

## MARCO TEÓRICO

### ESTATINAS

El interés para emplear estatinas por parte del médico especialista en atención al enfermo en estado crítico se ha incrementado por diversos motivos. Se refiere que las estatinas representan el tratamiento prescrito que la mayor cantidad de pacientes se encuentra utilizando antes de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos. En los Estados Unidos de Norteamérica (E.E.U.U), constituyen los hipolipemiantes que registran la mayor cantidad de prescripciones, estimándose una cifra aproximada de 173.7 millones anualmente debido principalmente a que prolongan la sobrevida de pacientes con enfermedad cardiovascular, así como también en individuos sin hiperlipidemia y aparentemente sanos, pero en los que se demuestra elevada concentración de Proteína C Reactiva. <sup>1</sup>

Entre sus efectos adversos, está documentado que causan alteraciones en los resultados de las Pruebas de Función Hepática y elevación de la proteincinasa; lo anterior, explica el motivo por el que en muchas ocasiones se indicaba suspender su administración al momento que un paciente ingresaba a la Unidad de Cuidados Intensivos. <sup>1,2</sup>

Este tipo de fármacos ejercen diversos efectos denominados “*pleiotrópicos*” que incluyen acción anti-inflamatoria, inmunomodulación, acción anti-trombótica y anti-oxidante; se sabe que dichas acciones son independientes de sus propiedades hipolipemiantes. <sup>2</sup>

#### ● MECANISMO DE ACCIÓN

A nivel intracelular, las estatinas inhiben la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, que resulta en menor síntesis de colesterol. Esta acción se encuentra bien documentada, pero además existe evidencia que inhiben la síntesis del ácido mevalónico que se refleja en

disminución de los “*productos intermedarios*”, correspondiendo a pequeñas moléculas implicadas en la unión con proteínas transductoras de señales que llevan información (p.ej. enlace con agonistas) desde un receptor hasta una o más proteínas efectoras, particularmente con guanosín trifosfato (GTP). Este evento genera activación de diversos factores de transcripción que intervienen en sus efectos pleiotrópicos. Lo anterior, conlleva diversas consecuencias funcionales, incluyendo acciones anti-inflamatorias, anti-oxidantes, modulación inmune, efecto anti-trombótico, protección de la función endotelial y activación de la vitamina D. <sup>2,3</sup>

## ● EFECTOS DE LAS ESTATINAS

### **Anti-Inflamatorio e Inmunomodulador.**

Al inhibir el ácido mevalónico, las estatinas causan disminución en la activación de pequeñas proteínas GTP de unión. Estas proteínas desempeñan una función importante (señal molecular “on/off”) en las vías intracelulares de señalización para el proceso inflamatorio. En consecuencia, se reduce la respuesta intracelular de la inflamación, aunque sin suprimirse. De manera específica, disminuye la activación del factor nuclear “*Kappa B*”, la proteincinasa activada por mitógeno y el sistema de la fosfatidilinositol-3-quinasa. Por lo anterior, estos agentes inhiben parcialmente la expresión de citoquinas, de las proteínas de fase aguda, de quimosinas, moléculas de adhesión y algunas otras enzimas. <sup>4</sup> Debido a su acción sobre las quimosinas, así como también sobre moléculas de adhesión, las estatinas influyen directamente en la función leucocitaria, mediante la inhibición del complejo mayor de histocompatibilidad Tipo II; adicionalmente, producen bloqueo alostérico en el antígeno asociado con las funciones de adhesión y activación de los linfocitos. <sup>4</sup> Además, las estatinas reducen la expresión del receptor 4 “*Semejante al*

Toll" (TLR-4, por sus siglas en inglés), posiblemente al modificar algunos dominios de membrana que contienen colesterol en abundante cantidad.<sup>4,5</sup>

### **Anti-trombótico y sobre función endotelial.**

Los efectos cardiovasculares de las estatinas conforman el área principal de interés para la investigación clínica, fundamentalmente debido a sus acciones benéficas que se han documentado en pacientes que padecen enfermedad cardiovascular.<sup>6,7</sup>

Las estatinas previenen el desarrollo de aterosclerosis por sus acciones hipolipemiantes, modulan la coagulación y ejercen efectos anti-trombóticos a través de varios mecanismos que incluyen disminución en la actividad de las plaquetas, incremento del activador tisular del plasminógeno y, disminución de su inhibidor; asimismo, aumentan la expresión y actividad funcional de la trombomodulina que es un cofactor esencial en la activación de Proteína C. Por otra parte, las estatinas conservan la función endotelial al favorecer la actividad de la óxido nítrico sintetasa.<sup>6,7</sup>

### **Anti-oxidante.**

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio que se caracteriza por el aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), junto con menor actividad de mecanismos anti-oxidantes. Está demostrado que el incremento del estrés oxidativo induce daño en la estructura celular y potencial destrucción tisular. El prevenir que ocurra estrés oxidativo constituye un aspecto relevante en el paciente críticamente enfermo, con objeto de minimizar el riesgo para que desarrolle falla orgánica. Las estatinas ejercen efecto anti-oxidante mediante inhibición de la NADPH-oxidasa. Se refiere que cuando existe hipoxia celular y re-oxigenación, la activación de la heme-

oxigenasa por acción de las estatinas pudiera representar un mecanismo protector contra el daño celular que genera el estrés oxidativo. <sup>3, 4</sup>

### **Vitamina D.**

Las células del sistema de la inmunidad tanto de tipo innata como adaptativa expresan al receptor de la vitamina D y responden ante la estimulación de la 1,25-dihidroxitamina D que representa la forma activa de la vitamina D. Adicionalmente, la 1,25-dihidroxitamina D favorece la expresión de “*catelicidina*”, que corresponde a un péptido endógeno con actividad antimicrobiana de gran espectro ante agentes infecciosos. En algunos estudios se refiere que la administración de estatinas, incrementa la principal forma circulante de la vitamina D (25-hidroxitamina D) a través de un mecanismo que aún se desconoce y pudiera desempeñar cierto efecto benéfico respecto el control de procesos infecciosos. <sup>4, 8</sup>

## **SEPSIS**

La sepsis comprende un proceso continuo desde infección, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), sepsis, sepsis grave y disfunción orgánica múltiple. <sup>9, 10</sup>

### **● EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de la sepsis muestra una tendencia creciente durante el transcurso de los últimos años. Especialistas en la materia explican este hecho por la mayor proporción de pacientes adultos mayores, mayor cantidad de personas inmunocomprometidas, aumento de la resistencia microbiana y la realización frecuente de procedimientos invasivos. <sup>10, 11</sup>

A nivel mundial, la incidencia de la sepsis se estima en 18 millones de casos por año. En E.E.U.U., se registra aproximadamente un total de 750,000 casos anuales de sepsis, con una tasa de mortalidad que oscila entre 28% - 50% y, representa la décima causa de mortalidad. En individuos adultos, la incidencia y mortalidad aumentan conforme avanza la edad.<sup>10,11</sup>

Con respecto al microorganismo responsable, gran parte de los casos de sepsis la ocasionan bacterias gram negativas, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, a partir del año 1980 se documentó un aumento en la frecuencia de sepsis causadas por bacterias gram positivas como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, así como por hongos, particularmente especies de *Candida* y *Aspergillus*.<sup>10,11</sup>

## ● FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de sepsis se encuentra determinado por ciertas características del huésped y por factores intrínsecos del agente patógeno. La teoría que tiene mayor aceptación sobre la fisiopatología de la sepsis, postula que constituye una respuesta inflamatoria excesiva y que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa. Además, se ha propuesto que existe un estado subyacente de inmunocompromiso. El evento inicial de la respuesta inflamatoria se verifica cuando el sistema inmune del huésped reconoce diferentes componentes estructurales de micro-organismos patógenos; o bien, toxinas del agente infeccioso, que resulta en la secreción de importantes mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina para activar las correspondientes vías de inflamación y del proceso de coagulación. El resultado de esta activación son los efectos biológicos que se traducen como las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes sépticos.<sup>12,13</sup>

### **Reconocimiento y activación.**

La sepsis inicia con la diseminación de micro-organismos que están causando infección local, usualmente en piel o en los tractos digestivo, respiratorio o genitourinario; e incluso cuando se introducen directamente en la circulación mediante catéteres intravasculares.<sup>10</sup>

Los componentes estructurales del micro-organismo expresan patrones moleculares altamente conservados que se conocen como “PAMP” (por sus siglas en inglés) y son exclusivos del metabolismo microbiano. Los más conocidos incluyen al lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram negativas, el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de las gram positivas, el lipoarabinománan perteneciente a micobacterias, el zimosán en la pared de levaduras, el ADN bacteriano hipometilado, el ARN viral de cadena simple o doble y la flagelina de bacterias flageladas.<sup>11</sup>

Por su parte, el huésped identifica conformaciones moleculares por medio de receptores de reconocimiento de los PAM (PRR, por sus siglas en inglés) presentes de manera soluble, así como localizados en la superficie de células responsables de la inmunidad de tipo innata. Los “Receptores tipo Toll” (TLR, por sus siglas en inglés) son los PRR mejor caracterizados. Estos Receptores tipo Toll son glicoproteínas transmembrana; es decir, atraviesan la bicapa lipídica con un dominio extracelular responsable del reconocimiento de los PAMP. Los macrófagos, las células dendríticas, neutrófilos, linfocitos B, las células endoteliales, algunas células epiteliales y las plaquetas expresan TLR.<sup>11, 12</sup>

### **Respuesta inflamatoria.**

En respuesta ante ciertos patógenos infecciosos o sus productos, los monocitos y macrófagos sintetizan y liberan diversas citoquinas pro-inflamatorias cuya función consiste en reforzar las defensas del organismo, mediante atracción de neutrófilos activados al sitio de infección. Sin embargo, las citoquinas también pueden ocasionar una activación

generalizada de la coagulación y supresión de fibrinólisis. Asimismo, se postula que pueden causar daño a nivel endotelial con la consecuente fuga capilar.<sup>12, 13</sup>

En condiciones normales, el organismo mantiene un equilibrio de tipo homeostático entre coagulación y fibrinólisis. Durante la sepsis este equilibrio se altera, desviándose hacia un incremento en la coagulación sobre la fibrinólisis. El sistema de coagulación a través de la vía extrínseca, se activa mediante la expresión del Factor Tisular de superficie celular y por el Factor activado VII-a que se encuentra en monocitos y endotelio, con subsecuente activación en el Factor X, generación de trombina (Factor II-a) y depósitos de fibrina (coágulos). Estos eventos han sido minuciosamente detallados a partir de estudios con modelos animales de endotoxemia.<sup>11</sup>

Además, también en circunstancias normales, los sistemas fibrinolítico y anticoagulante son activados como un intento para revertir la activación excesiva de la coagulación. Durante la sepsis estos mecanismos compensatorios se encuentran suprimidos y resulta imposible contrarrestar adecuadamente los depósitos de fibrina.

En el sistema fibrinolítico, la plasmina se genera partir del plasminógeno mediante el activador tisular de plasminógeno, de cuya activación depende la lisis de coágulos de fibrina. Las citoquinas inflamatorias y la trombina interfieren con este sistema mediante estimulación de plaquetas y, a nivel del endotelio se libera el activador-inhibidor de plasminógeno-1, que es el inhibidor principal del sistema fibrinolítico y limita la disponibilidad del activador tisular de plasminógeno. Adicionalmente, la trombina estimula vías inflamatorias con objeto de reducir la capacidad fibrinolítica del organismo.<sup>10, 11</sup>

La formación de trombina está regulada por tres sistemas anticoagulantes: La Proteína C, la antitrombina y el factor tisular inhibidor. La Proteína C, es el precursor de la Proteína C activada, y se convierte en Proteína C activada mediante trombina y trombomodulina en los receptores endoteliales de superficie celular.<sup>10</sup> Esta proteína participa en la inhibición

de dos importantes cofactores responsables de la generación de trombina a partir de la protrombina que son el Factor V-a y el factor VIII-a. En otros términos, la Proteína C activada inhibe la trombosis y promueve la fibrinólisis. Estudios realizados *in vitro* indican que la Proteína C activada ejerce efectos anti-inflamatorios al inhibir la producción de citoquinas por los monocitos, así como también, limitando el rodamiento de monocitos y neutrófilos a nivel del endotelio lesionado mediante su unión con moléculas de adhesión celular denominadas *selectinas*.<sup>12</sup>

La conversión de Proteína C hacia la Proteína C activada puede encontrarse disminuida en pacientes con sepsis grave. Los niveles de trombomodulina en la superficie de células endoteliales disminuyen como resultado de lesión endotelial que limita la conversión de Proteína C hacia la Proteína C activada.<sup>11 - 14</sup>

Otro importante inhibidor de la trombina es la anti-trombina III. Los niveles plasmáticos de anti-trombina III se encuentran reducidos de manera importante como resultado de una coagulación persistente. Además, los niveles de este inhibidor pueden también estar reducidos por su degradación mediante elastasa que se libera a partir de los neutrófilos activados, o bien por alteración en su síntesis.<sup>12</sup>

En la sepsis, el complejo integrado por el factor tisular y los Factores VII y X-a, dispara la coagulación, causando microtrombos y disfunción orgánica, y es inhibido por la vía inhibitoria del factor tisular inhibitorio. La formación de este factor continúa sin esclarecerse. Se refiere que existe una regulación anormal en la actividad del factor tisular durante la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).<sup>12, 13</sup>

## ● **MICROCIRCULACIÓN**

La microcirculación corresponde al sitio donde ocurre el intercambio gaseoso y de nutrientes con los tejidos. Se define cuando los vasos alcanzan un diámetro menor a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, e incluye capilares y la mayoría de pequeñas arteriolas y vénulas.<sup>12, 13</sup>

