



REVISIÓN

Efecto de la administración de las estatinas en la patología crítica no cardiológica

M. Ruiz-Bailén^{a,*}, J. Pérez-Valenzuela^b, A. Ferrezuelo-Mata^b y R.J. Obra-Cuadra^b

^a Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Medicina Intensiva, Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 16 de octubre de 2009; aceptado el 31 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 13 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
Paciente críticamente enfermo;
Sepsis;
Mortalidad

KEYWORDS

Statins;
Critically ill patient;
Sepsis;
Mortality

Resumen La administración de estatinas se ha mostrado eficaz en reducir la mortalidad cardiovascular. Su beneficio podría expandirse hacia otras áreas de la medicina intensiva, pudiendo disminuir la mortalidad del paciente críticamente enfermo. Existen diversos estudios, aunque sin un alto nivel de evidencia, en el que parece detectarse un posible beneficio en su administración, y un empeoramiento clínico con la discontinuación de estos fármacos, sobre los pacientes que previamente las tomaban.

A pesar de que la mayoría de los pacientes que tomaban previamente estatinas, lo hacían como prevención primaria o secundaria, teniendo por tanto una mayor comorbilidad, en global se detecta una disminución de la mortalidad en dichos subgrupos. Este beneficio podría ser generalizado ante toda la patología crítica, aunque se requieren estudios con un mayor nivel de evidencia, para su adecuada contrastación.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Effect of the administration of statins in non-cardiac critical disease

Abstract Administration of statins has been shown to be effective in reducing cardiovascular mortality. Their benefit could expand towards other areas of intensive medicine, it being possible to decrease mortality of the critically ill patient. There are several studies, although without a high level of evidence, that have detected a possible benefit when they are administered as well as clinical deterioration when they are discontinued, compared to those patients who had previously taken them.

Even though most of the patients who had previously taken statins did so as primary or secondary prevention, thus having greater comorbidity, overall, a decrease is detected in the mortality of these subgroups. This benefit could be generalized to all the critical conditions, although studies with a higher level of evidence are needed for their adequate comparison.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruizbailen@telefonica.net (M. Ruiz-Bailén).

Introducción

En Medicina Intensiva, existe evidencia que ante un paciente con patología crítica de cualquier origen, se puede generar una disfunción miocárdica, potencialmente reversible, y que puede modificar el pronóstico del paciente¹ (figs. 1–3). Esta disfunción miocárdica que acontece al paciente crítico, semejante a la miocardiopatía de estrés, tiene una etiología

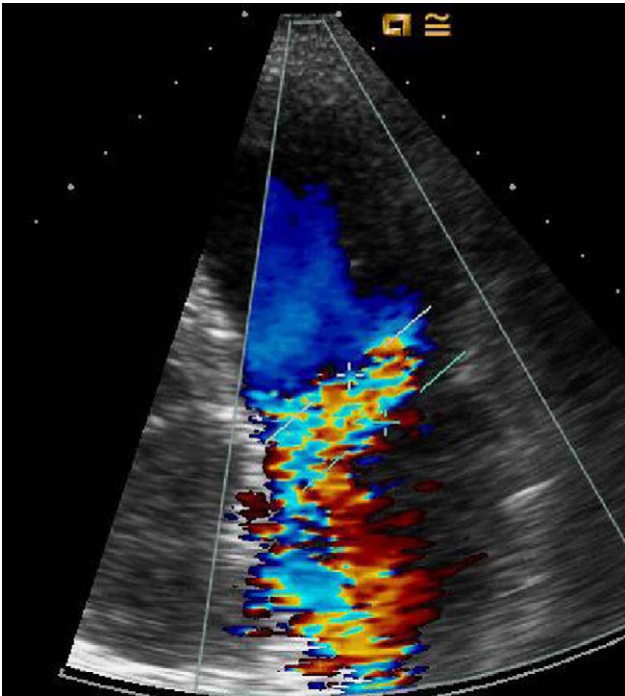


Figura 1 Imagen ecocardiográfica, plano apical 4 cámaras. Se observa una insuficiencia mitral aguda, tras ruptura espontánea de una cuerda tendinosa, como complicación de una neumonía. Vena contracta de 1 cm. En la cirugía de implante de prótesis mitral se evidenció la ausencia de endocarditis. La coronariografía confirmó la normalidad de las arterias coronarias epicárdicas.

