitus, neoplasias malignas o que reciben esteroides. En este artículo se revisan y discuten las bases de estas observaciones y el papel de la terapia con estatinas en pacientes con sepsis. Este campo es de rápido crecimiento con base en la biología experimental. Los resultados de los diferentes estudios dictan la necesidad de investigar la farmacología de las estatinas en este nuevo escenario. Si los resultados del efecto benéfico de las estatinas en sepsis son confirmados con estudios prospectivos y controlados, las colocarían como una excelente alternativa terapéutica. Las estatinas son más económicas que otros tratamientos para el manejo de la sepsis, por lo que tendrían un gran impacto en el costo-beneficio del manejo de la sepsis.

Palabras clave:

Estatinas, sepsis, respuesta inflamatoria sistémica

SUMMARY

Sepsis continues to be a major cause of morbidity and mortality. Evidence is emerging from observational studies and basic science research that statins might be associated with reduced mortality in sepsis. Statins have diverse immunomodulatory and anti-inflammatory properties independent of their lipid-lowering ability. The protective association between statins and sepsis persisted in high-risk subgroups including patients with diabetes mellitus, those with malignancy, and those receiving steroids. This review discusses the basis of these observations and the current place of statin therapy in patients with sepsis. This is a rapidly growing field of fascinating experimental biology. It suggests an urgent need to investigate the pharmacology of these drugs and reappraise their therapeutic indications in critically ill patients. If this finding is supported by prospective controlled trials, statins may play an important role in sepsis related mortality. By the other hand statins are significantly cheaper than other therapies that have been shown to improve outcome in sepsis, and the demonstration of mortality benefit would have enormous cost-benefit implication.

Key words:

Statins, sepsis, systemic inflammatory response

Introducción

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección diagnosticada o sospechada. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de sepsis en 1979 era de 83 por 100 mil, y en 2000 se incrementó a 240 por 100 mil habitantes.^{1,2} Su mortalidad varía de 25 a 70%. Por este motivo, en 2004 expertos en medicina crítica e infecciosa de 11 organizaciones internacionales elaboraron la *Campaña para incrementar la Sobrevida en Sepsis*, con el objetivo de disminuir la mortalidad en 25 %. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad aún es elevada, por lo que se continúan desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, de las cuales, las estatinas son de las más promisorias.³

Las estatinas son inhibidores de la 3-hidro-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA), que han demostrado

reducir el riesgo cardiovascular al modular el proceso arteriosclerótico,⁴ caracterizado por inflamación del endotelio vascular semejante al que se presenta en sepsis.^{5,6} Varios estudios demuestran que las estatinas pueden atenuar y modular la respuesta inflamatoria y disminuir la mortalidad en sepsis, lo que ha iniciado una línea de investigación experimental y clínica para validar su efectividad en esta entidad.

Estatinas y sepsis

El reconocimiento de productos microbianos por los leucocitos y otras células inmunes es la base molecular de la respuesta inmune innata y de la sepsis. Los receptores Toll son un grupo de receptores transmembrana responsables del reconocimiento de patrones asociados a patógenos. Una

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Carrillo-Esper. Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, México D.F., México. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

vez activados desencadenan una respuesta molecular intracitoplásmica que tiene la finalidad de activar al factor nuclear- κ B (FN- κ B), y de esta manera iniciar la respuesta inflamatoria y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular. La lovastatina inhibe al receptor de superficie CD11b, lo que interfiere con la adhesión de monocitos al endotelio.⁷

El óxido nítrico sintetizado por el endotelio regula el tono vasomotor, inhibe la adhesión leucocitaria y plaquetaria, modula la activación de la coagulación y de la respuesta inflamatoria. En sepsis y por efecto de citocinas, se inhibe la expresión de la sintetasa constitutiva de óxido nítrico y se activa la sintetasa inducible; este imbalance resulta en sobreproducción de óxido nítrico que puede llevar al paciente a choque vasodilatado refractario. Las estatinas inhiben la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico que se manifiesta como un mejor estado hemodinámico al disminuir la concentración de óxido nítrico.⁸ El endotelio es un órgano activo que mantiene el tono vascular, flujo sanguíneo microvascular y el balance de la coagulación y la inflamación a nivel tisular. En la sepsis se genera disfunción endotelial que induce un estado proinflamatorio, protrombótico y proapoptótico.⁹ Las estatinas modulan la actividad de la sintetasa constitutiva de óxido nítrico que tiene efecto antiapoptótico.¹⁰