Hace unas décadas, se le consideraba únicamente como un sistema de conducción pasiva para transporte de células y nutrientes. Sin embargo, en la actualidad se conceptualiza como un sistema dinámico que interactúa con la circulación y los tejidos, elaborando distintos mediadores y que contribuye a la regulación del tono vascular. El funcionamiento adecuado del sistema microvascular resulta fundamental para el aporte eficiente de oxígeno a los tejidos.<sup>12, 13</sup> Bajo condiciones normales (por ejemplo durante el ejercicio físico) la microcirculación regula la distribución del flujo sanguíneo dentro de los tejidos, incrementando la proporción de capilares que deben ser perfundidos como respuesta ante la disminución en la presión local de oxígeno. En contraste, durante estados de choque, la lesión de la microcirculación afecta todos los componentes celulares, incluyendo células endoteliales, de músculo liso, así como también el intercambio continuo de células sanguíneas circulantes.<sup>14, 15</sup>

Diversos autores refieren que la activación, disfunción y lesión de células endoteliales ocurre como resultado de isquemia, acumulación de células inflamatorias, y elaboración de mediadores de inflamación y enzimas proteolíticas. Lo anterior, puede ocasionar disrupción de la barrera endotelial y de la barrera epitelial, trombosis microvascular, alteración del flujo microvascular con distribución heterogénea del flujo sanguíneo y alteración en el transporte de oxígeno.<sup>15 - 17</sup>

Es importante señalar que frecuentemente existe disfunción en la microcirculación a pesar de que se encuentre preservada la perfusión a nivel de grandes vasos; lo anterior, se asocia de manera significativa con el desarrollo del daño orgánico en la sepsis, tal como

se ha demostrado mediante modelos con animales, así como también en pacientes críticamente enfermos durante estados de choque.<sup>17</sup>

## ● **DISFUNCIÓN MICROCIRCULATORIA EN SEPSIS**

Se postula la participación de diversos mecanismos que contribuyen al deficiente aporte local de oxígeno en la sepsis, incluyendo alteraciones en la reactividad vascular con desarrollo de cortocircuitos arteriovenosos funcionales, disrupción de barreras locales, trombosis microvascular y trastornos en las propiedades reológicas de eritrocitos y leucocitos.<sup>13, 14</sup>

Al trastorno en la reactividad de pequeños vasos se le engloba dentro del concepto denominado "*parálisis vasomotora*". Cuando existe parálisis vasomotora, los vasos muestran constricción alterada ante el efecto de catecolaminas tanto exógenas como endógenas, así como dilatación alterada frente a eventos isquémicos. La magnitud de esta respuesta varía en relación con el tipo celular y el diámetro de los vasos involucrados.<sup>14, 15</sup>

Las modificaciones en la integridad de la microcirculación también contribuyen para que ocurra distribución deficiente de oxígeno y nutrientes en lechos tisulares al incrementarse la distancia que deben atravesar.<sup>15</sup> Estas alteraciones en la permeabilidad son consecuencia de trastornos en el funcionamiento de la barrera endotelial, con pérdida de unión entre sus células, liberación de sustancias vasoactivas, y acumulación de neutrófilos, macrófagos y mastocitos. Está demostrado que el incremento en la permeabilidad se verifica tanto a nivel de la microcirculación pulmonar como sistémica.<sup>13</sup>

En virtud que hasta 50% del volumen sanguíneo puede localizarse en la microcirculación (en un momento dado), las alteraciones en la permeabilidad microvascular pueden

ocasionar reducción del volumen circulante, contribuyendo a trastornos en la perfusión tisular por disminución del gasto cardiaco, que persiste hasta que se restablezcan los volúmenes centrales.<sup>15</sup>

Adicionalmente, la microcirculación desempeña una función importante en el control y activación de la coagulación y procesos inflamatorios, incluyendo el desarrollo de coagulación intravascular diseminada y trombosis microvascular.<sup>15, 16</sup>

Por otra parte, es frecuente que se presenten anormalidades en las células sanguíneas durante la sepsis y contribuyen a las alteraciones del flujo microvascular. En condiciones normales, los eritrocitos se deforman para poder atravesar los capilares, ya que su diámetro es menor. En la sepsis, las alteraciones en la estructura y función endotelial dificultan el tránsito celular. De igual importancia, cambios bioquímicos y fisiológicos en la membrana de los eritrocitos disminuyen su capacidad para deformarse y atravesar la microcirculación. Se refiere que la acidosis, la hipotermia, y algunas citoquinas inflamatorias modifican las glicoproteínas de membrana en los eritrocitos, alterando sus propiedades geométricas y disminuyendo su capacidad para deformarse.<sup>13, 15, 16</sup>

Asimismo, existe evidencia que la activación de leucocitos produce efectos importantes sobre el flujo sanguíneo de la microcirculación. En comparación con los eritrocitos, los leucocitos tienen menor capacidad para modificar su morfología, por lo que ocasionan una obstrucción más duradera de la microcirculación. La adhesión de leucocitos al endotelio microvascular activado puede incrementar la resistencia al flujo, dificultando el desplazamiento de eritrocitos, particularmente en condiciones de flujo bajo como la sepsis. Además, la activación y acumulación de leucocitos en la microcirculación incrementan la permeabilidad microvascular, contribuyendo al edema tisular y disminución del volumen circulante.<sup>11, 15, 16</sup>

## ● FUNDAMENTO PARA ADMINISTRAR ESTATINAS EN SEPSIS

Desde hace aproximadamente 15 años, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se consideraron como agentes farmacológicos con importante acción inhibitoria del proceso inflamatorio. Se refiere que el mecanismo de acción por medio del cual las estatinas modulan la respuesta inmune es bastante complejo y se asocia con la inhibición en la producción del lípido “isoprenoide”, la “prenilación de proteínas” y la activación de proteínas de señalización como pequeñas GTPasas.<sup>4, 17</sup>

Está demostrado que las estatinas se unen de manera directa con la integrina LFA-1 leucocitaria (conocida como D11a/CD18) e interfieren con su ligando principal “ICAM-1”. La acción de las estatinas sobre estos procesos celulares se verifica en todo el organismo e impacta sobre la función de casi todos los tipos celulares. De allí, el potencial efecto sobre la inflamación, implica la modulación de leucocitos, alteraciones antigénicas y, modificaciones tanto en células epiteliales como endoteliales. Estas acciones pleiotrópicas de las estatinas fundamentan su eficacia potencial como agentes inmunomoduladores en la sepsis.<sup>4, 16, 17</sup>

Por otra parte, en un comunicado del Colegio Americano de Cardiología respecto a la administración de estatinas se indica que son agentes farmacológicos extremadamente seguros para la gran mayoría de los pacientes. En numerosos ensayos clínicos controlados se han demostrado pocos efectos secundarios; sin embargo, dos efectos secundarios son particularmente relevantes en la sepsis: Disfunción hepática y miositis. Durante la sepsis ocurren numerosas modificaciones en el funcionamiento hepático. Al inicio de la sepsis se incrementan la mayoría de las capacidades funcionales del hígado. Sin embargo, en pocos días existe deterioro del proceso de detoxificación como primer dato de insuficiencia hepática causada por sepsis. Las estatinas pueden afectar la función hepática. Se demuestra elevación de las transaminasas en 0.5 – 2.0% y este efecto es

dosis dependiente. Esta elevación usualmente revierte al reducir la dosis o bien, al cambiar por otra estatina. No se ha demostrado que la administración de estatinas afecte de manera adversa la evolución de pacientes que tienen elevación crónica de transaminasas por hepatitis B o C. Incluso, se refiere que disminuyen la concentración de transaminasas cuando se administran en pacientes que tienen hígado graso.<sup>16, 17</sup>

En pacientes con sepsis frecuentemente se encuentran alterados los niveles de creatinina quinasa, particularmente los que presentan infección invasiva por estreptococo. Lo anterior, representa un problema para el tratamiento con estatinas, en virtud que puede desarrollarse miopatía, con posibilidad de progresar a miositis grave y rabdomiolisis.<sup>17</sup>

## ● EFECTOS DE LAS ESTATINAS EN SEPSIS

### **Respuesta leucocitaria.**

La sepsis se asocia con un incremento significativo en el reclutamiento de leucocitos, así como también en mayor adherencia y transmigración de leucocitos y en la expresión de P-selectina sobre el endotelio vascular.<sup>12, 14, 17</sup>

Las estatinas disminuyen de manera importante la migración y reclutamiento leucocitario inducidos tanto por la presencia de lipopolisacáridos como por la  $\alpha$ -toxina del *Staphylococcus aureus*. Además, las estatinas disminuyen la adhesión de leucocitos sobre el endotelio, mediante regulación a la baja en la expresión de moléculas de adhesión P-selectina, CD11b y CD18 a nivel de la superficie celular endotelial, y por inhibición del antígeno-1 de la función linfocítica (LFA-1).<sup>18</sup>

Por otra parte, las estatinas afectan las funciones de los monocitos. Al respecto, en un estudio doble ciego y controlado con placebo, se conformó un grupo de individuos sanos que participaron como voluntarios para evaluar el efecto de la administración de simvastatina a dosis de 80 mg/día; o bien, administración de placebo durante cuatro días

previos a la administración de lipopolisacárido (20 UI Kg<sup>-1</sup>), y se demostró que la administración de simvastatina atenuó la regulación a la alza de los receptores 2 y 4 semejantes a "Toll" (TLR-2 y TLR4) a nivel de la superficie de monocitos en más del 50% (p < 0.02). Adicionalmente, al suprimir la expresión de TLR-2 y TLR-4 también disminuyeron los niveles circulantes del FNT- $\alpha$  y de la proteína-1 quimio-atrayente de monocitos.<sup>19</sup>

### **Marcadores.**

Las estatinas afectan la producción de numerosos reactantes de fase aguda, incluyendo IL-6, IL-8, FNT- $\alpha$ , proteína-1 quimio-atrayente de monocitos (MCP-1) y de la Proteína C Reactiva (PCR).<sup>17, 18</sup>

### **Coagulación.**

Se refiere que la administración de estatinas mejora la función plaquetaria y disminuye la actividad pro-coagulante al reducir la agregación plaquetaria, la actividad del FT, reducir la conversión de protrombina en trombina resultando en disminución del fibrinógeno. Se postulan que estos agentes estimulan la fibrinólisis al producir alteración en los niveles y actividad del activador tisular de plasminógeno (tPA) y del PAI-1.<sup>4, 9, 20</sup>

### **Función celular endotelial.**

Las alteraciones en la circulación microvascular y, particularmente la disfunción de las células endoteliales, desempeñan un elemento relevante en la patogénesis de la sepsis. Conforme se desarrolla la sepsis, las células endoteliales se activan y participan en el proceso inflamatorio, generando numerosos mediadores de la inflamación, así como regulando a la alza la expresión de moléculas de adhesión.<sup>4, 7, 9</sup> En las células

endoteliales, las moléculas de adhesión se activan tanto para la interacción de los leucocitos, como también activan las cascadas de señalización necesarias para la tansmigración exitosa de leucocitos. La evidencia disponible sugiere que las estatinas inhiben dicho proceso.<sup>2, 21</sup>

La menor activación de factores de transcripción pro-inflamatorios en las células endoteliales constituye un mecanismo fundamental, a través del cual las estatinas ejercen sus acciones inmunomoduladoras. Lo anterior, al parecer se debe a disminución en los niveles del factor nuclear "*Kappa B*". Así, las estatinas bloquean la acción de diversas citoquinas, incluyendo el FNT- $\alpha$  sobre las células endoteliales.

Los efectos que ejercen las estatinas sobre el endotelio vascular se vinculan estrechamente con su capacidad para regular a la alza la actividad de la óxido-nítrico sintetaza y aumentar la producción de óxido nítrico.<sup>2, 9 18, 22</sup>

Desde el punto de vista fisiológico, la óxido nítrico sintetaza endotelial se activa por la proteincinasa para producir óxido nítrico que controla la actividad vasomotora. Se considera que la sepsis causa disminución en la función de la óxido nítrico sintetaza endotelial y genera mayor expresión de la óxido nítrico sintetaza inducible, con lo que contribuye al desarrollo de hipotensión arterial, así como a la resistencia de agentes vasopresores.<sup>2, 9 18, 22</sup>

Las estatinas incrementan la actividad de la óxido nítrico sintetaza endotelial al inducir su fosforilación mediante proteincinasa, con lo que regula su expresión a la alza. Esta acción representa un efecto anti-inflamatorio local a nivel de la célula endotelial, en virtud que el óxido nítrico previene la quimiotaxis de leucocitos y reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial con la subsecuente atenuación de la migración leucocitaria.<sup>2, 9 18, 22</sup>

La activación de la proteincinasa mediante el efecto de las estatinas se considera sumamente importante, en virtud que conduce a disminución en la apoptosis de las células endoteliales.

En algunos estudios se indica que las estatinas incrementan la cantidad de células progenitoras endoteliales circulantes. De hecho, se refiere que estos agentes inducen angiogénesis al promover la proliferación, migración y supervivencia de dichas células. <sup>2, 9 18, 22</sup>

## ● ESTUDIOS CLINICOS

En un estudio de tipo observacional, Almong *et al* <sup>23</sup> evaluaron una cohorte conformada por 361 pacientes que de manera consecutiva fueron hospitalizados con diagnóstico de infección bacteriana aguda. De estos pacientes, 19% desarrollaron sepsis grave, correspondiendo a los pacientes que refirieron no utilizar estatinas antes de su ingreso hospitalario, en comparación con 2.4% de pacientes que fueron hospitalizados y utilizaban estatinas de manera previa a su ingreso.

En otro estudio, Hackam *et al* <sup>24</sup> evaluaron 34,584 pacientes con enfermedad cardiovascular y que se encontraban en tratamiento con estatinas, contrastando sus resultados con 34,584 pacientes también con enfermedad cardiovascular pero sin tratamiento con estatinas. Del total de pacientes que se encontraban en tratamiento mediante estatinas, se documentó entre 19% - 25% menor incidencia de sepsis, sepsis grave o choque séptico, evidenciando una Razón de Riesgo (HR) con un intervalo de confianza 95% (IC95%) de 0.81 (0.72 – 0.91), 0.83 (0.70 – 0.97), y 0.75 (0.61 – 0.93), respectivamente.

