

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**ROSUVASTATINA Y ATORVASTATINA EN SEPSIS:
IMPACTO EN MORBI-MORTALIDAD DE PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS**

JORGE ALBERTO SERAPIO ESCOBEDO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Post Grado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

ENERO 2016

INDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	i
ÍNDICE DE GRAFICAS	ii
RESUMEN	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
2.1 Epidemiología	5
2.2 Definición	6
2.3 Diagnóstico	6
2.4 Estatinas y sepsis	10
2.5 Estatinas e Inmunomodulación	12
III. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo General	16
3.2 Objetivos Específicos	16
IV. HIPÓTESIS	17
V. MATERIALES Y MÉTODOS	18
5.1 Tipo de estudio	18
5.2 Población y muestra	18
5.2.1 Población	18
5.2.2 Muestra	18
5.3 Unidad de Análisis	18
5.4 Criterios de Inclusión	18
5.5 Criterios de Exclusión	18
5.6 Definición y Operacionalización de Variables	19
5.7 Técnicas, Procedimientos e Instrumentos utilizado en la recolección de datos	20
5.7.1 Técnica	20
5.7.2 Procedimientos	21
5.7.3 Instrumento de recolección de información	21
5.7.4 Procedimiento para recolección de Información	21
5.7.5 Procedimiento de Análisis de la Información	22
5.8 Alcances y Límites	22
5.9 Ética	22

VI.	RESULTADOS	24
VII.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	26
	7.1 Conclusiones	29
	7.2 Recomendaciones	30
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
IX.	ANEXOS	34

ÍNDICE DE TABLAS

	No. página
Tabla No. 1	24
Tabla No.2	24

INDICE DE FIGURAS

	No. página
Figura 1	25

RESUMEN

Estudios han demostrado que el uso de las estatinas aumentó la supervivencia y disminuyó la mortalidad en los pacientes ingresados a las Unidades de Terapia Intensiva con sepsis así como también disminuyó días de ventilación mecánica y días de estancia. Por la complejidad fisiopatológica y molecular de la sepsis, el bloqueo de una sola vía es insuficiente para modular y revertir el proceso proinflamatorio y procoagulante, por lo que el bloquear diferentes vías de señalización es una estrategia promisorio; por ello las estatinas son una opción en el tratamiento de los pacientes con sepsis. **Objetivo:** Comparar Atorvastatina y Rosuvastatina en relación a morbilidad y mortalidad en pacientes con sepsis. **Metodología:** Estudio no observacional, prospectivo, longitudinal y analítico, donde se reclutaron 42 pacientes, se dividieron en 3 grupos de 14 pacientes, se administró: al grupo 1 = 20 mg de rosuvastatina, al grupo 2= 20 mg de atorvastatina y al grupo 3= ninguna estatina. Los datos fueron tabulados y analizados en el software PSPP 0.8.3. Las variables a estudio fueron: APACHE II, SOFA, velocidad de sedimentación de proteína c reactiva a ingreso y 14 días. La muestra no tuvo distribución normal por lo que se utilizó el estadístico no paramétrico Kruskal Wallis con un alfa = 0.05, IC= 95%. **Resultados:** la p obtenida a través del estadístico de Kruskal Wallis fue >0,05 para todas las variables de estudio. **Conclusiones:** concluimos que no hay diferencia en la morbi-mortalidad de los pacientes con sepsis si tiene uso de rosuvastatina, atorvastatina o sin estatinas.

Palabras Claves: Sepsis, Estado de Choque, Estatinas, Morbilidad y mortalidad

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis y el choque séptico tienen una prevalencia de 2.3 casos por cada 100 altas hospitalarias, lo que representa cerca de 750,000 casos anuales, de los que 68% requiere tratamiento en una unidad de terapia intensiva. La prevalencia de sepsis grave en unidades de terapia intensiva es de 27.1%.⁶

Diferentes encuestas epidemiológicas han determinado que la sepsis grave tiene una elevada mortalidad que va de 30 a 50%, lo que representa 500,000 muertes por año o 1,400 por día en el mundo, con una tasa de crecimiento de 1.5% por año.

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, que se inicia con la activación de receptores Toll, y se traduce en un estado proinflamatorio e hipercoagulable que, de no controlarse, lleva a la disfunción orgánica múltiple. La sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a unidades de terapia intensiva, a pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y las estrategias terapéuticas desarrolladas. El propósito del presente estudio es comparar dos estatinas y su relación en la morbilidad en pacientes críticamente enfermo.^{6,7}

La campaña para incrementar la supervivencia en sepsis se diseñó con la finalidad de tener un adecuado manejo de la sepsis que se clasifican de acuerdo con su implementación en: a) a los que se inician en las primeras seis horas del diagnóstico y b) a los que se inician las siguientes 18 horas, posteriormente, hacer un seguimiento estrecho y un abordaje terapéutico dinámico de acuerdo con la evolución del enfermo. A pesar de que se ha demostrado que su implementación y buena aplicación reduce hasta en 25% la mortalidad, aún no se ha aceptado de manera universal y no hay apego a todas las recomendaciones. Por esta razón nuestras variables de interés fueron: la morbilidad que presentaron los pacientes y los reactantes de fase aguda así como los criterios de severidad que nos indicaron la adecuada evolución del paciente con el uso de las estatinas.^{6,9}

II. ANTECEDENTES

Se han realizado diversos estudios, uno de ellos valoró el efecto de simvastatina, atorvastatina, pravastatina y fluvastatina administradas seis horas después de iniciado el cuadro séptico demostró aumento significativo en la sobrevida ($p < 0.05$), con excepción de fluvastatina ($p = 0.75$).⁶

Respecto a la evidencia clínica que se conoce se puede mencionar que:

- Almog, en un protocolo de cohorte prospectivo, incluyó 361 pacientes que ingresaron al hospital con cuadro infeccioso grave; comparó la evolución entre los que recibían o no tratamiento con estatinas antes de desarrollar la infección. Del grupo total, 82 enfermos (22.7%) habían recibido tratamiento con estatinas (69.5% tomaba simvastatina: 10 mg, 14%; 20 mg, 58%; 40 mg, 28%. 20.7%, pravastatina: 10 mg, 29%; 20 mg, 65%; 40 mg, 6%. 9.8%, otras estatinas) por lo menos un mes antes del ingreso. Se desarrolló sepsis grave en 19% de los pacientes en el grupo sin estatinas y en 2.4% del grupo con estatinas ($p < 0.001$). El tratamiento con estatinas se asoció a riesgo relativo (RR) de desarrollar sepsis de 0.13 (IC 95% = 0.03 - 0.052) y reducción del riesgo absoluto de 16.6%. Se observó disminución significativa en la necesidad de admisión a la unidad de cuidados intensivos ($p < 0.025$).⁶
- Mortensen investigó a 787 pacientes y evaluó el uso previo de estatinas y el riesgo de mortalidad por neumonía a los 30 días de hospitalización. En los resultados se observó disminución significativa de la mortalidad en el grupo de estatinas (OR = 0.36, IC 95% = 0.14-0.92).⁶
- En un estudio doble ciego placebo controlado, 20 hombres sanos fueron aleatorizados para recibir placebo o dosis elevadas de simvastatina (80 mg/día) por cuatro días previos a la administración de lipopolisacárido de Escherichia coli por vía endovenosa. Los niveles séricos de factor tisular y fragmentos de protrombina fueron significativamente menores en el grupo que recibió simvastatina ($p < 0.05$).⁶
- Un análisis retrospectivo evaluó a 388 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por bacilos aerobios gramnegativos o Staphylococcus aureus. Se observó reducción significativa en la mortalidad total (6 vs. 28%, $p = 0.002$) y mortalidad atribuible (3 vs. 20%, $p = 0.010$) entre el grupo que recibió estatinas (simvastatina, fluvastatina,

atorvastatina y pravastatina) desde su admisión hospitalaria vs. el grupo que no recibió estatinas.⁶