Estatinas e inmunomodulación

La sepsis se caracteriza por un estado proinflamatorio intenso que puede ser modulado por estatinas (Figura 1). En diferentes estudios se ha demostrado que el efecto inmunomodulador de las estatinas se distingue por:

1. Disminuir la intensidad de la respuesta inflamatoria al inhibir a integrinas leucocitarias involucradas en la recir-

culación de linfocitos, trasmigración de leucocitos y activación de células T.¹¹

2. Inhibir los isoprenoides, precursores no esteroides del colesterol, que tienen acción en las vías de traducción de señales que regulan la migración y proliferación celular.^{11,12}
3. Inhibir la síntesis de proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda, lo que impacta en la expresión de la respuesta inflamatoria.¹³
4. Bloquear el proceso inflamatorio inducido por la endotoxina de *Escherichia coli* y por la toxina alfa de *Staphylococcus aureus*.^{14,15}
5. Reducir la actividad del complemento *in vitro* y en modelos animales y humanos.¹⁶
6. Sus propiedades antioxidantes que inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II inducido por interferón gamma.¹⁷ Estudios *in vitro* han demostrado que las estatinas disminuyen la activación del FN- κ B al aumentar la expresión de su inhibidor.^{18,19}

En el cuadro I se resumen las acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las estatinas en sepsis.

Evidencia clínica

Varios modelos animales de sepsis mostraron que las estatinas son efectivas en la prevención y mortalidad por sepsis. En un modelo murino, los animales que recibieron simvastatina tuvieron una sobrevivencia cuatro veces mayor que los controles que no.²⁰ En otro, la aplicación de cerivastatina previa a la inyección de lipopolisacárido indujo reducción significativa en los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina-6 (IL6), con mayor sobre-

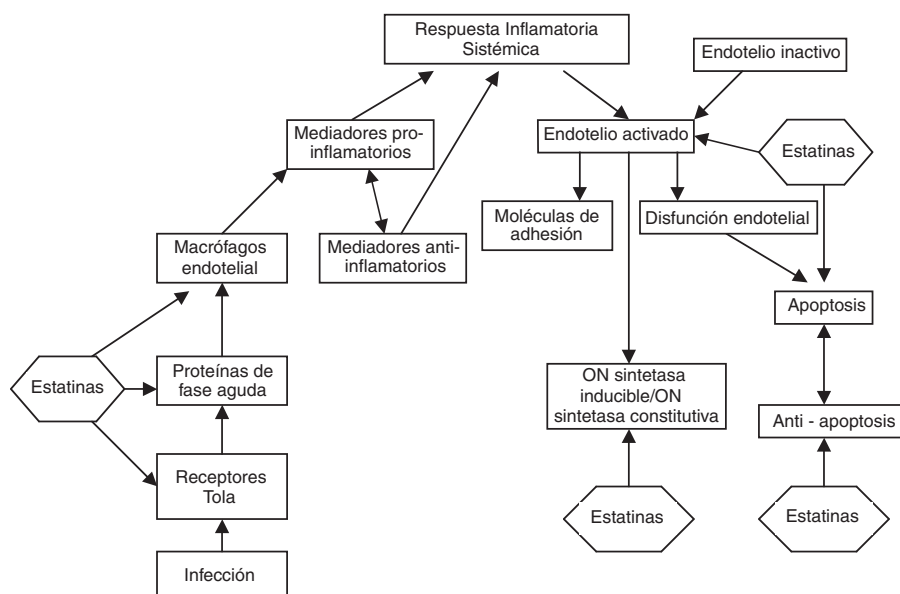


Figura 1. Sitios de acción de las estatinas en sepsis. ON = óxido nítrico.