Donnino *et al* <sup>25</sup> efectuaron un estudio de tipo observacional en el que evaluaron prospectivamente 2,036 pacientes que requirieron ingresar a un Servicio de Urgencias por

probable diagnóstico de proceso infeccioso. Los autores reportaron 412 pacientes que recibían tratamiento con estatinas en los que se registró una mortalidad de 1.9% (IC95% = 0.6–3.3), en comparación con el resto de pacientes sin tratamiento mediante estatinas que tuvieron una mortalidad de 4.4% (IC95% = 3.4–5.4). Además, Donnino *et al* efectuaron un análisis de regresión logística con objeto de controlar el posible efecto sobre los resultados que se genera por la gravedad de la enfermedad y presencia de comorbilidades, reportando una Razón de Predominio (OR) con un IC95% respecto la mortalidad de los pacientes en tratamiento mediante administración de estatinas de 0.44 (0.20–0.94,  $p = 0.03$ ).

Janda *et al*<sup>26</sup> publicaron un estudio de meta-análisis en el que resumieron la información sobre los resultados de la administración de estatinas respecto la mortalidad de pacientes con infección y/o sepsis, y reportaron un efecto benéfico. El análisis incluyó 20 estudios, y refirieron que en 15 de estos, se demostró disminución en la mortalidad de pacientes a los que se administró tratamiento con estatinas, evidenciando un valor OR ajustado (OR)= 0.06-0.75; además, los autores señalaron que cuatro estudios demostraron tendencia en favor del tratamiento con estatinas, pero sin alcanzar significancia desde el punto de vista estadístico. Únicamente, indicaron que un estudio reportó mayor mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento mediante estatinas.

En un reciente estudio de tipo prospectivo, Yende *et al*<sup>27</sup> comunicaron no encontrar resultados evidentes del efecto benéfico por administración de estatinas. En su estudio incluyeron un total de 1,895 pacientes hospitalizados con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). De manera inicial, procedieron a comparar los pacientes que se encontraban en tratamiento mediante estatinas, con pacientes sin dicho

tratamiento. En sus resultados, no encontraron diferencia respecto el riesgo para desarrollar sepsis grave entre ambos grupos de pacientes (30.8% vs 30.7%,  $p = 0.98$ ). En su comunicación, enfatizaron que los pacientes en tratamiento mediante estatinas, pero a los que se les continuó al momento de ingresar al hospital, tuvieron casi el doble de mortalidad, en relación con los pacientes en los que se continuo con dicho tratamiento (15.5% vs 7.9%,  $p = 0.04$ ).

En otro estudio reciente Patel *et al*<sup>28</sup> evaluaron de manera prospectiva un total de 100 pacientes para determinar el efecto por la administración de atorvastatina sobre la frecuencia en la progresión de sepsis a sepsis grave. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos. El grupo I se conformó con 49 pacientes que recibieron atorvastatina a dosis de 40 mg/día y, el grupo II incluyó 51 pacientes que fueron manejados con placebo. Los pacientes del grupo que recibió atorvastatina tuvieron menor frecuencia en la conversión de sepsis a sepsis grave, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (4% vs 24%,  $p = 0.007$ ). Por otra parte, Patel *et al* indicaron no demostrar diferencias significativas respecto la duración en la estancia intrahospitalaria, cantidad de pacientes que requirieron ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos, cantidad de pacientes que requirieron readmisión y, sobre la mortalidad. En los pacientes que recibieron tratamiento mediante atorvastatina, a partir el cuarto día de tratamiento se demostró disminución significativa en la concentración plasmática de colesterol ( $p < 0.001$ ), así como en la proporción albúmina-creatinina ( $p = 0.049$ ). En ningún paciente ocurrieron eventos adversos. Los autores concluyeron que la administración de atorvastatina en pacientes con sepsis previene la progresión hacia sepsis grave.

Con objeto de investigar la asociación entre la administración de tratamiento con estatinas en pacientes críticamente enfermos y la mortalidad, Al Harbi *et al*<sup>29</sup> evaluaron 763 pacientes de manera prospectiva, de los que 107 recibieron tratamiento mediante estatinas. Los autores realizaron un análisis multivariado encontrando que el tratamiento con estatinas se asoció con menor mortalidad hospitalaria (por cualquier causa) indicando un OR ajustado (ORa)= 0.60 (IC95% = 0.36–0.99). La asociación entre el tratamiento con estatinas y la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos no demostró significancia estadística (ORa = 0.84, IC95% = 0.47–1.51). Adicionalmente, el resultado de un análisis estratificado evidenció que la dosis de estatina correspondiente  $\geq 40$  mg se asoció con disminución significativa en la mortalidad ORa = 0.53, IC95% = 0.28–1.00). Además, Al Harbi *et al* señalaron que el tratamiento mediante estatinas se asoció significativamente con menor mortalidad hospitalaria en pacientes > 58 años (ORa = 0.58, IC95% = 0.35–0.97), pacientes con puntuación APACHE II > 22 (ORa = 0.54, IC95% = 0.31–0.96), pacientes diabéticos (ORa = 0.52, IC95% = 0.30 – 0.90), pacientes en tratamiento con vasopresores (ORa = 0.53, IC95% = 0.29 – 0.97), pacientes con creatinina  $\leq 100$   $\mu\text{mol/L}$  (ORa = 0.14, IC95% = 0.04 – 0.51), con sepsis grave (ORa = 0.22, IC95% 0.07 – 0.66) y pacientes con puntuación en la Escala de Glasgow  $\leq 9$  (ORa = 0.34, IC95% = 0.17 – 0.71).

Por otra parte, realizaron otro análisis estratificado según el tipo de estatina y reportaron asociación significativa respecto menor mortalidad con la administración de simvastatina (ORa = 0.37, IC95%= 0.17 – 0.81), pero no con atorvastatina. Los autores refirieron que no evidenciaron asociaciones significativas entre el tratamiento con estatinas y desarrollo de sepsis, sepsis grave, choque séptico, duración de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, duración de estancia hospitalaria y duración de la ventilación mecánica.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los importantes avances en novedosas estrategias terapéuticas como en la amplitud y alcance respecto los conocimientos fisiopatológicos de la sepsis, esta entidad continúa ocasionando gran cantidad de defunciones a nivel mundial y representa la décimo primer causa de mortalidad.<sup>2,9</sup>

Las estatinas o agentes inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A reductasa son medicamentos ampliamente utilizados por su efecto hipolipemiente y, recomendados como elementos importantes dentro de las intervenciones primarias y secundarias que comprenden la reducción en los factores considerados como de riesgo para desarrollar de enfermedad cardiovascular<sup>2, 4</sup>

En el transcurso de los últimos años, se ha demostrado que las estatinas ejercen también diversos efectos inmunomoduladores, anti-inflamatorios, anti-trombóticos y anti-oxidantes, a los que se identifican como “*efectos pleiotrópicos*”. Se refiere que estos efectos son independientes a su acción hipolipemiente y, al parecer, se encuentran mediados por la disrupción en la síntesis de ciertos derivados “isoprenoides” del ácido mevalónico con la subsecuente geranilación de proteínas de membrana.<sup>2, 4, 16, 22</sup>

Los efectos pleiotrópicos han generado interés para considerar a las estatinas como agentes farmacológicos con acciones potencialmente benéficas para el tratamiento de numerosos padecimientos, incluyendo su administración en pacientes con infecciones graves y sepsis.<sup>12, 30</sup>

La bacteremia constituye un determinante fisiopatológico complejo y fundamental en el desarrollo de la sepsis; se le considera como un proceso de inflamación intravascular grave que posibilita la extensión de una respuesta fisiopatológica normal ante la infección, para transformarse en una respuesta excesiva que incluso abarca tejidos normales.<sup>11</sup>

Los mecanismos que participan para que los inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A reductasa reduzcan la magnitud del proceso inflamatorio asociado con la sepsis, aún no se encuentran completamente dilucidados.<sup>29, 31</sup>

Al respecto, se postula que los efectos benéficos por el uso de estatinas durante la sepsis pudieran verificarse a través de algunas acciones que ejercen sobre la señalización celular, junto con modificaciones subsecuentes a nivel transcripcional, inducción de la heme oxigenasa, modificación directa sobre la interacción entre leucocitos y células endoteliales, así como también a través de generar menor expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II.<sup>4, 9, 22, 25</sup>

En diversos estudios se ha investigado el efecto de las estatinas en pacientes con infecciones graves y sepsis. Entre los que se refieren como de mayor relevancia en la literatura especializada, se encuentra el publicado por Yende *et al*<sup>27</sup>. Estos autores demostraron la existencia de un efecto benéfico y significativo por la administración de estatinas en pacientes con sepsis y/o infección, en comparación con pacientes a los que no se administraron estatinas y conformaron un grupo control.

De manera reciente, en un ensayo clínico elaborado por Kruger *et al*<sup>32</sup> se evaluaron 150 pacientes con objeto de comparar la administración de atorvastatina (20 mg/día) con un grupo placebo. Los autores reportaron que no hubo evidencia de algún efecto benéfico

sobre la progresión de la sepsis, así como tampoco sobre los parámetros de inflamación que fueran proporcionados por el tratamiento con estatinas.

Por otra parte, Patel *et al*<sup>28</sup> evaluaron de manera prospectiva un total de 100 pacientes para determinar el efecto por la administración de atorvastatina sobre la frecuencia en la progresión de sepsis a sepsis grave. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos. El grupo I con 49 pacientes que recibieron atorvastatina a dosis de 40 mg/día y, el grupo II con 51 pacientes manejados con placebo. En los pacientes del grupo que recibió atorvastatina se demostró menor frecuencia en la conversión de sepsis a sepsis grave, en comparación de los pacientes que fueron manejados con placebo (4% vs 24%,  $p = 0.007$ ).

En otra investigación reciente, Leung *et al*<sup>33</sup> publicaron los resultados de un estudio retrospectivo sobre el efecto benéfico de las estatinas y la frecuencia de mortalidad a 90 días en 2,139 pacientes adultos hospitalizados que cursaban con bacteremia.

En sus resultados reportaron que la administración de estatinas no mostró asociación significativa con la cantidad de pacientes que requirieron ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos, la duración en la estancia intrahospitalaria, duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y la necesidad de implementar apoyo ventilatorio mecánico. Además, evaluaron de manera particular a los pacientes con diagnóstico de sepsis (78%) y, señalaron no encontrar efecto significativo por la administración de estatinas respecto la frecuencia de mortalidad.

Diversos autores señalan que la evidencia en contra de las estatinas que proporcionaron los resultados del estudio publicado por Leung *et al*, generó un impacto en la literatura internacional, al recordar que aún falta por realizar numerosos ensayos clínicos hasta que se cuente con la respuesta respecto el efecto benéfico de la administración de estatinas en pacientes con sepsis.

Por lo anterior, se planteó el siguiente problema de investigación:

*¿Existirá asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día sobre la frecuencia en la progresión de sepsis a sepsis grave?*

## JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una entidad clínica frecuente, su atención hospitalaria es costosa. Representa uno de los principales motivos de ingreso a las unidades de cuidados intensivos.<sup>4, 9, 11</sup>

A pesar de los importantes avances en el conocimiento fisiopatológico de la sepsis y el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas, se estima que causa aproximadamente 500,000 defunciones por año; o bien, 1,400 defunciones por día y, a la fecha no se dispone de información que permita vislumbrar la posibilidad que esta tendencia pueda revertirse en corto plazo.<sup>9, 12</sup>

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM proporcionamos atención médica óptima en los pacientes con sepsis, que se sustenta tanto en los más recientes lineamientos establecidos como en protocolos recomendados internacionalmente para su manejo.

A nivel mundial, se refiere que mediante la atención médica que se brinda a los pacientes con sepsis y fundamentada en dichos lineamientos, se ha logrado reducir su mortalidad asociada hasta en 25%. Por tanto, es un hecho que en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM, esta práctica se traduce en estándares de calidad en la atención que posibilitan a este centro hospitalario proporcionar a nuestros pacientes un seguimiento clínico estrecho junto con un abordaje terapéutico dinámico.<sup>34</sup>

De manera reciente, dentro del abordaje terapéutico de vanguardia, se están empleando las estatinas con el objeto de intentar disminuir la progresión de un estado de sepsis hacia un proceso séptico de gravedad con falla orgánica múltiple, que conlleva elevado riesgo de mortalidad. Los resultados que mediante la realización del presente estudio, serán de utilidad para dar mayor solidez a la administración de estatinas como parte del abordaje terapéutico en estos pacientes. <sup>16, 22, 26, 29</sup>

Está demostrado que la sepsis constituye un síndrome inflamatorio sumamente complejo, donde se encuentra implicada la participación de múltiples vías tanto de tipo celular como humoral. Por lo anterior, se refiere que cualquier intervención terapéutica específica comprendiendo solamente una de estas vías, puede representar un motivo por el que no se interrumpa la evolución del proceso inflamatorio. <sup>4, 22, 29</sup>

Evaluar una estrategia terapéutica sobre la sepsis mediante la administración de estatinas, que tienen efectos pleiotrópicos demostrados, proporciona una justificación para realizar el presente estudio, con el objeto de brindar a nuestros pacientes un tratamiento que incida sobre diferentes aspectos fisiopatológicos de esta entidad clínica e impacte benéficamente en su evolución clínica.

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM se considera que al demostrar la utilidad de las estatinas para disminuir la progresión de sepsis hacia sepsis grave, justifica adicionalmente la realización de este trabajo, en virtud que el efecto benéfico de las estatinas se reflejaría en mayor sobrevida de nuestros pacientes críticamente enfermos. Asimismo, se reduciría la duración de la estancia en la

Unidad de Cuidados Intensivos y, finalmente impactaría disminuyendo el costo global que se invierte en su atención hospitalaria. <sup>36, 37</sup>

Cabe señalar que la realización de este trabajo resultó factible. Además, en caso de continuar utilizando la administración de estatinas, su costo se amortizaría con los gastos derivados de que nuestros pacientes evolucionen favorablemente con menor tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, así como también en los recursos de alta especialidad que se requieren para el manejo óptimo de los pacientes con sepsis.