- Basado en la similitud de la patogénesis de la arteriosclerosis y la sepsis, Hackman realizó un estudio de cohorte retrospectivo entre 1997 y 2002, con el objetivo de determinar la relación entre estatinas y riesgo de sepsis en pacientes con arteriosclerosis. Fue Incluida una población de 141 487 pacientes (hospitalizados por síndrome coronario agudo, evento vascular cerebral, revascularización) que sobrevivieron al menos tres meses después de su admisión; 46 662 (33%) pacientes recibieron estatinas por tres meses (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina y cerivastatina) y 94 825 (67%) no recibieron estatinas. De estos grupos se desarrolló una nueva cohorte que incluyó a 69 168 pacientes, la mitad (34 584) recibió estatinas y la otra mitad no. Los resultados principales fueron: la incidencia de sepsis fue menor en el grupo de estatinas (71.2 vs. 88 eventos por 10 mil personas/año); la asociación protectora entre estatinas y sepsis persistió en el subgrupo de alto riesgo (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, historia de infección previa); además, se observó reducción significativa en sepsis grave (cociente de riesgo 0.83; IC 95% = 0.70-0.97) y sepsis fatal (0.75; 0.61-0.93). El grupo de pacientes mayores de 65 años de edad con arteriosclerosis tuvo una reducción del riesgo de sepsis de 19%.^{1,6}
- Un estudio de cohorte retrospectivo analizó 438 pacientes que requirieron hospitalización por un episodio de bacteriemia entre 2000 y 2003. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron estatinas (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y pravastatina) durante su hospitalización (10.6 vs. 23.1%, $p = 0.022$), más evidente en los pacientes que continuaron con estatinas después del diagnóstico de bacteriemia (1.8 vs. 23.1%, $p = 0.002$).⁶

En el estudio prospectivo, longitudinal, experimental, placebo controlado realizado por Celso Montoya González, Ariadna Hernández Luna, Manuel Poblano Morales, Claudia Olvera Guzmán, Janet Aguirre Sánchez, Juvenal Franco Granillo de octubre de 2007 a febrero 2008 se incluyeron en el estudio 40 pacientes, de los cuales 20 integraron el grupo de intervención y 20 el grupo control. La edad promedio fue de 51 ± 15 (40-67) años en el cual se aleatorizaron en dos grupos a través de un sobre cerrado y se recolectaron datos demográficos (edad, género, comorbilidades). A su ingreso y en los días 5, 10 y 14 se realizaron mediciones de APACHE II, SOFA. PCR, VSG, antitrombina III, procalcitonina,

enzimas musculares (CPK, aldolasa) y enzimas hepáticas. El grupo de tratamiento recibió simvastatina 80 mg/día durante 14 días y el grupo control recibió placebo.⁷

Las características basales de ambos grupos fueron similares, excepto que en el grupo de intervención, los pacientes presentaron una mayor cantidad de leucocitos, con significado estadístico. El origen más frecuente de la sepsis fue a nivel pulmonar (50%), seguido del abdominal (45%).⁷ El germen aislado con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* (65%) en el grupo estatinas y (40%) en el grupo control. En segundo lugar *Escherichia coli* (10%) en el grupo estatinas y (35%) en el grupo control. Se observó disminución de VSG 19 (14-23), 36 (27-50) ($p < 0.01$). PCR 6 (4-9), 13 (9-18), ($p < 0.01$), incrementó Antitrombina III 57 (49-65), 36 (29-49) ($p < 0.01$) a partir del 5º día. Disminuyó días de ventilación mecánica (VM). 10(2-12), 16 (4-18) ($p < 0.04$). Y días de estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo 15 (14-16), 22(18-26), ($p < 0.01$).^{6,7}

Cada vez son más los estudios observacionales publicados que sugieren el beneficio de las estatinas para la prevención y el tratamiento de la sepsis. Se ha encontrado asociación entre el uso previo de estatinas y la menor incidencia y mortalidad relacionada con la sepsis; Nuestras unidades de estudio serán todos los pacientes que ingresen a la unidad de terapia intensiva del adulto que cumplan los criterios con sepsis y cumplan con los criterios de inclusión.

Por la complejidad fisiopatológica y molecular de la sepsis, el bloqueo de una sola vía es insuficiente para modular y revertir el proceso proinflamatorio y procoagulante, por lo que el abordaje multimodal que bloquea diferentes vías de señalización es una estrategia promisorio. El agente ideal sería el que tuviera efectos pleiotrópicos sobre la cascada molecular proinflamatoria - procoagulante.^{1,7}

Otra revisión realizada por Kopterides et al, revisión crítica de 22 estudios con 177.260 pacientes (7 cohortes prospectivas, 12 cohortes retrospectivas, 2 retrospectivos y 1 ensayo clínico aleatorizado), concluyen que la mayoría de los estudios señalan que las estatinas tienen un efecto beneficioso sobre el resultado de la infección; sin embargo, su diseño observacional no nos permite sacar conclusiones firmes. También otro estudio trató de evaluar la eficacia y seguridad de la rosuvastatina oral, 20 mg por vía oral o SNG durante 28

días o hasta el alta hospitalaria, en pacientes con sepsis inducida por lesión pulmonar aguda, así como su influencia en la reducción de la mortalidad. No se dispone de información en relación con los resultados.⁸

Estudios han demostrado que la mortalidad hospitalaria y la bacteriemia atribuible de mortalidad ha sido menor entre los usuarios de estatinas. Se pudo observar en la unidad de cuidado Intensivo (UCI) que la tasa de ingreso debido a la bacteriemia no fue significativamente diferente entre las estatinas y los usuarios de no estatinas. En otro estudio, la mortalidad a 30 días fue menor entre los no usuarios de estatinas; Sin embargo, entre los supervivientes a los 30 días, el uso de estatinas se asoció por razones que no están claras con sustancialmente disminuido la mortalidad de hasta 180 días después del episodio de bacteriemia.⁹

En este sentido, las estatinas son una opción en el tratamiento de los enfermos con sepsis. Por esta razón el objetivo del presente estudio es comparar y predecir la relación entre Rosuvastatina y Atorvastatina y la disminución de la infección, sepsis y mortalidad atribuible en pacientes ingresado a la unidad de terapia intensiva de adultos del hospital general de enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. –IGSS–

Epidemiología:

En América Latina, estudios llevados a cabo en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) en pacientes con sospecha de sepsis, entre 1993 y 2001, demostraron tasas de mortalidad desde 33,6% en México hasta 56% en Brasil.¹ La sepsis grave y el shock séptico que representa una mortalidad en el 40% y 60%² están entre las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Se estima que aproximadamente 200,000 pacientes mueren a causa de la sepsis grave en los EE.UU. cada año y más de 150,000 en Europa.^{1,5,8}

En términos de frecuencia y mortalidad, la situación de la sepsis y las infecciones sistémicas graves en América Latina puede ser aún peor, con mayores tasas de mortalidad y mayor frecuencia en la población menor de 50 años. Para el caso de Colombia, dos estudios prospectivos de cohorte en pacientes infectados admitidos por urgencias con criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) encontraron tasas de mortalidad entre

24%, para pacientes con hemocultivos negativos, y 31% para los que tenían hemocultivos positivos. Estos estudios encontraron, que la infección grave o la bacteriemia fueron las principales causas de ingreso por urgencias en 7 de cada 100 pacientes en un hospital universitario. El cuidado de cada paciente con sepsis tiene un costo cercano a los US \$50,000.00 lo que genera un impacto económico anual de US \$17 millones solo en los Estados Unidos.^{1,3,5,8} Esto demuestra cómo la sepsis es un generador de impacto no solo en la salud de los pueblos, su economía y en la estabilidad de los sistemas de salud.^{1,3,5}

Definición:

- **Infección**: Es un fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria en presencia de microorganismos.
- **Bacteriemia**: Se refiere a la presencia de bacterias viables en la sangre.
- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)**: Es una respuesta inflamatoria generalizada de una variedad de injurias clínicas severas, está presente cuando hay dos o más de los siguientes cuatro hallazgos clínicos:
 - **Sepsis**: Es la respuesta sistémica a la infección. Por lo tanto, en sepsis, los signos clínicos describiendo SRIS están presentes junto con evidencia definitiva de infección.^{1,4,5}

Diagnóstico

Criterios Diagnósticos de Sepsis

Infección Documentada o Sospechada y Alguno de los Siguietes Parámetros

Variables generales

- Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C).
- Hipotermia (temperatura menor de 36°C).
- Frecuencia cardíaca mayor a 90 min⁻¹ o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad.
- Taquipnea.
- Alteración del estado mental.
- Edema significativo o balance hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg por más de 24 hrs).
- Hiperglucemia (glucemia mayor a 140 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.

Variables inflamatorias

- Leucocitosis (cuenta WBC mayor de 12000 mm³).
- Leucopenia (cuenta WBC menor de 4000 mm³).
- Cuenta WBC normal con más del 10% de formas inmaduras.
- Proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal.
- Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal.

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (TAS:<90mmHg, TAM:<70, o un descenso de la TAS mayor a 40 mmHg en adultos o menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad).
- Saturación venosa mixta de oxígeno: >70%. Nota: El valor normal de ésta en niños oscila entre 75% y 80%.
- Índice cardíaco:>3.5 L.min⁻¹.M⁻².

Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial (Pao₂/Fio₂<300).
- Oliguria aguda (gasto urinario<0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹ o 44.2 µmol/L).
- Aumento de la creatinina mayor a 0.5 mg/dL.
- Anormalidades de coagulación (INR>1.5 o TPT>60 s).
- Ileo (en ausencia de obstrucción intestinal).
- Trombocitopenia (cuenta plaquetaria<100000 mm³).
- Hiperbilirubinemia (BT:>4 mg/dL o 70 mmol/L).

Variables de perfusión tisular

- Acidosis láctica (>1 mmol/L).
- Disminución del llenado capilar o piel marmórea.

Fuente: Briceño I, MD: Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos; Medcrit. 2005

Special Article; Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008
Crit Care Med; 7/16/08; Art: 187538, ; 2(8): 164-178.

Vinayak Jha and Guillermo Gutierrez; Severe Sepsis and Septic Shock; *Chest* 2007; 131; 1267-1269

Sistema PIRO para Estratificar la Sepsis

Dominio	Presente	Futuro	Razón
Predisposición	Enfermedades premórbidas con probabilidad reducida de supervivencia a corto plazo. Creencias culturales y religiosas, edad y sexo.	Polimorfismos genéticos en los componentes de la respuesta inflamatoria (por ejemplo, en los receptores TLRs, receptores del TNF, IL-1, CD14); ampliando el entendimiento de Interacciones específicas entre los patógenos y las enfermedades del huésped.	En el presente los factores premórbidos tienen un impacto en la morbilidad y mortalidad potencial atribuible después de una injuria aguda; las consecuencias nocivas de la injuria depende de forma importante de la predisposición genética (futuro).
Infección	Cultivos y sensibilidad de los patógenos infectantes; detección de la enfermedad responsable para controlar el origen.	Ensayo de productos microbiológicos (LPS, manano, ADN bacteriano). Perfil de transcripción de genes (PCR).	Terapias específicas dirigidas contra el estimulante de la injuria requiere demostración y caracterización de la injuria.

Respuesta	SIRS, otros signos de sepsis, shock, proteína C reactiva.	Marcadores específicos de actividad inflamatoria (procalcitonina o IL-6) o huésped inmunosuprimido. Antígeno humano leucocitario (HLA-DR). Detección de la terapia específica (Proteína C, TNF, PAF).	no de	Tanto el riesgo de mortalidad como la respuesta potencial a la terapia varían con medidas inespecíficas de la severidad de la enfermedad (por ejemplo shock).
Disfunción Orgánica	Disfunción orgánica como el número de órganos en insuficiencia o componentes del score (MOD, SOFA, LODS, PEMOD y PELOD)	Medidas dinámicas de la respuesta celular a la injuria- apoptosis, hipoxia citotóxica y estrés celular.		Respuesta a la terapia preventiva (por ejemplo, microorganismo específico o mediador temprano) no es posible si el daño ya está presente; se requieren terapias específicas para el proceso de injuria celular.

SOFA: evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con sepsis; LODS: sistema logístico de disfunción orgánica; PEMOD: disfunción orgánica múltiple pediátrica; PELOD: logística de disfunción orgánica pediátrica.

Fuente: Briceño I, MD: Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos; Medcrit. 2005; 2(8): 164-178.

Criterios Diagnósticos de Sepsis Severa

- Se presenta hipoperfusión tisular o disfunción de órganos debido a la infección.
- Hipotensión
- Lactato que sobrepase los límites superiores, de los resultados dados por el laboratorio.
- Diuresis $<0,5$ ml / kg por hora > 2 horas, a pesar de reanimación con líquidos adecuados.
- ALI con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ en ausencia de neumonía como fuente de infección.
- ALI con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ en presencia de neumonía como fuente de infección.
- Creatinina $> 2,0$ mg / dl ($176,8 \mu\text{mol} / \text{L}$)
- Bilirrubina > 2 mg / dl ($34,2 \mu\text{mol} / \text{L}$)
- Plaquetas < 100.000
- Coagulopatía ($\text{INR} > 1,5$)

ALI: Lesión pulmonar aguda.

Fuente: Special Article; Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008; Crit Care Med; 7/16/08; Art: 187538,
Vinayak Jha and Guillermo Gutierrez; Severe Sepsis and Septic Shock; Chest 2007; 131; 1267-1269

ESTATINAS Y SEPSIS

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento antibiótico, quirúrgico y del soporte de órganos, la mortalidad aún es elevada, por lo que se continúan desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, de las cuales, las estatinas son de las más promisorias. Cada vez son más los estudios observacionales publicados que sugieren el beneficio de las estatinas para la prevención y el tratamiento de la sepsis. Se ha encontrado asociación entre el uso previo de estatinas y la menor incidencia y mortalidad relacionada con la sepsis; sin embargo la naturaleza observacional de los estudios previos limita la interpretación de estos hallazgos.^{12,14,19}

Las estatinas son inhibidores de la 3-hidro-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA), que han demostrado reducir el riesgo cardiovascular al modular el proceso arteriosclerótico, caracterizado por inflamación del endotelio vascular semejante al que se presenta en sepsis. Varios estudios demuestran que las estatinas pueden atenuar y modular la respuesta inflamatoria y disminuir la mortalidad en sepsis, lo que ha iniciado una línea de investigación experimental y clínica para validar su efectividad en esta entidad.^{6,7,23,24,25}

El reconocimiento de productos microbianos por los leucocitos y otras células inmunes es la base molecular de la respuesta inmune innata y de la sepsis. Los receptores Toll son un grupo de receptores transmembrana responsables del reconocimiento de patrones asociados a patógenos. Una vez activados desencadenan una respuesta molecular intracitoplásmica que tiene la finalidad de activar al factor nuclear- κ B (FN- κ B), y de esta manera iniciar la respuesta inflamatoria y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular. La lovastatina inhibe al receptor de superficie CD11b, lo que interfiere con la adhesión de monocitos al endotelio.

El óxido nítrico sintetizado por el endotelio regula el tono vasomotor, inhibe la adhesión leucocitaria y plaquetaria, modula la activación de la coagulación y de la respuesta inflamatoria. En sepsis y por efecto de citocinas, se inhibe la expresión de la sintetasa constitutiva de óxido nítrico y se activa la sintetasa inducible; este imbalance resulta en sobreproducción de óxido nítrico que puede llevar al paciente a choque vasodilatado refractario. Las estatinas inhiben la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico que se manifiesta como un mejor estado hemodinámico al disminuir la concentración de óxido nítrico. El endotelio es un órgano activo que mantiene el tono vascular, flujo sanguíneo microvascular y el balance de la coagulación y la inflamación a nivel tisular. En la sepsis se genera disfunción endotelial que induce un estado proinflamatorio, protrombótico y proapoptótico. Las estatinas modulan la actividad de la sintetasa constitutiva de óxido nítrico que tiene efecto antiapoptótico.^{6,7}

Varios modelos celulares y animales han demostrado los efectos pleiotrópicos de las estatinas, incluyendo propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, efectos inmunomoduladores, la mejora en endotelial función, reducción de la trombogenicidad de la sangre, y el aumento óxido nítrico. Algunos o todos estos efectos pueden verse reflejado en un efecto considerable de las estatinas sobre el complejo pro y anti-inflamatoria en la secuencia de eventos que ocurre durante la sepsis.^{10,11}

El estudio ASEPSIS8 (estudio aleatorizado unicentrico fase II de 100 pacientes, la mayoría con neumonía) mostro reducción significativa en progresión de sepsis a sepsis severa, (4% grupo atorvastatina, 40mg *de novo* vs. 24% grupo placebo, $p=0.007$, número necesario a

tratar= 5). No hubo diferencia en la mortalidad a los 28 días y 1 año entre el grupo atorvastatina y grupo placebo.^{12,13,24,25}

ESTATINAS E INMUNOMODULACIÓN

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

- Disminuir la intensidad de la respuesta inflamatoria al inhibir a integrinas leucocitarias involucradas en la recirculación de linfocitos, trasmigración de leucocitos y activación de células T.
- Inhibir los isoprenoides, precursores no esteroides del colesterol, que tienen acción en las vías de traducción de señales que regulan la migración y proliferación celular.
- Inhibir la síntesis de proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda, lo que impacta en la expresión de la respuesta inflamatoria.
- Bloquear el proceso inflamatorio inducido por la endotoxina de *Escherichia coli* y por la toxina alfa de *Staphylococcus aureus*.
- Reducir la actividad del complemento in vitro y en modelos animales y humanos.
- Sus propiedades antioxidantes que inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II inducido por interferón gamma. Estudios in vitro han demostrado que las estatinas disminuyen la activación del FN- κ B al aumentar la expresión de su inhibidor.^{6,7,8,13,15,17}