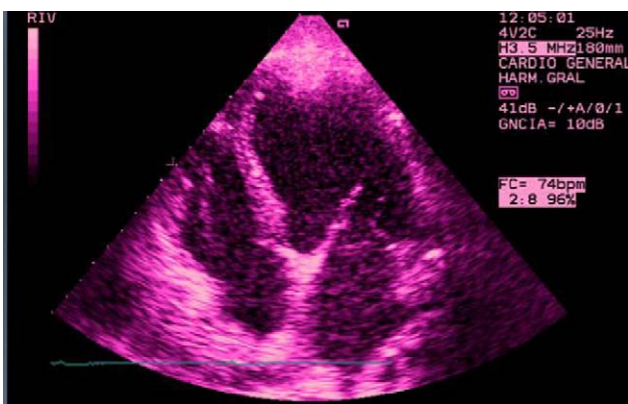


Figura 2 Imagen ecocardiográfica de un paciente sometido a cirugía mayor abdominal, y en situación de shock séptico por una peritonitis. El ventrículo izquierdo muestra un remodelado patológico, similar al generado en un IAM anterior. El paciente sobrevivió y la imagen se normalizó.

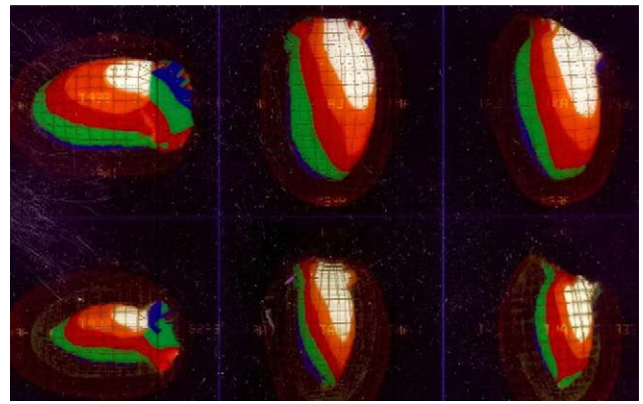


Figura 3 Imagen isotópica del paciente anterior, tras la recuperación del shock séptico. Imagen compatible con la normalidad, y sin sugerir isquemia miocárdica. La coronariografía realizada mostró normalidad de las arterias coronarias epicárdicas.

incierta, aunque comienza a entenderse, estando involucrados entre otros: 1) la isquemia miocárdica, 2) la respuesta inflamatoria sistémica, 3) la aterosclerosis, 4) el efecto lesivo de las catecolaminas, o incluso una predeterminación genética, etc. No obstante no se conoce ninguna vía para atenuar esta complicación, aunque se comienza a recomendar la necesidad de estudiar la administración de una terapia cardioprotectora ante los pacientes críticamente enfermos, en la que podrían tener un rol especial los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y las estatinas. En la actualidad se discute el posible efecto de las estatinas en la patología no cardiovascular. El objetivo de este manuscrito es realizar una revisión sobre el posible efecto de las estatinas ante la patología crítica no cardiológica.

El postoperatorio de cirugía cardíaca mantiene una tasa nada despreciable de morbimortalidad, pudiendo sugerirse un efecto cardioprotector con la administración de estatinas. Mediante un estudio retrospectivo con 1.663 pacientes sometidos a cirugía electiva de bypass aortocoronario, Pan et al² encontraron una reducción significativa en la mortalidad a los 30 días de la cirugía (3,75% versus 1,8%, $p=0,01$); sobre los pacientes que recibieron estatinas (943 pacientes). Aunque no se modificaron la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) peroperatorio, arritmias, accidente cerebrovascular (ACV) o insuficiencia renal. Sin embargo Ali et al³ mediante una cohorte de 5.469 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria no encontraron ningún beneficio con la administración de estatinas. Collard et al⁴ mediante un estudio longitudinal, prospectivo que incluía 5.436 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria electiva; encontraron una mejoría significativa en la mortalidad global (en los 3 primeros días, 1,4% versus un 0,3% $p<0,001$), aunque no hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria. Sin embargo el análisis multivariante detectó que la suspensión de las estatinas se asoció independientemente con un aumento del riesgo de mortalidad cardíaca postoperatoria. Ese posible beneficio de las estatinas podría ser consecuencia de una actividad antiinflamatoria. Esta hipótesis se genera tras observar que la administración de simvastatina en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, y que requieren bypass cardiopulmonar