En numerosos estudios está ampliamente demostrada la seguridad que tiene la utilización de estos agentes, con efectos secundarios que ocurren excepcionalmente y no impactan sobre el estado de salud de los pacientes ya que siempre se les brinda una vigilancia clínica estrecha. <sup>37, 38</sup>

## HIPÓTESIS

### **Hipótesis Nula**

La administración de Atorvastatina a dosis de 40 mg/día no previene la progresión de infecciones graves a sepsis y sepsis grave con falla orgánica múltiple.

### **Hipótesis Alterna**

La administración de Atorvastatina 40 mg/día modula aspectos fisiopatológicos del proceso inflamatorio y reduce significativamente la frecuencia de progresión de infecciones graves a sepsis y sepsis grave con falla orgánica múltiple.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### Objetivo General

- Determinar si existe asociación entre la implementación de tratamiento mediante Atorvastatina a dosis de 40 mg/día con la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis hacia sepsis grave en los pacientes que se atienden en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM.

### Objetivos Específicos

- Comparar las características generales de los pacientes con infecciones graves y sepsis que reciben tratamiento con Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y las de pacientes con infecciones graves y sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.
- Comparar los resultados en las pruebas bioquímicas de los pacientes con infecciones graves y sepsis que reciben tratamiento con Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y los resultados en las pruebas bioquímicas de pacientes con infecciones graves y sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.
- Comparar la puntuación del Sistema de Evaluación APACHE II en los pacientes con infecciones graves y sepsis que reciben Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y la de pacientes con infecciones graves y sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.

- Describir los sitios de infección en pacientes con infecciones graves y sepsis que reciben Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y los de pacientes con infecciones graves y sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.
  
- Comparar la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis hacia sepsis grave en pacientes que reciben Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y la de pacientes con sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.
  
- Comparar el tiempo de estancia hospitalaria de pacientes con infecciones graves y sepsis que reciben Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y el tiempo de estancia hospitalaria de pacientes con infecciones graves y sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.
  
- Comparar la frecuencia de mortalidad en pacientes con infecciones graves y sepsis que reciben tratamiento con Atorvastatina a dosis de 40 mg/día y la de pacientes con infecciones graves y sepsis sin tratamiento con Atorvastatina.

## MATERIAL Y MÉTODO

### **Universo del estudio**

Pacientes adultos que se atienden en el Servicio de Medicina Interna y en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM del 30 de julio al 30 de octubre de 2013.

### **Límite de espacio**

Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM.

### **Tipo de estudio**

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Experimental
- Comparativo
- Longitudinal
- Prospectivo

### **Límite de tiempo**

A partir del 1 de marzo al 30 de noviembre de 2013 comprendiendo el lapso entre la selección del tema de investigación hasta la presentación de resultados.

## **Grupo de estudio**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes críticamente enfermos.
- Que ingresaron al Servicio de Medicina Interna entre el 30 de julio al 30 de septiembre de 2013.
- Pacientes con diagnóstico de infección grave o sepsis.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con evidencia de sepsis grave.
- Pacientes que se encontraran embarazadas.
- Pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica.
- Evidencia de miopatía, rabdomiolisis o enfermedad terminal.
- Que recibieron tratamiento con estatinas dos semanas previas a su ingreso.
- Administración de macrólidos, imidazoles o cualquier tratamiento hipolipemiante.
- Pacientes que tuvieran incapacidad para deglutir.
- Pacientes inmunocomprometidos.
- Pacientes con diagnóstico de cualquier enfermedad tipo autoinmune.
- Pacientes en tratamiento crónico con corticosteroides o en quienes se haya prescrito corticosteroides una semana antes de su ingreso.
- Pacientes en tratamiento con quimioterapia citotóxica.
- Pacientes con patología hematológica conocida (leucemia-linfoma).

## Criterios de eliminación

- No aplica.

## Muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la información disponible <sup>23</sup> y se estimó encontrar una disminución de 30% en la progresión de sepsis hacia sepsis grave con la administración de estatinas (55% a 25% de cambio). Mediante la aplicación para calcular el tamaño de muestra del programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, E.E.U.U., y considerando alcanzar un poder de 80% con un nivel de significancia del 5% se obtuvo una estimación de 40 pacientes.

## Definiciones Operacionales del Estudio

***Infeción.-*** Fenómeno que se caracteriza por una respuesta de tipo inflamatoria ante la presencia de micro-organismos en un tejido que normalmente es estéril.

***Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).-*** Constituye una respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos, tanto infecciosos como no infecciosos (ej. quemaduras, traumatismos, pancreatitis), y que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C.

Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg.

Leucocitos totales mayor de 12,000 o por debajo de 4,000/μl, o más del 10% de bandas.

**Sepsis.-** SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

**Sepsis grave.-** Corresponde a la sepsis que se asocia con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial.

**Choque séptico.-** Hipotensión arterial definida como tensión arterial sistólica [TAS] menor de 90 mmHg o una caída de la TAS  $\geq$  40 mmHg inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña con alteraciones en la perfusión tisular incluyendo acidosis metabólica, oliguria o alteraciones en el estado mental.

**Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).-** Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se presenta en pacientes críticamente enfermos y que requiere diversas intervenciones médicas para mantenimiento de la homeostasis.

**APACHE II.-** Escala que cuantifica la gravedad del paciente de manera independiente al diagnóstico. De acuerdo con la puntuación obtenida, resulta factible predecir la evolución clínica de los pacientes. Determina el grado de afectación fisiológica a través de un índice que se obtiene al sumar 33 parámetros clínicos y biológicos. Cada parámetro se valora mediante una escala que oscila entre 0 - 4, según el grado con el que se desvía de valores considerados como normales (Anexo IV).<sup>39</sup>

### Operacionalización de Variables

| Variable                   | Definición conceptual   | Definición operacional                                     | Tipo de variable       | Escala de medición |
|----------------------------|---|--|------------------------|--------------------|
| Edad                       | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio | Años cumplidos   | Cuantitativa continua  | Razón              |
| Género                     | Concepto que distingue entre hombre y mujer   | Masculino<br>Femenino                                      | Cualitativa dicotómica | Nominal            |
| Tensión arterial sistémica | Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias  | Hipertensión<br>Hipotensión<br>en mmHg                     | Cuantitativa continua  | Razón              |
| Presión arterial media     | Presión sanguínea promedio en un individuo durante un ciclo cardíaco<br><br>= PAD +<br>1/3 (PAS/PAD)    | Disminuida<br>≤ 70<br><br>Normal<br>70 -110<br><br>en mmHg | Cuantitativa continua  | Razón              |

| Variable                              | Definición conceptual  | Definición operacional  | Tipo de variable      | Escala de medición |
|---------------------------------------|--|---|-----------------------|--------------------|
| PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>   | Índice que cuantifica el grado de hipoxemia  | Normal<br>> 200   | Cuantitativa continua | Razón              |
| Creatinina                            | Molécula derivada del metabolismo muscular. Proviene de la creatina, importante para la producción de energía muscular | Disminuida<br>≤ 0.5<br><br>Normal<br>0.6-1.4<br><br>Elevada<br>≥ 1.5<br><br>en mg/dL                                    | Cuantitativa continua | Razón              |
| INR<br>International normalized ratio | Determina la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación            | Normal<br>0.8 y 1.2<br><br>Elevado<br>≥ 1.3<br><br>en %   | Cuantitativa continua | Razón              |
| Plaquetas                             | Fragmentos citoplasmáticos derivados de los megacariocitos. Fundamentales en la hemostasia                             | Plaquetopenia<br>< 150<br><br>Normal<br>150 – 350<br><br>Trombocitosis<br>> 350<br><br>10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> | Cuantitativa continua | Razón              |

| Variable                   | Definición conceptual   | Definición operacional  | Tipo de variable      | Escala de medición |
|----------------------------|---|---|-----------------------|--------------------|
| Bilirrubina                | Pigmento amarillo naranja que resulta por degradación de la hemoglobina. Se forma cuando el eritrocito alcanza su vida media (100 - 120 días). Su membrana celular se rompe y la hemoglobina liberada es fagocitada por macrófagos tisulares. | Hiperbilirrubinemia > 1.9 mg/dL<br><br>Normal 0.3 a 1.9 mg/dL   | Cuantitativa continua | Razón              |
| Infección                  | Diagnóstico de infección durante estancia hospitalaria  | 1.- Si<br>2.- No  | Cualitativa           | Nominal dicotómica |
| Sitio de infección         | Lugar inicial de infección responsable del SIRS   | 1-Sistema Nervioso<br>2.- Corazón<br>3.- Pulmón<br>4.-Gastro-intestinal<br>5.- Urinario<br>6.- Piel y Tejidos Blandos | Cualitativa           | Nominal            |
| Estancia intrahospitalaria | Número de días que el paciente permaneció hospitalizado después de ser egresado de UCI  | Número de días  | Cuantitativa discreta | Razón              |
| Egreso ≤ 28 días           | Motivo de alta del centro hospitalaria  | 1.- Mejoría<br>2.- Defunción  | Cualitativa           | Nominal dicotómica |

## **Aspectos Éticos**

En el presente estudio se mantuvo observancia al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. De acuerdo con los Artículos 14 a 22, se consideró una Investigación con Riesgo Mínimo en virtud de que se utilizan medicamentos que cuentan con la autorización de la Secretaría de Salud para su comercialización y, además se respetaran las indicaciones, vía de administración y dosis establecidas. Por lo que se requirió de consentimiento informado por escrito del paciente o representante legal (Anexo III). Adicionalmente, se mantuvo la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico. Numeral 5.6.

Por otra parte, se mantuvo observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

“Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA” en los numerales 31 a 35 (Anexo II).

## **Procedimiento**

Una vez aprobado el protocolo y registrado ante la Unidad de Educación e Investigación Médica del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM, se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de infección grave o sepsis de acuerdo con los criterios de selección, que se atendieron en el Servicio de Medicina Interna y en la Unidad de Terapia Intensiva durante el período del estudio.

A su ingreso y posterior a estabilización del paciente se realizó historia clínica y nota de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva. Al término de esta nota se realizó valoración mediante sistema APACHE II. Durante la estancia hospitalaria se registraron diariamente los parámetros para evaluar la progresión de infección grave y sepsis a sepsis grave. La información correspondiente se asentó en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos se elaboró un informe por escrito en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedió a la redacción del informe técnico definitivo.

## **Plan de Análisis**

La información recolectada se analizó mediante estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones,

media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil cuando fue apropiado. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

Las pruebas de contraste estadístico se realizaron con *t* de Student en caso de variables cuantitativas y, en caso de variables nominales se utilizó prueba de Chi <sup>2</sup> y prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

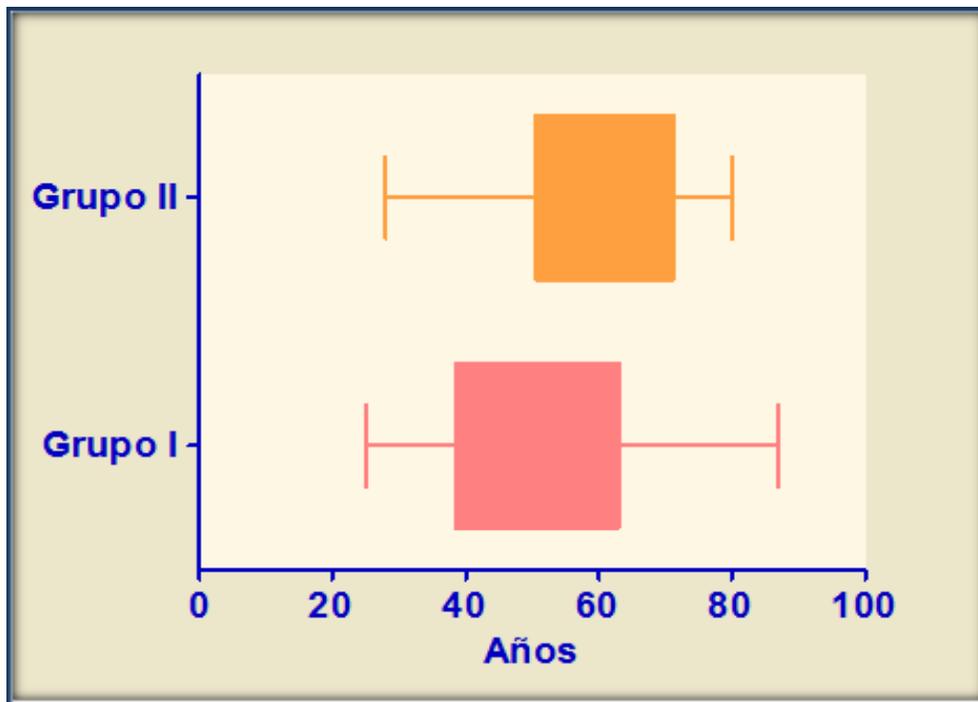
### Generales

Se incluyeron 40 pacientes asignados en dos grupos: El Grupo I (Grupo Atorvastatina) comprendió 22 pacientes con edades que oscilaron entre 25-87 años y con edad promedio ( $\pm s$ ) de  $52.27 \pm 17.33$  años. El Grupo II (Grupo sin Atorvastatina) se conformó por 18 pacientes con un rango de edad entre 28-80 años y con edad promedio ( $\pm s$ ) de  $59.17 \pm 14.32$  años. La gráfica 1 muestra la comparación de la edad entre ambos grupos evidenciando que no existió diferencia significativa desde el punto de vista estadístico.