ESTATINAS Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

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

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

Un ejemplo del vínculo que existe entre la proteína C-reactiva y la disfunción endotelial es la aterosclerosis. Es conocida la relación de la proteína C-reactiva y la disfunción orgánica en el paciente en estado crítico.^{6,7,9,17} Estudios clínicos han mostrado que las estatinas generan una reducción significativa de la proteína C reactiva, inhibiendo la síntesis de interleucina 6 e interleucina.^{7,17,18,21}

ESTATINAS Y FACTORES QUIMIOTÁCTICOS

Los productos quimiotácticos, son aquellos que incrementan la atracción de células inflamatorias a un sitio de lesión, activando la respuesta inflamatoria. Un grupo de proteínas con esta actividad son las de la familia de la proteína quimio-atrayente de monocitos (MCP1), la cual actúa atrayendo leucocitos al tejido inflamado. Numerosos estudios confirman la inhibición de la expresión de estas quimiocinas con el uso de las estatinas, impidiendo desencadenar actividad inflamatoria.^{6,7,9,16}

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las estatinas inhiben la adhesión de los leucocitos al reducir la expresión de la p-selectina, CD11b, CD11a, CD18. Los estudios que han demostrado este principio han sido diseñados en modelos animales y estudios in vitro con células humanas. Se conoce que la expresión de CD11b permite la unión de células al fibrinógeno y factor X. El uso de las estatinas permite detener esta vía y en consecuencia modula el mecanismo de la coagulación.^{7,8,12,13}

ESTATINAS Y ÓXIDO NÍTRICO SINTETASA

En la sepsis la producción de óxido nítrico constitutivo disminuye rápidamente, incrementándose la síntesis de óxido nítrico inducible, el cual contribuye al mecanismo de vasodilatación sistémica observado durante la sepsis. Así mismo, los niveles elevados de óxido nítrico inducible han mostrado efectos negativos a nivel del inotropismo.. En condiciones fisiológicas el óxido nítrico constitutivo permite regular el flujo en la microcirculación a nivel hepático, esplácnico y renal. Sin embargo, niveles patológicamente altos de óxido nítrico inducible producen daño hepático e incrementan la permeabilidad a nivel intestinal, resultando en daño a nivel de la membrana celular y a nivel mitocondrial. Las estatinas regulan la sobreexpresión de óxido nítrico inducible, incrementando la producción del óxido nítrico constitutivo.^{6,7,8,24}

ESTATINAS Y COAGULACIÓN

Durante la sepsis varios factores actúan simultáneamente promoviendo un estado procoagulante. La primera fase es mediada a través del factor tisular. La segunda fase implica la alteración en la regulación del sistema de la anticoagulación, teniendo como consecuencia disminución del nivel sérico de anti-trombina III y proteína C. En la tercera fase interviene el sistema fibrinolítico, el cual es bloqueado por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Las estatinas regulan la coagulación a través de varios mecanismos: disminuyendo la expresión del factor tisular en los monocitos, los niveles del PAI-1 e incrementando la expresión del activador del plasminógeno tisular. Las estatinas durante la sepsis generan un equilibrio en la coagulación, evitando un estado protrombótico. La anti-trombina III (ATIII) es un polipéptido que se produce en el hígado. Es un anticoagulante natural que actúa inhibiendo la trombina y el factor Xa. Su efecto se multiplica al unirse a la heparina. La deficiencia de la AT III es frecuente durante la sepsis y sus niveles tienen valor pronóstico.^{6,7,9}

ESTATINAS Y EFECTOS ANTIOXIDANTES

La liberación de productos oxidantes durante la sepsis se encuentran asociadas con aumento en la morbi-mortalidad y desarrollo de disfunción orgánica múltiple. Estudios que se han realizado con simvastatina en voluntarios sanos y en pacientes sépticos han demostrado la reducción en la producción de aniones superóxido. Así mismo, la simvastatina inhibe la producción de radicales a partir de los monocitos inactivando la NADPH reductasa.^{6,7,12}

ESTATINAS Y ACTIVACIÓN DE HEM OXIGENASA

La hem oxigenasa es una proteína con propiedades citoprotectoras que se encuentra relacionada con el metabolismo del grupo hem, generación de monóxido de carbono, biliverdina, bilirrubina y ferritina. Varios estudios sugieren que estos productos presentan efectos protectores en la inflamación y en el estado de estrés oxidativo. El tratamiento con simvastatina incrementa la expresión del grupo hem, mediado a través del grupo de proteínas de la familia Akt. La sobreexpresión de hem oxigenasa guarda una relación con la reducción en la formación de radicales libres. Estos estudios se han realizado en modelos experimentales sobre células endoteliales cultivadas.^{6,7}

Las estatinas han mostrado ser efectivas en infecciones graves y sepsis, en las que el común denominador es la disregulación inmunológica y un estado proinflamatorio intenso. En un modelo murino de sepsis, la profilaxis y el tratamiento con simvastatina preservó la función hemodinámica, cardíaca y mejoró la supervivencia. Varios estudios clínicos han sugerido que las estatinas son de beneficio en sepsis bacteriana.^{20,22,25}

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

- 3.1.1 Comparar la morbimortalidad y el uso de Atorvastatina , Rosuvastatina y sin administración de estatinas en pacientes con sepsis y choque séptico.

3.2 OBJETIVO ESPECIFICO

- 3.2.1 Comparar la respuesta según la escala de APACHE II como parámetro de morbilidad.
- 3.2.2 Comparar el efecto antiinflamatorio de la estatinas según resultado de Velocidad de Sedimentación y Proteína C Reactiva
- 3.2.3 Comparar la respuesta según escala de SOFA como parámetro de morbilidad
- 3.2.4 Comparar la condición de egreso del paciente que no utilizaron estatinas con los que si utilizaron estatinas.

IV. HIPOTESIS

4.1. Hipótesis Nula

La mortalidad en pacientes con sepsis y estado de choque es igual con el uso de Atorvastatina, Rosuvastatina o sin estatina.

4.2. Hipótesis Alterna

La mortalidad en pacientes con sepsis y estado de choque no es igual con el uso de Atorvastatina, Rosuvastatina o sin estatina.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

No observacional, prospectivo, longitudinal y analítico.

5.2 POBLACIÓN y MUESTRA

5.2.1 POBLACIÓN

La población sujeto de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el período comprendido entre enero del 2013 a mayo del 2014.

5.2.2 MUESTRA

Constituido por todos los pacientes en UTIA o UCIA del Hospital General de Enfermedades del IGSS con diagnóstico de estado de choque y que cumplan los criterios de inclusión.

5.3 UNIDAD DE ANÁLISIS

Datos clínicos y valores de marcadores inflamatorios en sepsis proporcionados por el expediente clínico de los pacientes.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Ingresados a la Unidad de Cuidado Crítico
- Que cursen con cuadro de sepsis o choque séptico
- Que no hayan utilizado ninguna estatina.
- Pacientes afiliados al instituto Guatemalteco de seguridad social.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estado pro-inflamatorio crónico: enfermedades reumatológicas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y cualquier miopatía conocida.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con hepatopatía actual definida por BT > 2 mg/dL, AST y/oALT > 3 veces los valores normales de laboratorio.
- Fosfatasa Alcalina > 150 mg/dL. Pacientes con hepatopatía previa conocida.

- Pacientes en los que no se puedan administrar las estatinas a través de tubo digestivo.
- Autorización denegada por familiares.
- Paciente fallecido durante los primeros 14 días en UTI ó UCI.

5.6 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Mortalidad	La mortalidad nos indica el número de fallecimientos de una población en concreto por cada 1000 habitantes, durante un período de tiempo determinado, este puede ser durante un año.	1. Vivo 2. Muerto	Categórica	Nominal
APACHE II	Escala de severidad de la enfermedad (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) Sistema utilizado para cuantificar la gravedad de un paciente.	Puntuación-mortalidad 0-4 = 4% 5-9 = 8% 10-14 = 15% 15-19 = 25% 20-24 = 40% 25-29 = 55% 30-34 = 75% >34 = 85%	Numérica	Intervalo

SOFA (Evaluación de fallo orgánico secuencial)	Es un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas.	1-2 = normal 2-3 = 8% 3-4 = Falla orgánica >12 = 80% >15 = 90%	Numérica	Intervalo
Velocidad de Sedimentación	Mide la velocidad con la cual los glóbulos rojos caen al fondo de un tubo de ensayo de vidrio en posición vertical	Valores dados por el laboratorio clínico	Numérica	Intervalo
Proteína C Reactiva	Es una proteína sintetizada a nivel hepático bajo la influencia de la interleucina 6, como parte de la fase aguda del estado inflamatorio	Valores dados por el laboratorio clínico	Numérica	Intervalo

5.7 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS

5.7.1 TÉCNICA

- Paso 1: Se elaboró la boleta de recolección de datos, con los parámetros que evalúa la escala de APACHE II, SOFA, valor de Velocidad de Sedimentación en donde se pudo marcar el puntaje que se le daba a cada parámetro medido al ingreso y a los 14 días de la unidad de terapia intensiva, los cuales fueron proporcionados por los exámenes de rutina que regularmente se realizan y el monitoreo constante de dichas unidades.
- Paso 2: Se colocó en el pie de cama de cada paciente la boleta, y día a día se fueron recolectando los datos, así como tabulándose cada parámetro en la base de datos realizada en el software PSPP 0.8.3
- Paso 3: Al egresar el paciente de la unidad de terapia intensiva con los datos ya obtenidos desde el día uno hasta el día del egreso se calculó el APACHE II de ingreso y el APACHE II a los 14 días, y se calculó la diferencia de dichos

parámetros, además se realizó una tabla de frecuencia de los pacientes vivos y muertos para poder aplicar los estadísticos.