presentan una reducción de IL-6 e IL-8 con una mayor tasa de apoptosis de los neutrófilos, (estudio realizado mediante asignación a la administración de 40 mg de simvastatina durante 3 semanas antes de la cirugía o a placebo)⁵. Chello et al, mediante un reciente meta-análisis con 30.000 pacientes sometidos a cirugía cardiaca ha demostrado beneficios significativos, con la administración preoperatoria de estatinas. Beneficios ante cualquier causa de mortalidad, ante la fibrilación auricular y ante el ACV, aunque no confiere ningún beneficio en el IAM peroperatorio, o frente al fallo renal⁶. En dicho estudio se objetivó una reducción absoluta de la mortalidad del 1,5% en el postoperatorio precoz. La mortalidad global en el grupo control fue del 3,7%. Además mediante un estudio clínico observacional, se podría sugerir que la administración de estatinas podría asociarse a un descenso significativo del fallo cardiaco, de las arritmias malignas, o de la muerte cardiaca. Igualmente esa reducción de los eventos cardiovasculares podría ser «dosis dependiente», OR 0,56; IC al 95%; 0,32–0,96⁷.

Una de las causas de mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía mayor no cardiaca, es la mortalidad cardiológica, no obstante no es bien conocida cual es su incidencia, aunque se cree que podría ser elevada⁸. Mangano et al, sobre una cohorte de 6.237 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular no cardiaca, obtuvieron una incidencia de muerte cardiovascular o IAM peroperatorio del 2,5% (rango 2,0–3,7); mientras que sobre pacientes con patología vascular preexistente, estas complicaciones se elevaron al 6,6% (rango 2,2–19,0%)⁹. Poldemans et al, mediante un estudio de casos y controles con 2.816 pacientes postquirúrgicos, (mortalidad postquirúrgica global del 5,6%), detectaron que los pacientes tratados mediante estatinas previas al acto quirúrgico, presentaron una menor mortalidad postquirúrgica (OR ajustada 0,22; IC al 95%; 0,10–0,47); aunque dichos pacientes tratados con estatinas pudieran presentar una mayor morbilidad, (recibiendo las estatinas como prevención primaria o secundaria)¹⁰. Kertair et al, encontraron, en el seguimiento a los 30 días, una disminución de la mortalidad o del desarrollo de IAM peroperatorio, (mantenida en el análisis multivariante y en el análisis de propensión) sobre 570 pacientes sometidos a cirugía de aorta abdominal, con la administración de betabloqueantes y de estatinas¹¹. El estudio observacional más importante, al menos en cuanto al número de pacientes incluidos y al utilizar un modelo mediante análisis de propensión, es el realizado por Lindenauer. Dicho estudio fue realizado en 329 hospitales de EE.UU., incluyendo 780.591 pacientes sometidos a cirugía mayor no cardiaca. La inclusión fue realizada, considerando al grupo tratado con estatinas, si éstas fueron iniciadas en las primeras 48h previas a la cirugía. Recibieron estatinas previas a la cirugía 2.185 pacientes, siendo éstas administradas sobre pacientes más añosos, más diabéticos, con más insuficiencia cardiaca o más hiperlipidemia. A pesar de ello, la mortalidad cruda fue menor en el grupo tratado con estatinas; 3,05% versus 2,13% ($p < 0,001$). Dichas diferencias persistieron tras el ajuste por el análisis multivariado y por el análisis de propensión. Determinaron que el NNT de las estatinas en el preoperatorio de cirugía mayor fue de 85 (IC al 95%; 77–98)¹². En el estudio StaRRS, donde incluyen 1.163 pacientes, se observa una disminución de la mortalidad OR ajustada de 0,52; (IC al 95%; 0,31–0,99, $p=0,046$)¹³. Actualmente el grupo de Podermans ha detec-

tado una alta prevalencia (11%) de daño miocárdico, en los pacientes con aneurismas aórticos tratados endovascularmente (definido como elevación de troponinas)¹⁴. Sobre una cohorte de 220 pacientes, la mortalidad cruda a los 2,9 años de seguimiento medio, fue del 51% para los pacientes sin daño miocárdico y del 85% en el grupo con daño cardiaco, OR ajustada 2,3; IC al 95%, (1,1–5,1). Aunque el grupo tratado con estatinas se asoció a una disminución de la mortalidad, OR 0,5; IC al 95%; (0,3–0,9). El mismo grupo desarrollaron un score predictor de mortalidad en pacientes con síndromes aórticos, detectando que la administración previa de betabloqueantes, aspirina y estatinas, se comportaron como variables protectoras frente a la mortalidad¹⁵. Al igual que las estatinas muestran un beneficio frente al intervencionismo coronario percutáneo, y al implante de stent, podrían disminuir la reestenosis del intervencionismo (angioplastia o stent) de la arteria renal o en la carótida¹⁶.