Cuadro I. Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de las estatinas en sepsis

Señal inflamatoria celular y expresión genética

- Aumento de la actividad del inhibidor del factor nuclear- κ B
- Disminución del factor nuclear- κ B, proteína activadora-1
- Activación del receptor activador de peroxisoma
- Disminución de la expresión genética mediada por lipopolisacáridos

Interacción leucocito-endotelio

- Disminución de la proteína quimiotáctica del monocito, regulación de la sobreactivación en la expresión y secreción de células T, interleucina-8
- Disminución del reclutamiento inducido por exotoxina
- Disminución de la selectina P
- Disminución del receptor CD11a, CD18, integrina alfa-beta
- Bloqueo directo del antígeno de función leucocitaria-1

Citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda

- Disminución de la interleucina 1, FNT- α , interleucina-6
- Disminución de la PCR

Actividad de células T

- Inhibición directa del complejo mayor de histocompatibilidad clase II

Coagulación y fibrinólisis

- Disminución de la expresión del factor tisular
- Disminución del factor de von Willebrand
- Incremento de la actividad de la trombomodulina
- Disminución del inhibidor del plasminógeno tisular (PT) e incremento de la actividad del activador del PT

Función enzimática

- Incremento de la ON sintetasa constitutiva y disminución de la ON sintetasa inducible
- Incremento de la ciclooxigenasa-2

Efecto antioxidante

- Incremento de la superóxido dismutasa constitutiva endotelial
- Incremento de la hemoxigenasa-1

ON = óxido nítrico.

vida a los siete días en relación con el grupo control (26.7 vs. 73.3 %, $p = 0.01$).²¹ Un estudio en el que se valoró el efecto de simvastatina, atorvastatina, pravastatina y fluvastatina administradas seis horas después de iniciado el cuadro séptico, demostró aumento significativo en la sobrevida ($p < 0.05$), con excepción de fluvastatina ($p = 0.75$).²²

La evidencia clínica acumulada del efecto de las estatinas en sepsis es:

1. Almog, en un protocolo de cohorte prospectivo, incluyó 361 pacientes que ingresaron al hospital con cuadro infeccioso grave; comparó la evolución entre los que recibían o no tratamiento con estatinas antes de desarrollar la infección. Del grupo total, 82 enfermos (22.7%) habían recibido tratamiento con estatinas (69.5% tomaba simvastatina: 10 mg, 14%; 20 mg, 58%; 40 mg, 28%; 20.7%, pravastatina: 10 mg, 29%; 20 mg, 65%; 40 mg, 6%; 9.8%, otras estatinas) por lo menos un mes antes del ingreso. Se desarrolló sepsis grave en 19% de los pacientes en el grupo sin estatinas y en 2.4% del grupo con estatinas

($p < 0.001$). El tratamiento con estatinas se asoció a riesgo relativo (RR) de desarrollar sepsis de 0.13 (IC 95% = 0.03-0.052) y reducción del riesgo absoluto de 16.6%. Se observó disminución significativa en la necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos ($p < 0.025$).²³