5.7.2 PROCEDIMIENTOS

- Paso 1: Se elaboró un listado sobre las estatinas a utilizar manera aleatoria.
- Paso 2: Se calificó al paciente ingresado (UTI o UCI), con diagnóstico establecido, mediante criterios de inclusión como candidato apto para el estudio. Se explicó el estudio a familiares del paciente en condición de atención y solicitud de consentimiento informado, enfatizándose en riesgos y beneficios.
- Paso 3: Se asignó el medicamento que se administró al paciente por el personal de enfermería
- Paso 4: Se recopilaron los datos a través del instrumento de recolección de datos y se llenó a diario el instrumento de recolección de datos para posteriormente traspararlo a la base de datos utilizando al software utilizado
- Plan de rescate: Tomando en cuenta que al presentar deterioro clínico, y habiendo descartado todas las diferentes causas, ya sean ventilatorias, hematológicas, etc., se llegó a la conclusión que estaba siendo afectado por una u otra estatina, se realizó un plan de rescate para modificar ésta al 4º día de haber iniciado la administración de estatina, para no poner en riesgo la vida del paciente. Ya que la respuesta metabólica se divide en dos fases, una aguda al 3er o 4to día luego del inicio del tratamiento, y otra crónica que puede persistir más allá de los 10 días. Por esta razón se planteó el plan de rescate al 4º día.

5.7.3 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

La Boleta de recolección (ver Anexo) contiene el número de cama, edad, genero, morbilidad, ingreso y día 14 en UCIA y UTIA, estatinas administradas, variables fisiológicas con puntaje según lo encontrado en el paciente, condición de egreso.

5.7.4 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE INFORMACION

Se realizó un muestreo aleatorio 1:1 de todos los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia intensiva del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizaron 3 grupos, al grupo 1 se le administro 20 mg de rosuvastatina, al grupo 2 se le administro 20 mg de atorvastatina y al grupo 3 no se le administro ninguna estatina.

Se tomaron valores de ingreso y a los 14 días del Score de APACHE II, SOFA y pruebas de laboratorio: velocidad de sedimentación, proteína C reactiva como

reactantes de fase aguda, Hematología donde se valoraron el nivel de los leucocitosis, pruebas de función hepática con ASAT, ALAT, y niveles de bilirrubinas necesarias para poder aplicar las escalas de severidad, cada día se fue valorando el estado clínico del paciente hasta el evento fatal si es que se presentaba luego de los 14 días de estar ingresado en el servicio.

Posteriormente a ello se tomaron los datos en el instrumento de recolección de datos.

5.7.5 PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE LA INFORMACION:

Se realizó el procesamiento de datos haciendo uso del programa PSPP versión 0.8.3. Las variables numéricas se presentan con medias y desviación estándar y las variables categóricas se presentan en frecuencia y porcentaje. Se utilizó la prueba de Shapiro - Wilk para una muestra para ver normalidad de la misma y prueba de kruskal – wallis con error alfa de 0.05 que representa un índice de confiabilidad del 95%. A demás se realizó chi cuadrado para muestras categóricas.

5.8 ALCANCES Y LIMITACIONES:

5.8.1 ALCANCES:

Comparar la utilización Rosuvastatina y Atorvastatina y la no administración de estatinas permitió conocer cuál fue la influencia de dichas estatinas en el paciente con sepsis y choque séptico y contribuyó proporcionando información importante en la morbi – mortalidad de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

5.8.2 LIMITACIONES:

Fichas clínicas mal documentadas de los pacientes.

Dificultad de la institución para proveer de las estatinas durante el estudio.

Falta de reactivo para cada una de las pruebas de laboratorios realizadas a pacientes.

5.9 ÉTICA

El presente trabajo de investigación se centró en la evaluación en relación a morbi-mortalidad de los pacientes de Unidad Terapia Intensiva y Unidad de Cuidados Intermedios del IGSS Hospital General de Enfermedades en pacientes con sepsis y choque séptico, asociada a la utilización de atorvastatina, rosuvastatina y sin utilización de estatinas, el cual fue realizado tomando en cuenta y respetando los principios de bioética.

Este trabajo se incluye dentro de la categoría II (riesgo mínimo), que comprende el registro de datos por medio de procedimiento diagnósticos de rutina, como: medición de signos vitales, extracción de sangre, utilización de estatinas ya establecidas en estudios previos, así como su dosis y vías de administración.

El estudio se realizó de una manera honesta, responsable, equitativa, respetando siempre la integridad del paciente, sin que se afectara el pronóstico y evolución del mismo. Se realizó un documento de conocimiento informado para los pacientes que se encuentren conscientes o los familiares más cercanos del mismo, con información del estudio y autorización para participar en el mismo. Y quienes no aceptaron participar en el estudio, o decidieron abandonar, no se vieron afectados en su tratamiento, ni en la relación médico-paciente, además todos los pacientes recibieron su terapia antibiótica y acciones encaminadas al control y resolución del proceso infeccioso, con esto incluimos el principio de justicia y autonomía.

VI. RESULTADOS

TABLA 1.
CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.

	Atorvastatina	Rosuvastatina	Sin estatinas	P valor
SEXO f (%)				0.215
Masculino	9 (39.1)	9 (39.1)	5 (21.7)	
Femenino	5 (26.3)	5 (26.3)	9 (47)	
EDAD X (DE)	54 (15)	64 (17)	65 (16)	0.097
APACHE De Ingreso Me (RQ)	18.5(21)	21(18)	30.5(21)	0.048
APACHE II Día 14	7(28)	8.5(31)	14.5(31)	<0.01
SOFA al ingreso Me (RQ)	4.5(4)	5.5(3)	6(7)	<0.01
SOFA Día 14	2(8)	2(9)	3(9)	<0.01
VS al ingreso Me (RQ)	55(76)	72(63)	43(34)	0.060
VS Día 14	28(52.5)	29.5(60.5)	25(49.25)	<0.01
PCR al ingreso Me (RQ)	69.5(70.16)	76(57.75)	60(102.23)	<0.01
PCR Día 14	42.5(53.75)	48.5(105)	37.5(54.5)	<0.01