Gráfica 1

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

**Edad de los pacientes en ambos grupos**



t Student = 1.351, p= 0.18

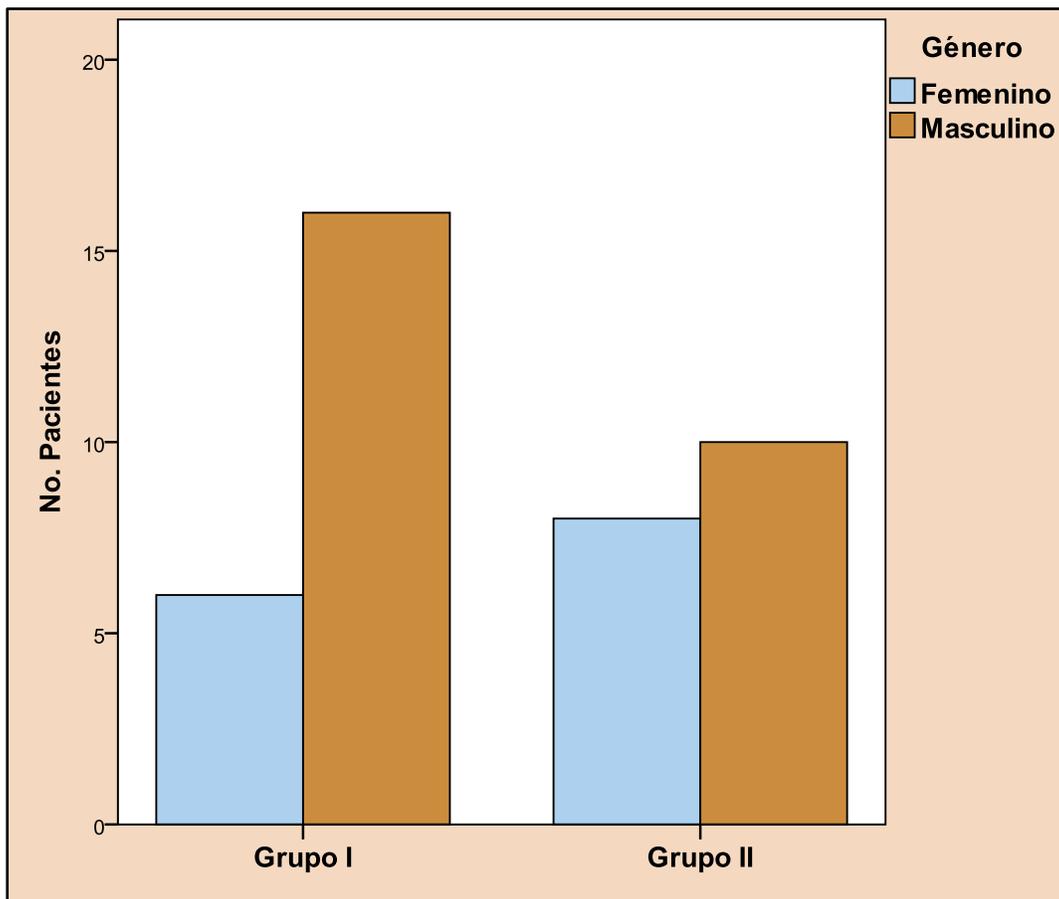
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

La gráfica 2 muestra que la proporción de pacientes del género masculino y femenino fue semejante entre ambos grupos. En el Grupo Atorvastatina (Grupo I) se encontraron 16 pacientes del género masculino (72.7%) y 6 del femenino (27.3%). El Grupo sin Atorvastatina (Grupo II) incluyó 10 pacientes del género masculino (55.5%) y 8 del femenino (44.5%),

**Gráfica 2**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

**Proporción de pacientes según género en ambos grupos**



$\text{Chi}^2 = 1.283, p = 0.25$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

### Sitio de infección

En la tabla I se resumen los sitios de infección que se registraron en ambos grupos. Se encontró predominio en la frecuencia de procesos infecciones a nivel urinario y pulmonar.

**Tabla I**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

| Sitio de infección     | Grupo Atorvastatina (Grupo I) |      | Grupo Sin Atorvastatina (Grupo II) |      |
|------------------------|-------------------------------|------|------------------------------------|------|
|                        | No.                           | %    | No.                                | %    |
| Urinario               | 12                            | 55.5 | 8                                  | 44.6 |
| Pulmonar               | 6                             | 26.5 | 7                                  | 38.8 |
| Gastrointestinal       | 2                             | 9.0  | 3                                  | 16.6 |
| Piel y tejidos blandos | 1                             | 4.5  |                                    |      |
| Sistema Nervioso       | 1                             | 4.5  |                                    |      |

$\chi^2 = 2.704, p= 0.60$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

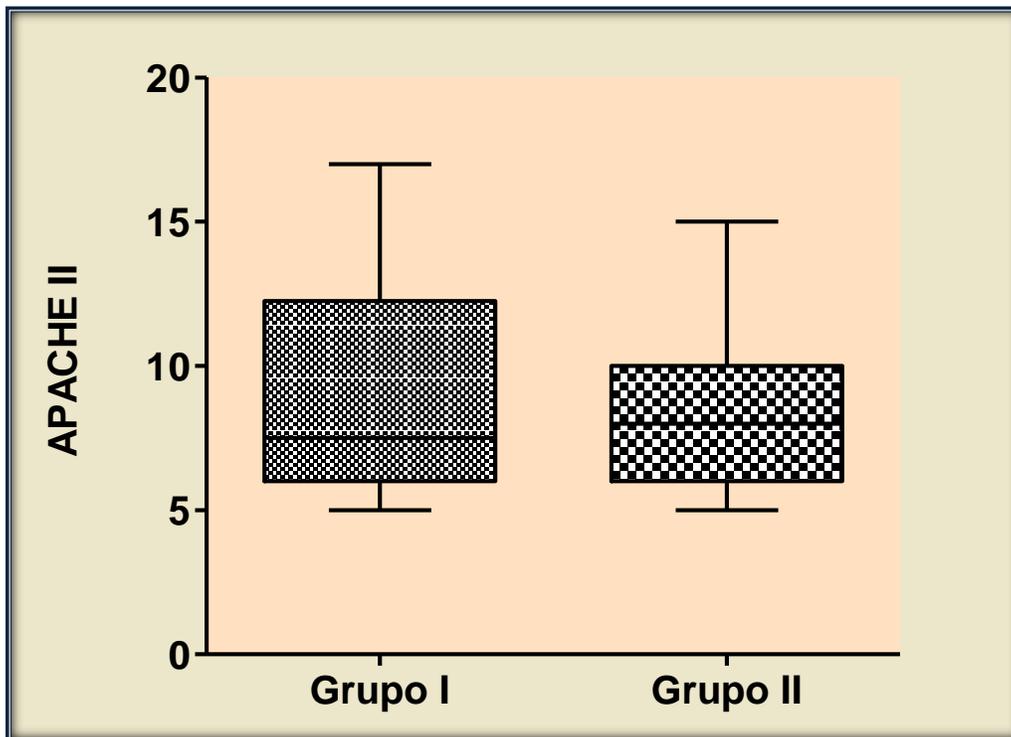
### Sistema de evaluación APACHE II

Los pacientes del Grupo I obtuvieron una puntuación promedio ( $\pm s$ ) en el sistema APACHE II correspondiente a  $8.09 \pm 3.8$  puntos (rango, 5 a 17 puntos). En los pacientes del Grupo II se registró una puntuación promedio ( $\pm s$ ) en la evaluación APACHE II de  $8.44 \pm 2.9$  puntos (rango, 5 a 15 puntos). Al comparar el resultado de la valoración APACHE II entre ambos grupos no se evidenció diferencia significativamente estadística (Véase Gráfica 3).

Gráfica 3

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepanla del ISSEMyM**

Evaluación APACHE II en ambos grupos



t Student = 0.424, p= 0.67

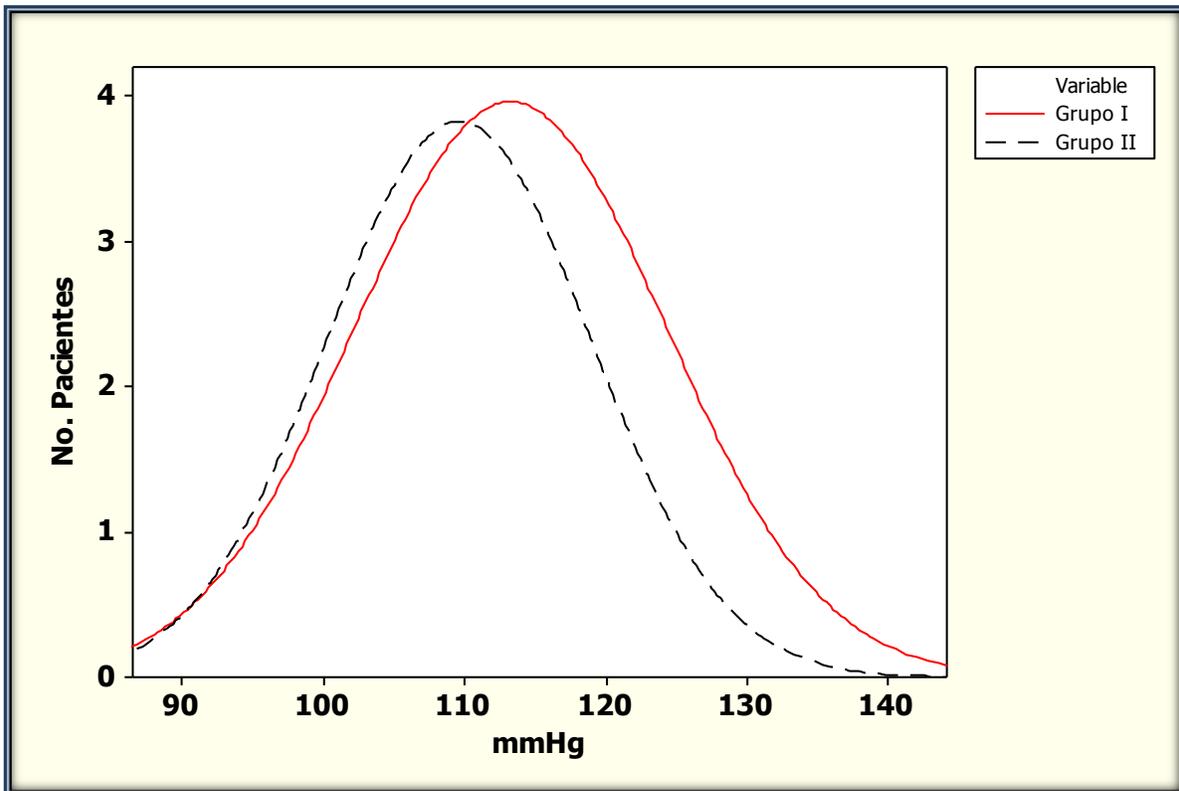
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

En la gráfica 4 se ilustra la comparación entre ambos grupos respecto la tensión arterial sistólica. En los pacientes del Grupo I se registró una cifra promedio ( $\pm$  s) en la tensión arterial sistólica de  $113.3 \pm 11.0$  mmHg (rango, 102-138 mmHg), y los pacientes del Grupo II tuvieron una tensión arterial sistólica promedio ( $\pm$  s) de  $109.6 \pm 9.37$  mmHg (rango, 98.7-132.7 mmHg) sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa.

**Gráfica 4**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalneantla del ISSEMyM**

**Tensión Arterial Sistólica en ambos grupos**



t Student = 1.110, p= 0.27

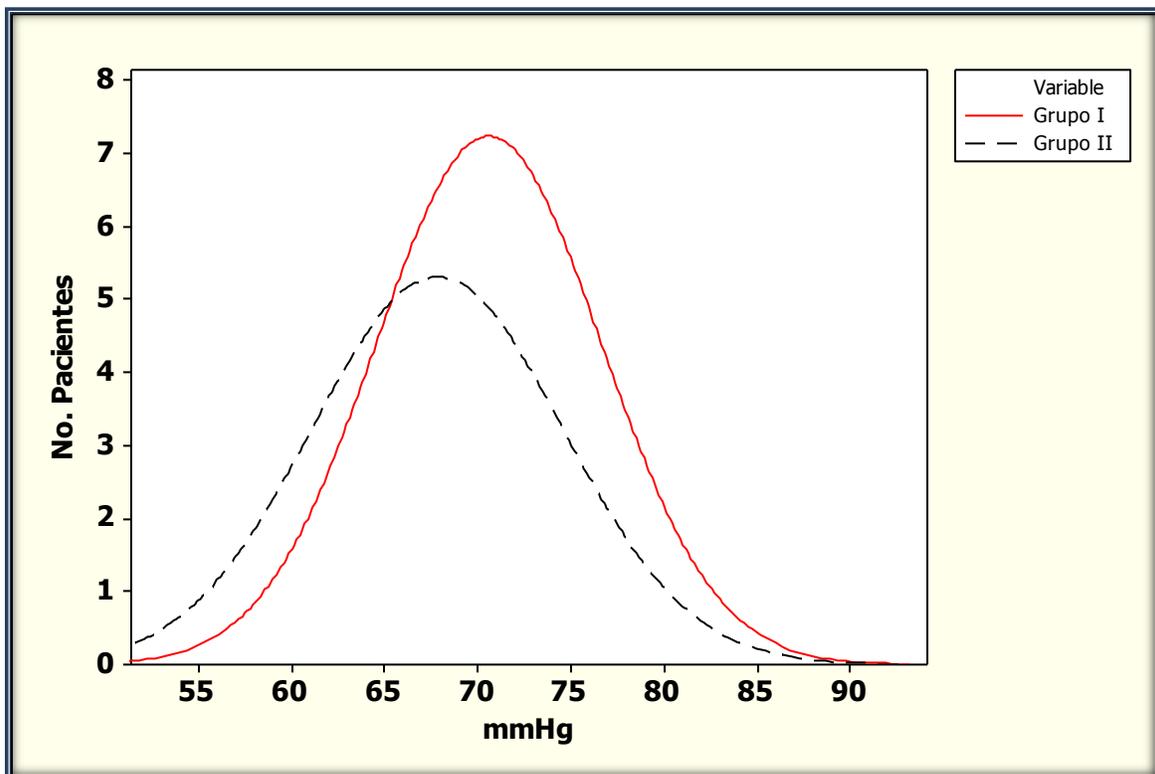
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

Por otra parte, en los pacientes del Grupo I se registró una cifra promedio ( $\pm s$ ) en la tensión arterial diastólica de  $70.62 \pm 6.0$  mmHg (rango, 64-88 mmHg), y los pacientes del Grupo II tuvieron una tensión arterial sistólica promedio ( $\pm s$ ) de  $67.85 \pm 6.7$  mmHg (rango, 58.7-84.0 mmHg) sin diferencia significativa al comparar ambos grupos, tal como se muestra en la gráfica 5.