2. Mortensen investigó a 787 pacientes y evaluó el uso previo de estatinas y el riesgo de mortalidad por neumonía a los 30 días de hospitalización. En los resultados se observó disminución significativa de la mortalidad en el grupo de estatinas (OR = 0.36, IC 95% = 0.14-0.92).²⁴
3. En un estudio doble ciego placebo controlado, 20 hombres sanos fueron aleatorizados para recibir placebo o dosis elevadas de simvastatina (80 mg/día) por cuatro días previos a la administración de lipopolisacárido de *Escherichia coli* por vía endovenosa. Los niveles séricos de factor tisular y fragmentos de protrombina fueron significativamente menores en el grupo que recibió simvastatina ($p < 0.05$).²⁵
4. Un análisis retrospectivo evaluó a 388 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por bacilos aerobios gramnegativos o *Staphylococcus aureus*. Se observó reducción significativa en la mortalidad total (6 vs. 28%, $p = 0.002$) y mortalidad atribuible (3 vs. 20%, $p = 0.010$) entre el grupo que recibió estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) desde su admisión hospitalaria vs. el grupo que no.²⁶
5. Basado en la similitud de la patogénesis de la arteriosclerosis y la sepsis, Hackman realizó un estudio de cohorte retrospectivo entre 1997 y 2002, con el objetivo de determinar la relación entre estatinas y riesgo de sepsis en pacientes con arteriosclerosis. Incluyó a una población de 141 487 pacientes (hospitalizados por síndrome coronario agudo, evento vascular cerebral, revascularización) que sobrevivieron al menos tres meses después de su admisión; 46 662 (33%) pacientes recibieron estatinas por tres meses (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina y cerivastatina) y 94 825 (67%) no. De estos grupos se desarrolló una nueva cohorte que incluyó a 69 168 pacientes, la mitad (34 584) recibió estatinas y la otra mitad no. Los resultados principales fueron: la incidencia de sepsis fue menor en el grupo de estatinas (71.2 vs. 88 eventos por 10 mil personas/año); la asociación protectora entre estatinas y sepsis persistió en el subgrupo de alto riesgo (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, historia de infección previa); además, se observó reducción significativa en sepsis grave (cociente de riesgo 0.83; IC 95% = 0.70-0.97) y sepsis fatal (0.75; 0.61-0.93). El grupo de pacientes mayores de 65 años de edad con arteriosclerosis tuvo una reducción del riesgo de sepsis de 19%.²⁷
6. Un estudio de cohorte retrospectivo analizó 438 pacientes que requirieron hospitalización por un episodio de bacteriemia entre 2000 y 2003. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) durante su hospitalización (10.6 vs. 23.1%, $p = 0.022$), más evidente en los pacientes que continuaron con estatinas después del diagnóstico de bacteriemia (1.8 vs. 23.1%, $p = 0.002$).²⁸

7. La insuficiencia renal aguda se presenta en cerca de 50% de los pacientes con choque séptico y su mortalidad es elevada.²⁹ Yasuda demostró que la simvastatina atenúa la lesión tubular inducida por sepsis, mejora la perfusión microvascular renal, incrementa el aporte de oxígeno a los túbulos, disminuye la fuga proteica vascular y los niveles intrarrenales de FNT- α . Todo se refleja en preservación de la función renal y disminución en la mortalidad.³⁰
8. En humanos, las estatinas disminuyen la síntesis de radicales libres de oxígeno, parte esencial del mecanismo fisiopatogénico que induce lesión celular y disfunción orgánica múltiple en sepsis. En relación a este punto, una investigación evaluó la producción de aniones superóxido en voluntarios sanos, en pacientes con sepsis y no sépticos en la unidad de cuidados intensivos, encontrando niveles más elevados de radicales libres de O_2 en los enfermos con sepsis. En el grupo que recibió simvastatina y vitamina E se redujo la producción de radicales libres de O_2 en 40 y 20%, respectivamente.³¹

Las estatinas no están libres de efectos colaterales, lo que deberá ser tomado en cuenta en los diferentes protocolos clínicos y cuando se decida tratar a un paciente con sepsis. Los efectos adversos potenciales como la toxicidad hepática y muscular son extremadamente raros. En un metaanálisis, la incidencia de rabdomiólisis en pacientes en tratamiento con estatinas fue de 0.01% en cinco años.³² La incidencia de hepatotoxicidad es también muy baja: para la lovastatina la frecuencia de hipertransaminasemia es de 1/1.14 millones de pacientes al año.³³ Otras manifestaciones adversas descritas pero aún menos frecuentes incluyen neuropatías periféricas, síndrome semejante al lupus eritematoso generalizado y exacerbación de miastenia *gravis*, que por lo general revierten con la suspensión del tratamiento o disminución de la dosis.³⁴ Es importante mencionar que hasta el momento no se ha informado ningún efecto adverso en pacientes sépticos tratados con estatinas, pero hay que tomar en cuenta que en el paciente grave se emplean numerosos medicamentos de manera simultánea que pueden interferir con la biodisponibilidad de las estatinas, aumentando sus niveles séricos y potenciando su toxicidad, preferentemente los que interfieren con el metabolismo mediado por citocromos hepáticos, como la ciclosporina, antifúngicos triazólicos, macrólidos, inhibidores de la recaptura de serotonina, bloqueadores de los canales de calcio (verapamil, diltiazem), inhibidores de pro-teasa, amiodarona, cimetidina, warfarina y digoxina.³⁵