FUENTE: Boleta de recolección de datos

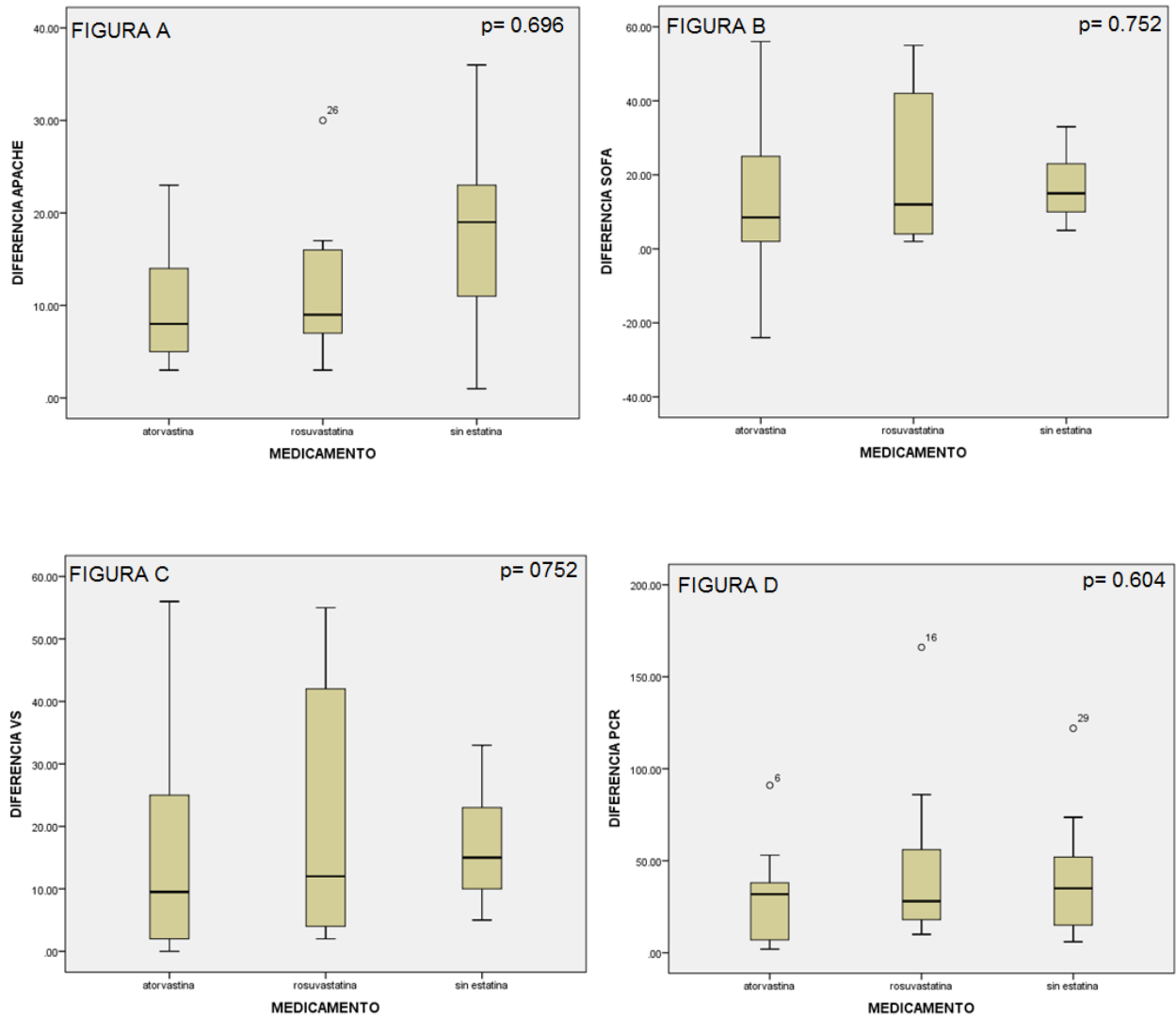
TABLA 2
CONDICION DE EGRESO DE PACIENTES

	Atorvastatina	Rosuvastatina	Sin estatinas	P valor
CONDICION DE EGRESO f (%)				0.898
FALLECIDO	4 (28.6)	5 (35.7)	5 (35.7)	
VIVO	10 (71.4)	9 (64.3)	9 (64.3)	

FUENTE: Boleta de recolección de datos

FIGURA 1

Morbi-mortalidad y efecto antiinflamatorio en paciente con utilización y sin utilización de estatinas



Fuente: Boleta de recolección de datos

VII. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Fueron sujeto de estudio 42 pacientes que se encontraban ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, siendo divididos en 3 grupos de 14 pacientes cada grupo.

Las características demográficas de la población que fue sometida al estudio presentó una distribución por sexo con una predominancia para el sexo masculino en el grupo de atorvastatina 9(39.1%) y rosuvastatina 9(39.1%) y con predominancia para el sexo femenina en los que no utilizaron ninguna estatina 9(47%). (Tabla 1)

Las variables numéricas se presentan con mediana y rango intercuartilico y las variables categóricas se presentan en frecuencia y porcentaje. VS: velocidad de sedimentación. PCR: proteína C reactiva. Se realizó kruskal wallis para normalidad de la muestra

Se utilizó chi cuadrado para las variables categóricas y kruskal wallis para las variables numéricas, con valor de p (0.215) para edad, $p=0.097$ para sexo, $p=0.048$ para APACHE de ingreso, p valor de <0.01 para APACHE II Día 14, $p \leq 0.01$ para APACHE 14 Día, $p \leq 0.01$ para SOFA Ingreso y SOFA 14 Días, $p=0.060$ para VS de ingreso y $p \leq 0.01$ para VS Día 14, PCR ingreso y PCR día 14, no hay normalidad en la muestra excepto para VS al ingreso con $p=0.060$.

La condición de egreso de los pacientes ingresados a UTIA ó UCIA luego de los catorce días fue que 14 fallecieron, 5 para el grupo de rosuvastatina y sin estatina y 4 para el grupo de atorvastatina, con un valor de $p=0.898$. (Tabla 2)

Las variables de APACHE II De Ingreso con una mediana de 18.5 y rango intercuartilico de 21, para atorvastatina, para rosuvastatina una mediana de 21 y rango intercuartilico de 18 y para paciente sin utilización de estatinas una mediana de 30.5 y rango intercuartilico de 21, en APACHE día 14 para pacientes con utilización de atorvastatina la mediana fue 7 con rango intercuartilico de 28, para rosuvastatina mediana de 8.5 y rango intercuartilico 31 y para sin utilización de estatinas mediana de 14.5 y rango intercuartilico de 31, para SOFA al ingreso para pacientes con utilización de atorvastatina la mediana fue de 4.5 con rango intercuartilico de 4, para rosuvastatina con mediana de 5.5 y rango intercuartilico de 3 y para sin utilización de estatinas con mediana de 6 y rango intercuartilico, para SOFA día 14 para

pacientes con utilización de atorvastatina la mediana fue de 2 con rango intercuartilico de 8, para rosuvastatina con mediana de 2 y rango intercuartilico de 9 y sin utilización de estatinas con mediana de 3 y rango intercuartilico de 9, para VS al ingreso para pacientes con utilización de atorvastatina con mediana de 55 y rango intercuartilico de 76, con rosuvastatina con mediana de 72 y rango intercuartilico de 9 y sin estatina mediana de 3 con rango intercuartilico de 9, para VS día 14 para pacientes con utilización de atorvastatina con mediana de 28 y rango intercuartilico de 52.5, rosuvastatina con mediana de 29.5 con rango intercuartilico de 60.5 y sin estatina con mediana de 25 con rango intercuartilico de 49.25, para pacientes con PCR al ingreso con utilización de atorvastatina con mediana con de 69.5 con rango intercuartilico de 70.16, rosuvastatina con mediana de 76 y rango intercuartilico de 57.75 y sin utilización de estatinas con mediana de 60 y rango intercuartilico de 102.23, para pacientes con PCR día 14 con utilización de atorvastatina con mediana de 42.5 y rango intercuartilico de 53.75, rosuvastatina con mediana de 48.5 y rango intercuartilico de 105 y sin utilización de estatinas con mediana de 37.5 y rango intercuartilico de 54.4. (Tabla 1)

La diferencia de los valores de APACHE II Ingreso y APACHE II a los 14 días, SOFA ingreso y SOFA a los 14 días, VS de Ingreso y VS a los 14 días así como PCR ingreso y PCR a los 14 días, se aplicó el test de kruskal wallis con $p=0.696$ para la diferencia de apache, $p=0.752$ diferencia SOFA, $p=0.752$ diferencia VS y $p=0.604$ para diferencia PCR. (Figura 1)

Los pacientes fueron leatorizados 1:1 en 3 grupos, atorvastatina, rosuvastatina y sin estatinas. En cuanto a las características generales de los paciente se encontró que no hubo diferencia en el número de paciente de sexo masculino en cuanto a los pacientes a quienes se les administro atorvastatina 9 (39.1%) y rosuvastatina 9 (39.1%), tampoco hubo diferencia en el sexo femenino respecto al número de pacientes a quienes se les administro atorvastatina 5(26.3%) y rosuvastatina 5 (26.3%).

Se midió la morbilidad del paciente mediante la escala de APACHE II y SOFA, y se obtuvieron mediciones de ingreso de APACHE II de ingreso con medianas de 18.5, 21 y 30.5 en pacientes a quienes se les administro atorvastatina, rosuvastatina y sin utilización de estatinas en el orden respectivo y a los 14 días se observó un descenso de más del 50% en los pacientes que utilizaron atorvastatina mediana 7 y rosuvastatina meidana 8.5 no así en los que no utilizaron estatinas 30.5 (Tabla 1), pero no fue así en la medición del SOFA, en

comparación con el estudio Kopterides et al, en donde se realizó revisión crítica de 22 estudios con 177.260 pacientes (7 cohortes prospectivas, 12 cohortes retrospectivas, 2 retrospectivos y 1 ensayo clínico aleatorizado), concluyen que la mayoría de los estudios señalan que las estatinas tienen un efecto beneficioso sobre el resultado de la infección, pero no se realizó mediciones de escalas de severidad o predictores de mortalidad con en este estudio como APACHE II Y SOFA, pero comparado con el estudio presentado por Merx MW, Liehn EA, Graf J en Circulation en el que se valoró el efecto de simvastatina, atorvastatina, pravastatina y fluvastatina administradas seis horas después de iniciado el cuadro séptico, demostró aumento significativo en la sobrevida ($p < 0.05$), con excepción de fluvastatina ($p = 0.75$).