**Gráfica 5**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

**Tensión Arterial Diastólica en ambos grupos**



t Student = 1.361, p= 0.18

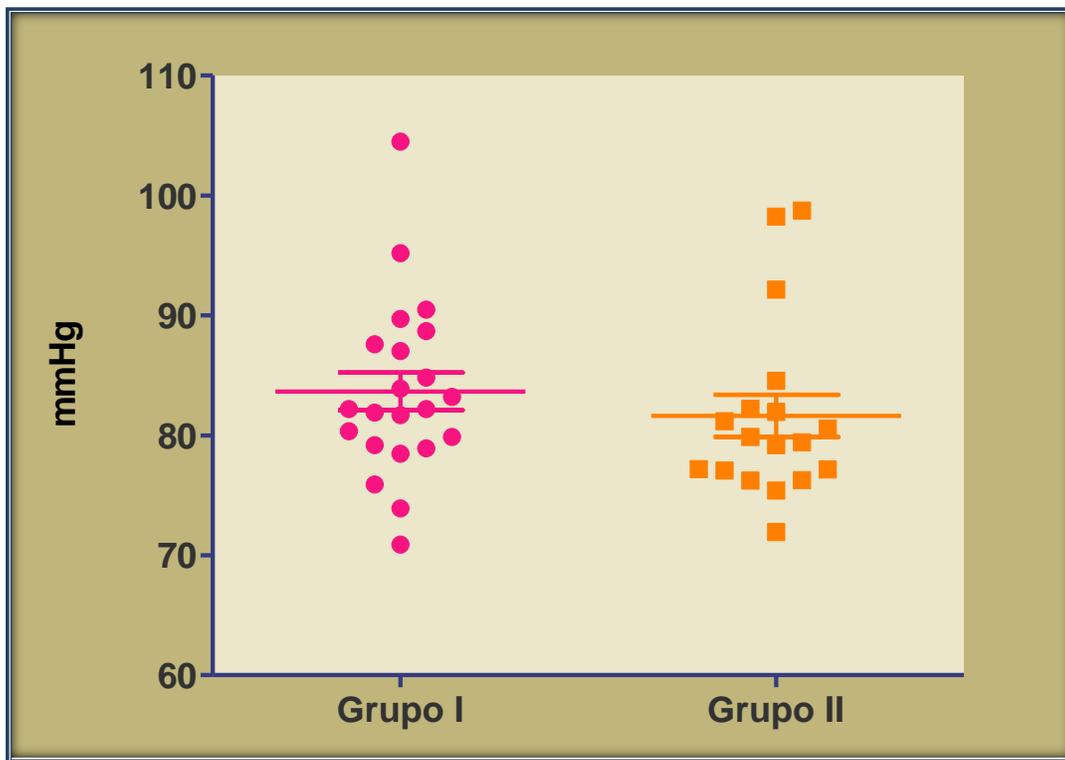
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

En la gráfica 6 se comparan los promedios ( $\pm s$ ) correspondientes a la Presión Arterial Media en ambos grupos. En los pacientes del Grupo I se registró una cifra promedio ( $\pm s$ ) en la Presión Arterial Media de  $83.67 \pm 7.3$  mmHg (rango, 70.8-104.5 mmHg), y los pacientes del Grupo II tuvieron una Presión Arterial Media en promedio ( $\pm s$ ) de  $81.63 \pm 7.4$  mmHg (rango, 71.9-98.7 mmHg), sin mostrar diferencia significativa.

**Gráfica 6**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

**Presión Arterial Media en ambos grupos**



t Student = 1.361, p= 0.18

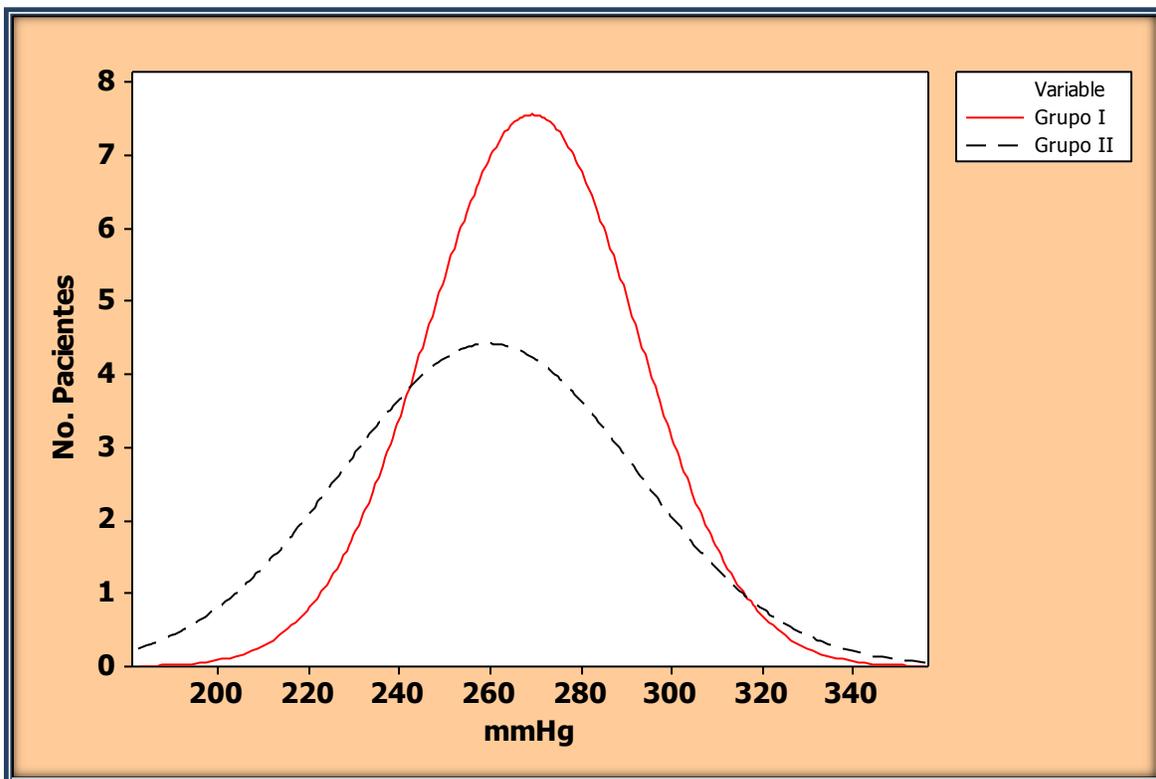
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

La determinación del cociente que resulta de dividir la presión parcial de oxígeno arterial entre la fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) se encontró con valores similares en ambos grupos. En el Grupo I se registró una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  promedio ( $\pm s$ ) de  $269.4 \pm 23.2$  mmHg (rango, 228.4-317.7 mmHg), y en el Grupo II fue de  $259.9 \pm 32.4$  mmHg (rango, 203.4-349.0 mmHg). La comparación entre ambos grupos no evidenció diferencia significativa desde el punto de vista estadístico y se ilustra en la gráfica 7.

**Gráfica 7**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

**Determinación de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  en ambos grupos**



t Student = 1.079, p= 0.2872

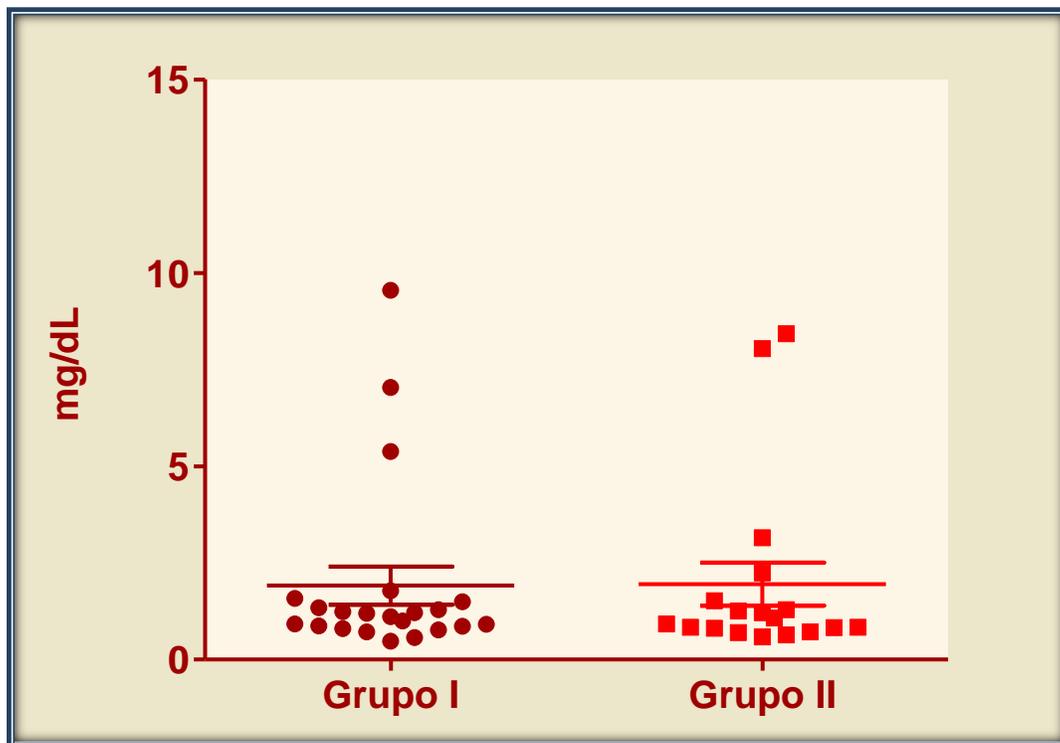
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

En la gráfica 8 se comparan los promedios ( $\pm s$ ) correspondientes a la concentración de creatinina que tuvieron los pacientes en ambos grupos. En los pacientes del Grupo I se registró una concentración promedio de sérica creatinina ( $\pm s$ ) de  $1.91 \pm 2.3$  mg/dL (rango, 0.4-9.5 mg/dL) y los pacientes del Grupo II tuvieron una concentración sérica de creatinina en promedio ( $\pm s$ ) de  $1.95 \pm 2.3$  mg/dL (rango, 71.9-98.7 mmHg) sin evidenciarse diferencia significativa.

**Gráfica 8**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepanitla del ISSEMyM**

**Creatinina Sérica en ambos grupos**



t Student = 0.048, p= 0.96

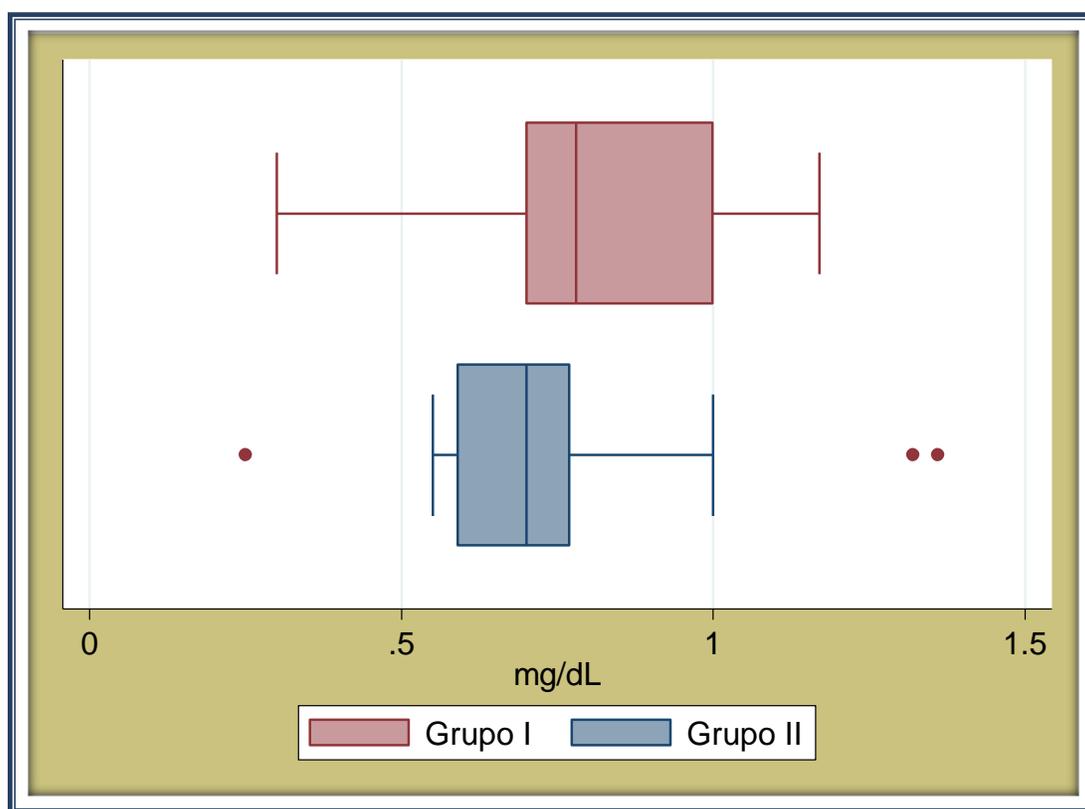
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

En la gráfica 9 se ilustra la comparación entre ambos grupos respecto la concentración de bilirrubina total. En los pacientes del Grupo I se registró una concentración promedio ( $\pm$  s) de bilirrubina total de  $0.81 \pm 0.21$  mg/dL (rango, 0.3-1.1 mg/dL), y los pacientes del Grupo II tuvieron una concentración de bilirrubina total promedio ( $\pm$  s) de  $0.73 \pm 0.27$  mg/dL (rango, 0.2-1.3 mg/dL) sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa.

**Gráfica 9**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalneantla del ISSEMyM**

**Bilirrubina Total en ambos grupos**



t Student = 0.970, p= 0.37

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

En la tabla II se resumen los resultados respecto la determinación de plaquetas y el INR entre ambos grupos.