Conclusión

La evidencia actual sugiere que las estatinas tienen efecto potencialmente benéfico en los pacientes con sepsis grave. Para validar esta nueva alternativa terapéutica e incluirla dentro de las guías de manejo de sepsis, se requieren estudios clínicos controlados en los que se valoren las diferentes estatinas y se analice cuál posee el efecto inmunomodulador más efectivo, la vía de administración, dosis óptima, tiempo de prescripción, interacciones medicamentosas y efectos adversos.

Referencias

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-1256.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554.
3. Dellinger PR, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-873.
4. Heart Protection Study Investigators. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
5. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-126.
6. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackman DG. Statins: panacea for sepsis? Lancet Infect Dis 2006;6:242-248.
7. Weber C, Erl W, Weber KS. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 1997;30:1212-1217.
8. Wagner AH, Schwabe O, Hecker M. Atorvastatin inhibition of cytokine-inducible nitric oxide synthase expression in native endothelial cells in situ. Br J Pharmacol 2002;136:143-149.
9. Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis: Hypothesis. Chest 2003;124:740-743.
10. Laufs U, La Fata V, Plutzky J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998;97:1129-1135.
11. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat Med 2001;7:687-692.
12. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. N Engl J Med 2001;345:1419-1421.
13. Jialal I, Stein D, Balis D. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001;103:1933-1935.
14. Rice JB, Stoll LL, Li WG. Low level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1576-1582.
15. Pruefer D, Makowski J, Schnell M. Simvastatin inhibits inflammatory properties of Staphylococcus aureus alpha-toxin. Circulation 2002;106:2104-2110.
16. Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. Circ Res 2002;91:696-703.
17. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med 2000;6:1399-402.
18. Giusti-Paiva A, Martínez MR, Félix JV, da Rocha MJ, Carnio EC, Elías LL, et al. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverses the impaired vascular responsiveness induced by endotoxin shock in rats. Shock 2004;21:271-275.
19. Warnholtz A, Genth-Zotz S, Münzel T. Should treatment of sepsis include statins? Circulation 2005;111:1735-1737.
20. Merx MW, Liehn EA, Janssens U. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. Circulation 2004;109:2560-2565.
21. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. J Pharmacol Exp Ther 2000;294:1043-1046.
22. Merx MW, Liehn EA, Graf J. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. Circulation 2005;112:117-124.
23. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. Circulation 2004;110:880-885.
24. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Respir Res 2005;6:82.
25. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, Seidinger D, Zorn G, Kaun C, et al. Simvastatin blunts endotoxin induced tissue factor in vivo. Circulation 2005;111:1841-1846.
26. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. Clin Infect Dis 2001;33:1352-1357.
27. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. Lancet 2006;367:413-418.
28. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. Intensive Care Med 2006;32:75-79.
29. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 2004;351:159-169.
30. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, Star RA. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. Kidney Int 2006;69:1535-1542.

31. **Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H.** Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:1048-1052.
32. **Baigent C, Keech A, Kearney PM.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
33. **Tolman K.** The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:1374-1380.
34. **Baker SK, Tarnopolsky MA.** Statin-associated neuromyotoxicity. *Drugs Today* 2005;41:267-293.
35. **Knopp RH.** Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.