Son diversos los estudios retrospectivos de pacientes con sepsis, en donde se hace referencia al efecto regulador de la inflamación con el uso de estatinas, así como su impacto en la mortalidad, en el presente estudio si se observó que hubo una disminución en cuanto a los valores de reactantes de fase aguda en los 3 grupos de pacientes que utilizaron estatinas y los que no utilizaron, observándose una media en VS de Ingreso de 55 y 72 para los pacientes que utilizaron atorvastatina y rosuvastatina respectivamente y a los 14 días con medianas de 28 y 29.5 respectivamente al igual que PCR de ingreso con una mediana de 59,5 y 76 con utilización de atorvastatina y rosuvastatina y a los 14 días con una mediana de 42.5 y 48.5 respectivamente., y en los que no utilizaron estatinas con VS de ingreso con mediana de 43 y a los 14 días mediana de 25 y para PCR al ingreso mediana de 60 y a los 14 días con una mediana 37, si bien es cierto se presentó una mayor reducción de los valores en cuanto a los pacientes que si utilizaron estatinas no fue significativamente estadístico en el p valor, ya que para la VS el p valor fue de 0.752 y para PCR el p valor fue de 0.604 (figura 1), de la misma forma en el estudio realizado por Celso Montoya González, Ariadna Hernández Luna, Manuel Poblano Morales, et al. 2009, se demostró que hubo reducción de la respuesta inflamatoria desde la primera evaluación realizada en el día 5 de inicio de la simvastatina y persistió hasta el final del estudio, el día 14 a diferencia del estudio que se presenta ellos realizaron mediciones al día 5, 10 y 14, que si bien es cierto el valor de los reactantes de fase aguda iniciaron a disminuir al quinto día este valor de mantuvo hasta el día 14 sin mayores modificaciones en los mismos

7.1 CONCLUSIONES

- 7.1.1 No hubo diferencia en cuanto a la morbi-mortalidad en pacientes que cursan con sepsis o estado de choque ingresados a la unidad de terapia intensiva con o sin la utilización de rosuvastatina ó atorvastatina y sin utilización de las mismas, ya que presento p valor > 0.05 (figura 1).
- 7.1.2 Si hubo diferencia en la respuesta de APACHE II de ingreso y a los 14 días en los pacientes que utilizaron atorvastatina y rosuvastatina y sin utilización de estatinas pero sin significancia estadística $p = 0.696$ (Tabla 1 y figura 1 a).
- 7.1.3 No hubo diferencia en el efecto antiinflamatorio evaluado por la medición de velocidad de sedimentación y proteína C reactiva en los pacientes que se les administro rosuvastatina o atorvastatin en comparación a los que no se les fue administrado obteniéndose p valor > 0.05 (figura 1 c y d).
- 7.1.4 No hubo diferencia al comparar la escala de SOFA como parámetro de morbilidad en los pacientes que se les administro estatinas en comparación a los que no se les fue administrado con p valor > 0.05 (figura 1 b)
- 7.1.5 No hubo diferencia al comparar la condición de egreso de los paciente a quienes se les administro atorvastaina o rosuvastatina y sin utilización de alguna de ellas con p valor $= 0.898$ (tabla 2)

7.2 RECOMENDACIONES

- 7.2.1 Realizar el estudio en más centros hospitalarios para aumentar la población.
- 7.2.2 Incluir en futuros estudios otros marcadores inflamatorios como son interleucinas y factor de necrosis tumoral, los cuales resultan ser más sensibles durante la sepsis.

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Rodríguez Tobón FA. Henao López AI. Osorno Upegui SC. Jaimes Barragán FA. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en el servicio de urgencias de adultos IATREIA [en línea] 09/2007 [citado mayo 2012] ; 20(3): 223 – 243. Disponible: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v33n3/v33n3a8.pdf>
2. Briceño I, MD. Etiología, *Sepsis: Tratamiento* Medcrit [en línea] 2006 [citado mayo 2012]; 3(1): 1-13. Disponible: <http://www.medicrit.com/rev/v3n1/3101.pdf>
3. Briceño I, MD. Sepsis: Etiología, *Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico*, Medcrit [en línea] 2005 [citado mayo 2012]; 2(9): 203-213. Disponible: http://www.medicrit.com/Revista/v2n9_05/0000200500200900203.pdf
4. Vinayak J. Gutierrez G. *Severe Sepsis and Septic Shock*. Chest [en línea] 2007 [citado mayo 2012]; 131; 1267-1269. Disponible: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1085041&resultClick=1>
5. Raúl Carrillo-Esper, Santos Rivera-Buendía, Jorge Raúl Carrillo-Córdova y Luis Daniel Carrillo-Córdova. *Estatinas, ¿alternativa terapéutica en sepsis?*. Artículo de revisión. medigraphic Artemisa Gac Méd Méx, [en línea] 2007 [citado mayo 2012]; 143(6) Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm076g.pdf>
6. Montoya González C., Hernández Luna A., Poblano Morales M., Olvera Guzmán C., Aguirre Sánchez J., Franco Granillo J. Efecto antiinflamatorio de las estatinas en la sepsis. medigraphic Artemis en línea. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica Y Terapia Intensiva. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int [en línea] 2009 [citado mayo 2015];23(3):130-141
Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2009/ti093d.pdf>
7. Huacuja Álvarez F, Gómez Duque M, Ortiz Vargas JC, Soberanes Velázquez B, Arévalo Moreno V, Morales Villegas E, Sánchez-Reyes L, Illegas G, Sánchez-Reyes L, Fanghänel G; Efectos de las estatinas más allá del colesterol; Artículos de Revisión; Revista de Endocrinología y Nutrición [en línea] 2006 [citado mayo 2013];14(2):73-88; Abril - Junio 2006 pp 73 – 78; Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2006/er062c.pdf>
8. Dr. R. Phillip Dellinger1; Dr. Mitchell M.Levy; Dr. Andrew Rhodes; Dr. Djillali Annane; Dr. Herwig Gerlach; Dr. Steven M. Opal, Et Al; *Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico*, Critical Care Medicine [en línea] 2012; 41(2) [citado marzo 2013].

Disponible: <http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/guidelines-spanish.pdf>

9. Pruefer D, Makowski J, Schnell M. Simvastatin inhibits inflammatory properties of Staphylococcus aureus alpha-toxin. *Circulation* [en línea] 2002 [citado junio 2012];106:2104-2110. Disponible: <http://circ.ahajournals.org/content/106/16/2104.full.pdf+html>
10. Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R. Statin-induced expression of decay accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Circ Res* [en línea] 2002 [citado junio 2012];91:696-703. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/content/91/8/696.full.pdf>
11. 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* [en línea] 2012 [citado junio 2012], 16: R231. Disponible: <http://www.ccforum.com/content/pdf/cc11895.pdf>
12. Carrillo Esper R, Carrillo Córdova JR, Carrillo Córdova LD, Estatinas y Sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos; *Med Int Mex* [en línea] 2009 [citado mayo 2012];25(5):372-8, disponible en: www.nietoeditores.com.mx
13. Villanova Martínez M. Papel de las estatinas en la prevención y tratamiento de la sepsis: una revisión sistemática [En Línea]. Lugar asociación; 2010 [citado] Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Artículo nº 1493. Vol 10 nº 4, abril. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2010/04/REMI1493.html>
14. Carrillo Esper Raúl, estatinas en sepsis. Distrito Federal, México *Cir Ciruj* [en línea] 2008 [citado mayo 2012]; 76:99-100. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=6627620>.
15. Emberson J, Bennett J, Estatinas y Proteína C Reactiva (PCR) *Lancet* [en línea] 2011 [citado junio 2012]; 377: 469-76. Disponible: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(10\)62174-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(10)62174-5.pdf)
16. Illán Gómez F, M. Alcaraz Tafalla Soledad, Pascual Díaz M., Carrillo Alcaraz A. *Med Clin (Barc)* [en línea] 2004 [citado junio 2012];123(14):535-7
17. Kryziak R, Gdula-Dymek A, Okopien. Effect of Simvastatin and Fenofibrate on Cytokine Release and Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus With Mixed Dyslipidemia; *American Journal of Cardiology* [en línea] Abr 2011 [citado mayo 2012];