**Tabla II**

**Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM**

**Determinación de Plaquetas y valor INR**

|                                       | <b>Grupo Atorvastatina<br/>(Grupo I)</b> | <b>Grupo Sin Atorvastatina<br/>(Grupo II)</b> | <b>t</b>     | <b>p</b>    |
|---------------------------------------|--|---|--------------|-------------|
|                                       | <b>Media ± s (rango)</b>                 | <b>Media ± s (rango)</b>                      |              |             |
| <b>Plaquetas<br/>(mm<sup>3</sup>)</b> | <b>273 ± 102.7<br/>(126.3 – 488.11)</b>  | <b>271.9 ± 95.1<br/>(147.6 – 526.9)</b>       | <b>0.034</b> | <b>0.97</b> |
| <b>INR (%)</b>                        | <b>1.18 ± 0.5<br/>(0.6 – 3.7)</b>        | <b>1.15 ± 0.1<br/>(0.9 – 1.5)</b>             | <b>0.223</b> | <b>0.82</b> |

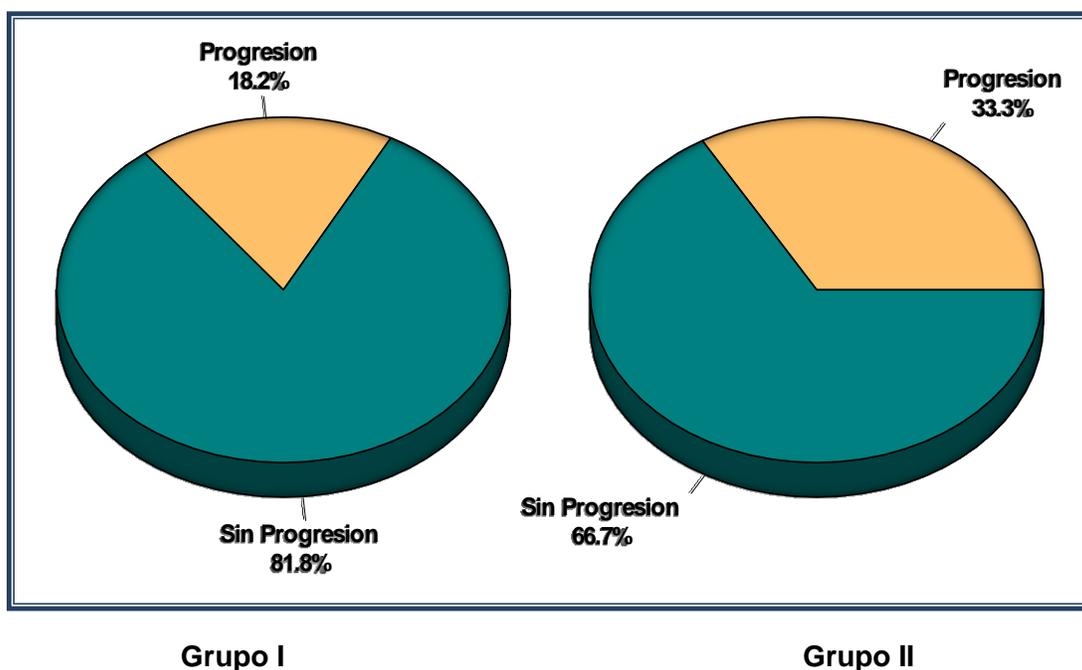
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

De acuerdo con los criterios recomendados por la Campaña para incrementar la Sobrevida en Sepsis <sup>34</sup>, en cuatro pacientes del Grupo Atorvastatina (18.1%) se verificó progresión de sepsis a sepsis grave, principalmente por disfunción a nivel renal. Por otra parte, en el Grupo II (Grupo sin Atorvastatina) progresaron seis pacientes a sepsis grave con disfunción renal y cardiovascular (33.3%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa y se ilustra en la gráfica 10.

Gráfica 10

Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM

Progresión a sepsis grave en ambos grupos



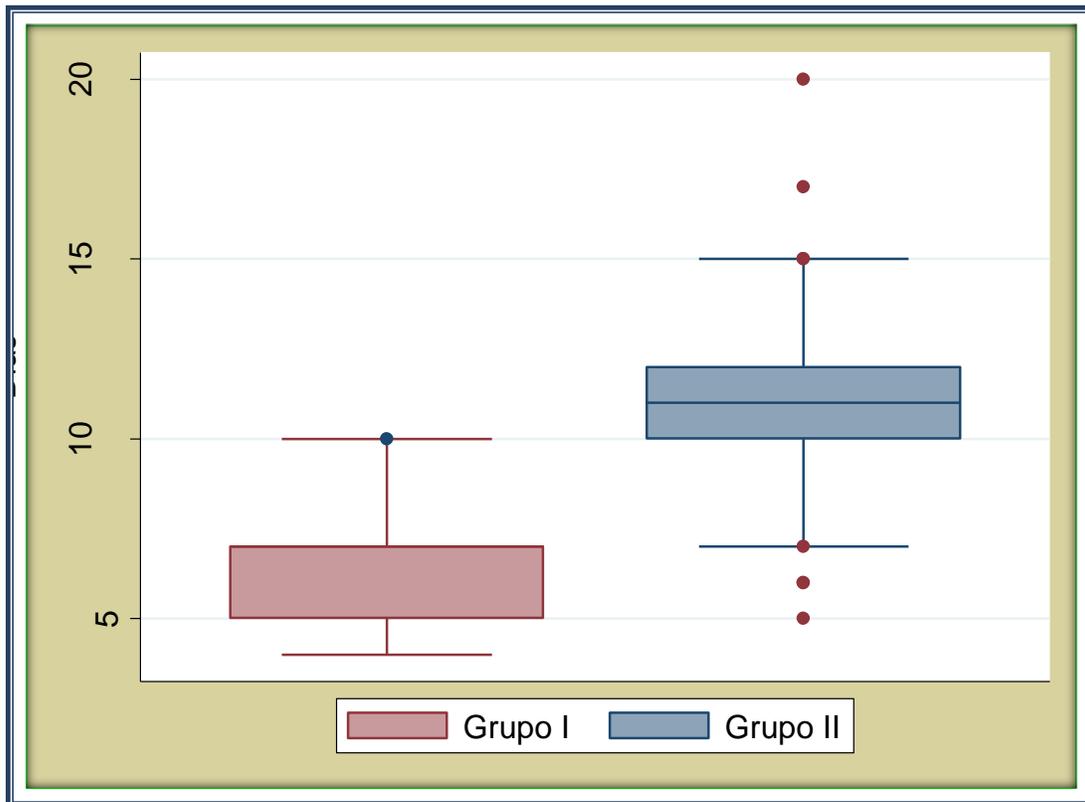
Prueba de Fisher  $p= 0.300$

Se documentó que los pacientes del Grupo I tuvieron significativamente menor duración de estancia hospitalaria ( $6.64 \pm 1.7$  días) en comparación de los pacientes del Grupo II ( $11.06 \pm 3.8$  días), tal como se ilustra en la gráfica 11.

Gráfica 11

Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM

Duración de estancia hospitalaria en ambos grupos



t Student = -4.89, p= 0.04

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

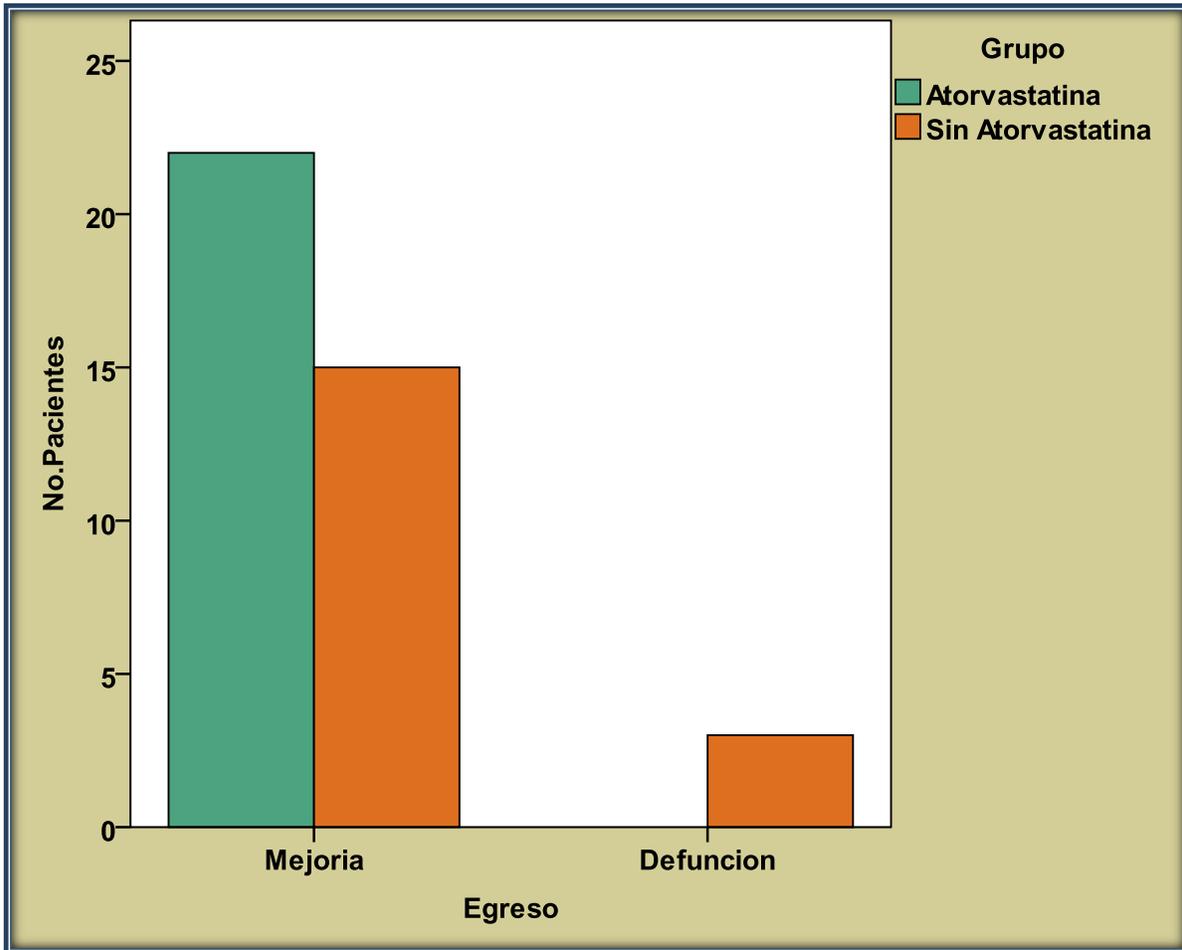
Se registraron tres fallecimientos (16.6%) en los pacientes del Grupo II (Sin Atorvastatina).

En el Grupo I no ocurrieron fallecimientos (Véase Gráfica 12).

Gráfica 12

Asociación entre la administración de Atorvastatina 40 mg/día y la frecuencia en la progresión de infecciones graves y sepsis a sepsis grave en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM

Frecuencia de Mortalidad



$\text{Chi}^2 = 3.964, p= 0.002$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

## DISCUSIÓN

A nivel mundial, la sepsis se considera como un importante problema de Salud Pública. A pesar del sustancial avance en el conocimiento médico y desarrollo tecnológico que se brinda a los pacientes que cursan con sepsis, esta entidad continúa siendo la segunda causa de mortalidad que se registra en las Unidades de Terapia Intensiva (no cardiológicas).<sup>9, 11</sup>

Las estatinas o agentes inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A reductasa, son fármacos que se utilizan extensamente en la práctica médica como agentes hipolipemiantes. Existe evidencia que la administración de estatinas disminuye de manera significativa el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.<sup>2, 3</sup>

De manera paralela en numerosos estudios se ha demostrado que las estatinas ejercen acciones pleiotrópicas. Los efectos pleiotrópicos han generado interés para considerar a las estatinas como agentes farmacológicos con acciones potencialmente benéficas para el tratamiento de numerosos padecimientos, incluyendo su administración en pacientes con infecciones graves y sepsis.<sup>16, 30</sup>

Los mecanismos involucrados para que los inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A reductasa reduzcan la magnitud del proceso inflamatorio que se asocia con el proceso de sepsis, aún no se encuentran completamente dilucidados. Estudios *in vitro* demuestran que las estatinas incrementan la concentración fisiológica del óxido nítrico al aumentar la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial, así como también mediante

regulación a la baja de la óxido nítrico sintetasa inducible, con lo que se revierte la disfunción endotelial que ocurre durante la sepsis.<sup>2, 4, 5</sup>

Por otra parte, se sabe que las estatinas disminuyen la producción de algunas citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), la interleucina-1 (IL-1) y la IL-6, asimismo interfieren con las células responsables de la inmunidad para el reconocimiento de productos microbianos, con lo que disminuye la cascada del proceso inflamatorio. Adicionalmente, estos agentes ejercen acciones de tipo anti-oxidante y tienen propiedades apoptóticas que atenúan la repercusión del proceso séptico.<sup>18</sup>

Es importante señalar, que las estatinas no forman parte del tratamiento estandarizado en pacientes con infecciones graves o pacientes con sepsis; sin embargo, diversos autores recomiendan su administración por sus potenciales acciones benéficas y porque sus efectos adversos se presentan ocasionalmente, indicando que se requiere mayor cantidad de ensayos clínicos para establecer resultados concluyentes.<sup>11</sup>

En el presente estudio se evaluaron 22 pacientes con infecciones graves o sepsis a los que se administró Atorvastatina a dosis de 40 mg/día, y 18 pacientes también con infecciones graves o sepsis pero sin administración de Atorvastatina.

Está bien documentado que en los adultos, la incidencia de la sepsis aumenta con la edad y que los varones tienen 30% más riesgo para desarrollar sepsis que las mujeres.<sup>11, 12</sup>

La edad promedio en nuestros pacientes fue de 60 años y, en ambos grupos predominaron los pacientes del género masculino, concordando con las cifras comunicadas en la literatura especializada. Adicionalmente, los sitios más frecuentes de

infección a nivel urinario, pulmonar y gastrointestinal, se encuentran también de acuerdo con lo reportado en la literatura.<sup>11, 12</sup>

La evaluación inicial mediante el Sistema Apache II fue similar en ambos grupos de pacientes.

Algunos autores reportan que los efectos benéficos de las estatinas se reflejan sobre una frecuencia menor en la progresión de sepsis a sepsis grave. Al respecto, en un estudio reciente elaborado por Patel *et al*<sup>28</sup> se evaluaron de manera prospectiva 100 pacientes para determinar el efecto por administración de Atorvastatina sobre la frecuencia en la progresión de sepsis a sepsis grave. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en dos grupos. El grupo I con 49 pacientes que recibieron Atorvastatina y, el grupo II con 51 pacientes manejados con placebo. En los pacientes del grupo que recibió Atorvastatina se demostró menor frecuencia en la conversión de sepsis a sepsis grave, en comparación de los pacientes que fueron manejados con placebo. En otro estudio, Hackam *et al*<sup>24</sup> evaluaron 34,584 pacientes con enfermedad cardiovascular en tratamiento con estatinas, contrastando sus resultados con 34,584 pacientes con enfermedad cardiovascular pero sin tratamiento con estatinas. Del total de pacientes que se encontraban en tratamiento mediante estatinas, se documentó entre 19% - 25% menor incidencia de sepsis, sepsis grave o choque séptico

En relación con lo anterior y de acuerdo con los criterios recomendados por la Campaña para incrementar la Sobrevida en Sepsis<sup>34</sup>, en cuatro de nuestros pacientes pertenecientes al Grupo Atorvastatina (18.1%) se verificó progresión de sepsis a sepsis grave, principalmente por disfunción a nivel renal. El curso clínico de estos pacientes fue

favorable y egresaron por mejoría. Por otra parte, en el Grupo II (Grupo sin Atorvastatina) progresaron seis pacientes a sepsis grave con disfunción renal y cardiovascular (33.3%). De éstos, fallecieron tres pacientes.

Adicionalmente, se evidenció que los pacientes del Grupo I tuvieron una estancia hospitalaria significativamente menor que los del Grupo II. Este resultado contrasta con lo señalado por algunos autores como Leung *et al* que reportan algún efecto benéfico de las estatinas en pacientes con infecciones graves o sepsis, pero que no influyen sobre la estancia hospitalaria.<sup>33</sup>

En nuestro estudio se registraron tres defunciones que ocurrieron en los pacientes del Grupo II. En relación con la mortalidad en pacientes con infecciones graves o sepsis, Donnino *et al*<sup>25</sup> evaluaron 2,036 pacientes con diagnóstico de proceso infeccioso. Los autores reportaron 412 pacientes que recibían tratamiento con estatinas en los que se registró una mortalidad de 1.9% en comparación con el resto de pacientes sin tratamiento mediante estatinas que tuvieron una mortalidad de 4.4%. En otra comunicación, Al- Harbi *et al*<sup>29</sup> reportaron 763 pacientes con infecciones graves de los que 107 recibieron tratamiento mediante estatinas. Los autores efectuaron un análisis de tipo multivariado encontrando que el tratamiento con estatinas se asoció con menor mortalidad hospitalaria.

## CONCLUSIONES

- La administración de Atorvastatina a dosis de 40 mg/día en pacientes con infecciones graves o sepsis redujo la conversión a sepsis grave.
- La administración de Atorvastatina a dosis de 40 mg/día en pacientes con infecciones graves o sepsis redujo de manera significativa la duración de estancia hospitalaria.
- La administración de Atorvastatina a dosis de 40 mg/día en pacientes con infecciones graves o sepsis se asoció con menor mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shankar-Hari M, Kruger PS, Di Gangi S, Scales DC, Perkins GD. Statin therapy in critical illness: an international survey of intensive care physicians' opinions, attitudes and practice. *BMC Clinical Pharmacology* 2012, 12:13-19.
2. Ruiz-Bailén M, Pérez-Valenzuela J, Ferrezuelo-Mata A, Obra-Cuadra RJ. Efecto de la administración de las estatinas en la patología crítica no cardiológica. *Med Intensiva*. 2011; 35: 107-16.
3. Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins. A new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* 2007, 59: 483–99.
4. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductasa inhibitors. *Int J Gen Med* 2011; 4: 261–71.
5. Hodgkinson CP, Ye S: Statins inhibit Toll-like receptor 4-mediated lipopolysaccharide signaling and cytokine expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 803–13.
6. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2950-6.
7. Pannu R, Christie DK, Barbosa E, Singh I, Singh AK. Post-trauma lipitor treatment prevents endothelial dysfunction, facilitates neuroprotection, and promotes locomotor recovery following spinal cord injury. *J Neurochem* 2007; 101: 182-200.

8. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7: 28-34.
9. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JC, Carrillo-Córdova LD. Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. *Med Int Mex* 2009; 25: 372-8.
10. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 461-8.
11. Frey DE. Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The mystery continues. *Am Surg* 2012; 78: 1-8.
12. Zapata O. Sepsis: La otra cara de la respuesta inmune. *Latreia* 2011; 24: 179-90.
13. Nduka O, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2009; 25: 677–702.
14. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukocyte Biol* 2008; 83: 536-45.
15. Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670–7.
16. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2009, 35:1255-60.
17. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009, 37: 291–304.

18. Terblanche M, Almog Y, Rosenson R, et al. Statins and sepsis: Multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 358–68.
19. Shyamsundar M, McKeown ST, O’Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1107-14.
20. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 287–94.
21. Asaduzzaman M, et al. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37:1389–96.
22. Gao F, Linhartova L, Johnston McD, Thickett DR: Statins and sepsis. *BJA* 2008; 100: 288-98.
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: 880-5.
24. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006, 367: 413-8.
25. Donnino M, Howell M, Cocchi M et al. Statin therapy in patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 179-84.
26. Janda S, Young A, FitzGerald J, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: A systemic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010, 25: 656.e7-656.e22.

27. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, Kong L, Delude RL, Weissfeld LA, Angus DC. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39: 1871–8.
28. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, 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* 2012, 16: R231.
29. Al Harbi SA, Tamim HM, Arabi YM. Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Clin Pharmacol* 2011, 11: 12-8.
30. Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 774–85.
31. Kruger P, et al. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 75-9.
32. Kruger PS, Harvard ML, Jones MA, Joyce CJ, Kostner KM, Roberts MS, Venkatesh B. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *AM J Respir Crit Care Med* 2011, 183: 774-81.
33. Leung S, Pokharel R, Gong MN. Statins and outcomes in patients with bloodstream infection: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 1064–71.
34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart C, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Raineri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson T, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, for the international Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines on the management of severe sepsis and septic shock 2012 *Crit Care Med* 2013, 41: 580-637.

35. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 325–34.
36. Dobesh PP, Klepser DG, McGuire TR, Morgan CW, Olsen KM. Reduction in mortality associated with statin therapy in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2009, 29: 621-30.
37. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. *Crit Care Med* 2008, 36:1168–74.
38. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781-90.
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13: 818-29.

## ANEXO I

### CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha \_\_\_\_\_

No. Exp. \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ años.

Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_

Género: F  M

| <b>Sistemas de Evaluación</b> | <b>APACHE II<br/>(puntuación)</b> | <b>SOFA<br/>(puntuación)</b> | <b>SAPS III<br/>(puntuación)</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Día 1                         |                                   |                              |                                  |

|        | <b>Presión arterial Sistólica (mmHg)</b> | <b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b> | <b>Aminas</b> | <b>Presión arterial media (mmHg)</b> | <b>PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub></b> |
|--------|--|---|---------------|--------------------------------------|---|
| Día 1  |  |   |               |                                      |   |
| Día 2  |  |   |               |                                      |   |
| Día 3  |  |   |               |                                      |   |
| Día 4  |  |   |               |                                      |   |
| Día 5  |  |   |               |                                      |   |
| Día 6  |  |   |               |                                      |   |
| Día 7  |  |   |               |                                      |   |
| Día 8  |  |   |               |                                      |   |
| Día 9  |  |   |               |                                      |   |
| Día 10 |  |   |               |                                      |   |
| Día 11 |  |   |               |                                      |   |
| Día 12 |  |   |               |                                      |   |
| Día 13 |  |   |               |                                      |   |
| Día 14 |  |   |               |                                      |   |
| Día 15 |  |   |               |                                      |   |
| Día 16 |  |   |               |                                      |   |
| Día 17 |  |   |               |                                      |   |
| Día 18 |  |   |               |                                      |   |
| Día 19 |  |   |               |                                      |   |
| Día 20 |  |   |               |                                      |   |
| Día 21 |  |   |               |                                      |   |
| Día 22 |  |   |               |                                      |   |
| Día 23 |  |   |               |                                      |   |
| Día 24 |  |   |               |                                      |   |
| Día 25 |  |   |               |                                      |   |
| Día 26 |  |   |               |                                      |   |
| Día 27 |  |   |               |                                      |   |
| Día 28 |  |   |               |                                      |   |

|        | <b>Creatinina<br/>mg/dL</b> | <b>Bilirrubina<br/>mg/dL</b> | <b>Plaquetas<br/>mm<sup>3</sup></b> | <b>INR<br/>%</b> |
|--------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Día 1  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 2  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 3  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 4  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 5  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 6  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 7  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 8  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 9  |                             |                              |                                     |                  |
| Día 10 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 11 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 12 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 13 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 14 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 15 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 16 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 17 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 18 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 19 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 20 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 21 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 22 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 23 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 24 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 25 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 26 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 27 |                             |                              |                                     |                  |
| Día 28 |                             |                              |                                     |                  |

Sitio de Infección:

- 1- Sistema Nervioso
- 2.- Corazón
- 3.- Pulmón
- 4.- Gastrointestinal
- 5.- Urinario
- 6.- Piel y Tejidos Blandos

Días de estancia hospitalaria : \_\_\_\_\_

Diagnóstico de Egreso: \_\_\_\_\_

Egreso:    Mejoría        Defunción

## ANEXO II

### **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial**

Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

#### A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub-representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o

jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

## B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio.

Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflicto de interés, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las

necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe

pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o

aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

## ANEXO III

### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

|   |   |
|---|---|
| Nombre completo:  | No. Expediente  |
| Nombre del médico que informa:  |   |
| Nombre del procedimiento:   |   |
| Administración de atorvastatina en sepsis   | Vía de Administración: oral                             |
| <p>Usted presenta una situación clínica que precisa la administración de un fármaco llamado atorvastatina por siguiente diagnóstico: sepsis</p>   |   |
| <p>La administración de este fármaco pretende detener el proceso infeccioso que afecta su organismo. Es un fármaco con reacciones secundarias muy poco frecuentes.</p>  |   |
| <p><i>Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando para ampliar la información si usted así lo desea.</i></p>  |   |
| <p>Declaración del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• He recibido información acerca de los aspectos indicados en los apartados previos, así como las alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera.</li> <li>• Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.</li> </ul> |   |
| Fecha y firma del médico que informa  | Fecha y firma del paciente                              |
|   |   |
| En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma   | En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma |

## ANEXO IV

### Sistema de Evaluación APACHE II

| Variables Fisiológicas   | Rango elevado |            |           |              |                    | Rango Bajo             |             |                        |                | Puntos |
|--|---------------|------------|-----------|--------------|--------------------|------------------------|-------------|------------------------|----------------|--------|
|  | +4            | +3         | +2        | +1           | 0                  | +1                     | +2          | +3                     | +4             |        |
| Temperatura - rectal (°C)  | ≥41°          | 39 a 40,9° |           | 38,5 a 38,9° | 36 a 38,4°         | 34 a 35,9°             | 32 a 33,9°  | 30 a 31,9°             | ≤29,9°         |        |
| Presión arterial media (mmHg)  | ≥160          | 130 a 159  | 110 a 129 |              | 70 a 109           |                        | 50 a 69     |                        | ≤49            |        |
| Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)  | ≥180          | 140 a 179  | 110 a 139 |              | 70 a 109           |                        | 55 a 69     | 40 a 54                | ≤39            |        |
| Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)   | ≥50           | 35 a 49    |           | 25 a 34      | 12 a 24            | 10 a 11                | 6 a 9       |                        | ≤5             |        |
| Oxigenación : Elegir a o b<br>a. Si FiO2 ≥0,5 anotar P A-aO2<br>b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2                 | ≥500          | 350 a 499  | 200 a 349 |              | <200<br><br>PO2>70 | <br><br>PO2<br>61 a 70 |             | <br><br>PO2<br>55 a 60 | <br><br>PO2<55 |        |
| pH arterial (Preferido)  | ≥7,7          | 7,6 a 7,69 |           | 7,5 a 7,59   | 7,33 a 7,49        |                        | 7,25 a 7,32 | 7,15 a 7,24            | <7,15          |        |
| HCO3 sérico (venoso mEq/l)   | ≥52           | 41 a 51,9  |           | 32 a 40,9    | 22 a 31,9          |                        | 18 a 21,9   | 15 a 17,9              | <15            |        |
| Sodio Sérico (mEq/l)   | ≥180          | 160 a 179  | 155 a 159 | 150 a 154    | 130 a 149          |                        | 120 a 129   | 111 a 119              | ≤110           |        |
| Potasio Sérico (mEq/l)   | ≥7            | 6 a 6,9    |           | 5,5 a 5,9    | 3,5 a 5,4          | 3 a 3,4                | 2,5 a 2,9   |                        | <2,5           |        |
| Creatinina sérica (mg/dl)<br>Doble puntuación en caso de fallo renal agudo                                   | ≥3,5          | 2 a 3,4    | 1,5 a 1,9 |              | 0,6 a 1,4          |                        | <0,6        |                        |                |        |
| Hematocrito (%)  | ≥60           |            | 50 a 59,9 | 46 a 49,9    | 30 a 45,9          |                        | 20 a 29,9   |                        | <20            |        |
| Leucocitos (Total/mm3 en miles)  | ≥40           |            | 20 a 39,9 | 15 a 19,9    | 3 a 14,9           |                        | 1 a 2,9     |                        | <1             |        |
| Escala de Glasgow<br>Puntuación=15-<br>Glasgow actual  |               |            |           |              |                    |                        |             |                        |                |        |
| A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales                                 |               |            |           |              |                    |                        |             |                        |                |        |
| B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos) |               |            |           |              |                    |                        |             |                        |                |        |
| C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)   |               |            |           |              |                    |                        |             |                        |                |        |
| Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)   |               |            |           |              |                    |                        |             |                        |                |        |

Fuente: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 : 818-29.