- 107(7):1010-1018. Disponible: [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(10\)02547-6/pdf](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(10)02547-6/pdf)
18. Loza Vázquez A, León Gil y León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. *Med Intensiva* [en línea] 2011 [citado mayo 2012];35(4):236—245. Disponible en: www.elsevier.es/medintensiva
 19. Carrillo-Esper R. Estatinas en influenza. *Cir Ciruj* 2009;77:351-352 disponible: <http://www.circiruj.edilaser.net/es/pdf/7705/2009-77-05-351-352.pdf>
 20. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackman DG. Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* [en línea] 2007 [citado mayo 2012];7:358-368. Disponible en: www.thelancet.com
 21. Terblanche M, Almong Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? *Lancet Infect Dis* [en línea] 2006 [citado mayo 2012];6:242-248. Disponible en: www.thelancet.com
 22. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemoter* [en línea] 2007 [citado junio 2012];60:1885-1886. 16. Schmid H, Hennen R, Keller A. Disponible en: www.jac.oxfordjournals.org
 23. Majumdar S, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* [en línea] 2006 [citado junio 2012];333:999- 1003. Disponible en: www.bmj.com
 24. Almog Y. Statins, inflammation, and sepsis: hypothesis. *Chest* [en línea] 2003 [citado mayo 2012]; 124: 740—43. Disponible en: journal.publications.chestnet.org
 25. Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* [en línea] 2002 [citado mayo 2012]; 106: 2041-2042. Disponible en: circ.ahajournals.org

IX. ANEXOS

9.1 ANEXO No. 1:

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

NUMERO DE CAMA _____ FECHA DE INGRESO _____

EDAD: _____

GENERO: F _____ M _____

Morbilidad: _____

Terapéutica usada: Atorvastatina: _____ Rosuvastatina: _____ Sin Estatina: _____

CONDICION DE EGRESO: Vivo: _____ Falleció: _____

Variables fisiológicas	4	3	2	1	0	1	2	3	4	PUNTOS
Temperatura (°C)	41°	39-40,9°	---	38,5-38,9°	36-38,4°	34-34,5°	32-33,9°	30-31,9°	<29,9°	
PAM	>160	130-159	110-129	---	70-109	---	50-69	---	>49	
FC	>180	140-179	110-139	---	70-109	---	55-69	40-54	<39	
FR	>50	33-49	---	25-34	12—24	10--11	6 ---9	---	<5	
Oxygenación: AaDO ₂ o PaO ₂ (mmHg)										
a. FiO ₂ □ 0,5, registrar AaDO ₂	>500	350-499	200-349	---	<200	---	---	---	---	
b. FiO ₂ <0,5, registrar sólo PaO ₂	---	---	---	---	PO ₂ >70	PO ₂ 61-70	---	PO ₂ 55-60	PO ₂ <55	
pH arterial	>7,7	7,6-7,69	---	7,5-7,59	7,33-7,49	---	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15	
Na+ (mmol/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	---	120-129	111-119	<110	
K+ (mmol/l)	>7	6-6,9	---	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	---	<2,5	
Creatinina sérica (mg/dl)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9	---	0,6-1,4	---	<0,6	---	---	
Hematocrito (%)	> 60	---	50-50,9	46-49,9	30-45,9	---	20-20,9	---	<20	
Leucocitos (total/mm ³)	> 40	---	20-39,9	15-19,9	3-14,9	---	1-2,9	---	<1	
Puntuación GLASGOW COMA SCORE = 15 – Puntuación GCS real										
puntuación por edad										
puntuación por enfermedad crónica										
TOTAL DE APACHE II										

PAM: presión arterial media; **FC:** Frecuencia Cardiaca; **FR:** Frecuencia respiratoria; **Na+:** Sodio; **K+:** Potasio

9.1 ANEXO No. 2

HOJA DE INFORMACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL FAMILIAR DEL POSIBLE PARTICIPANTE.

Yo Jorge Alberto Serapio Escobedo estudiante de Maestría y Especialidad de Medicina Interna del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social actualmente me encuentro elaborando mi trabajo de investigación sobre *Rosuvastatina y Atorvastatina*: Implicación en morbilidad y mortalidad en pacientes de terapia intensiva con sepsis y en estado de choque. Las estatinas (Rosuvastatina y Atorvastatina) inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La HMG-CoA reductasa es una enzima que ayuda al organismo a producir colesterol. Las estatinas ayudan a bloquear esta enzima, lo cual hace que el organismo produzca menos colesterol se provee a los paciente que se encuentran en cuidado intensivo a través de una sonda naso gástrica (un tubo delgado flexible que entra por la nariz hasta llegar al estómago) pero también se ha visto un efecto antiinflamatorio de las mismas en pacientes de terapia intensiva, se le brindara información para invitarlo a participar en nuestro estudio, antes de decidirse usted puede hablar con alguien para que se sienta cómodo sobre la investigación, si en algún momento de la información tiene dudas puede detenernos para poder explicarle de una forma más clara. Por la complejidad fisiopatológica y molecular de la sepsis, el bloqueo de una sola vía no es suficiente para modular y revertir el proceso proinflamatorio y procoagulante, por lo que el bloquear diferentes vías de señalización es una estrategia promisorio; por ello las estatinas son una opción en el tratamiento de los pacientes con sepsis y choque séptico y se ha relacionado con la disminución de los días estancia en la unidad de terapia intensiva.

Están invitados a participar en este estudio los pacientes que se encuentran en la Unidad de Terapia Intensiva y Unidad de Cuidados Intermedios del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social que se encuentran en sepsis y estado de choque a quienes se les pueda administrar por vía oral el medicamento, su encargado o familiar más cercano autorice dicha participación. Es importante hacer énfasis, en que ninguno de los tipos de estatina es mala, ambas son de ayuda la paciente en la disminución del proceso antiinflamatorio del pacientes, lo que se pretende es aportar una evidencia para el futuro, sobre la influencia que tienen el tipo de estatina y la no utilización de la misma en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, lo que se traduciría en menor tiempo de estancia en el Hospital.

El presente documento tiene como finalidad informar respecto al trabajo de investigación a realizar, titulado **ROSUVASTATINA Y ATORVASTATINA EN SEPSIS: IMPACTO EN MORBI-MORTALIDAD DE PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMO.**

Estudio clínico no observacional, prospectivo, longitudinal y analítico en pacientes críticamente enfermos con sepsis y estado de choque en la Unidad de Terapia Intensiva y Cuidado Crítico del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; Durante el periodo de Enero del 2013 a Mayo del 2014.

- En el estudio participarán todos los pacientes que ingresen a la unidad de cuidados Intensivos o intermedios y que cumplan los criterios de inclusión
- Los datos requeridos para calcular el puntaje de cada paciente serán recabados de la historia clínica y corresponden a datos de laboratorio y de tratamiento, que se hacen diariamente como parte de la atención del paciente. No acarrea ningún riesgo para el paciente, ni interrumpe su terapia, ni la labor de los médicos tratantes, ni las relaciones con los familiares del paciente.
- La información que resulte del cálculo del referido puntaje, facilitará el conocimiento científico de la enfermedad, abre posibilidades de mejoras en el manejo en un futuro, de otros pacientes en condiciones similares.
- La participación de los pacientes es de carácter voluntario con autorización expresa de los familiares responsables ya que el paciente no puede ejercer su voluntad a causa de la severidad de la enfermedad. Así mismo el familiar puede autorizar su retiro del estudio, en cualquier momento, sin que ello altere su tratamiento, ni la relación médico – paciente

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOJA DE AUTORIZACIÓN

ROSUVASTATINA Y ATORVASTATINA EN SEPSIS: IMPACTO EN MORBI-MORTALIDAD DE PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMO. Estudio clínico no observacional, prospectivo, longitudinal y analítico en pacientes críticamente enfermos con sepsis y estado de choque en la Unidad de Terapia Intensiva y Cuidado Crítico del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; Durante el periodo de Enero del 2013 a Mayo del 2014.

Yo,.....en calidad de responsable del apaciente

En caso de parentesco, tipo de parentesco:

- Doy testimonio que he **leído la Hoja de Consentimiento** del trabajo de investigación arriba señalado, he podido así mismo preguntar lo que he considerado pertinente sobre dicho estudio y considero que he recibido suficiente información al respecto.
- He hablado con el investigador responsable del presente estudio.
- También soy consciente que la participación de mi familiar es de carácter voluntario.
- También estoy informado que puedo retirar a mi familiar de dicho estudio:
 - Cuando lo desee
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en los cuidados de mi familiar
- De acuerdo a lo anterior, presto libremente mi conformidad para que mi familiar participe en el estudio señalado, para lo cual firmo.

Guatemala del 201____

Familiar responsable

Testigo

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **Rosuvastatina y atorvastatina en sepsis: impacto en morbi-mortalidad de pacientes críticamente enfermos**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.