El estudio observacional «PREVENT III» muestra que los pacientes con isquemia crítica de extremidades pretratados con estatinas presentan un claro beneficio en la mortalidad al año, beneficio no encontrado, en este estudio, con la administración de betabloqueantes o AAS¹⁷. Además de los estudios observacionales, existen limitados ensayos clínicos. Durazzo et al, mediante un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado; evaluó la eficacia de la administración de una sola dosis de 20 mg de atorvastatina durante 45 días frente a placebo. El estudio se realizó al margen de los niveles de colesterol. La cirugía se efectuó de media a los 31 días de haber realizado la aleatorización. Establecieron como objetivo primario la ocurrencia de eventos cardiovasculares, considerando como tal la presencia de muerte por causa cardiovascular, IAM, angina inestable (AI) o ACV. Fueron incluidos 50 pacientes en cada grupo. La incidencia del objetivo primario fue un 26% en el grupo placebo versus un 8% en el grupo tratado con atorvastatina, $p=0,031$; diferencia que persistió a los 6 meses, $p=0,018$. Obviamente en este ensayo clínico destaca la baja muestra utilizada¹⁸.

No obstante el reciente ensayo clínico «DECREASE IV» falló en la detección de beneficio en la administración de fluvastatina. Se trata de un ensayo clínico factorial, aleatorizado y controlado, entre 2,5 mg de bisoprolol frente a placebo; y 80 mg de fluvastatina frente a placebo. Considerando como objetivo primario la reducción de muerte o de IAM peroperatorio. Dicho ensayo encontró beneficio en la administración de bisoprolol, pero no con la administración de fluvastatina¹⁹.

En el área de la neurología crítica también ha sido explorado el posible efecto protector de las estatinas. Mediante un estudio experimental animal se ha observado un probable beneficio con la administración de simvastatina ante la lesión cerebral traumática²⁰. Dicho fármaco podría disminuir la apoptosis celular y mejorar la función sensitiva, tras el traumatismo craneoencefálico. Dicho beneficio podría ser mediado mediante la activación de la vía «AKT»²¹. Mediante la inhibición de los isoprenoides, se ha postulado con modelos experimentales, que el pretratamiento con atorvastatina, podría prevenir la disfunción endotelial, facilitar la neuroprotección y promover una posible recuperación tras una lesión espinal²². También mediante modelos experimentales animales podría sugerirse una atenuación del vasoespasmio cerebral desarrollado sobre la hemorragia subaracnoidea (HSA), tras 14 días de tratamiento previo

con simvastatina. Dos estudios posteriores, publicados en los años 2006 y 2009, encuentran resultados contradictorios. En el primer estudio que realiza dicho grupo²³, lo hacen sobre una cohorte 115 pacientes con HSA, de ellos 49 desarrollaron vasoespasmos. Entre ellos 15 pacientes (13%) estaban tomando previamente estatinas. La administración previa de estatinas se comportó como variable protectora frente a la HSA, OR 0,09; IC al 95%; (0,01–0,77). Sin embargo en el segundo estudio, estudio observacional donde emparejan 170 pacientes con estatinas y 170 pacientes sin estatinas, no se puede confirmar este beneficio²⁴. Otro estudio similar²⁵, con 20 pacientes con HSA tratados con estatinas y 40 pacientes con HSA tratados sin estatinas, encontraron beneficio a los 14 días, definido como una disminución de la isquemia cerebral, mejoría del estado funcional, y mejores resultados del doppler transcerebral. Mediante un ensayo clínico controlado en fase II, de 80 pacientes con HSA, que fueron aleatorizados a recibir 40 mg/d de pravastatina, frente a placebo durante 14 días; se detectó seguridad y eficacia en la administración de estatinas. En dicho estudio se excluyeron los pacientes que previamente habían tomado estatinas. Al final del estudio, los pacientes tratados con pravastatina presentaron una menor incidencia de vasoespasmos cerebral y de mortalidad.

Mediante otros ensayos similares, en el que tras confirmar la HSA mediante angiografía, aleatorizan a recibir simvastatina 80 mg/24 h versus placebo. A los 14 días la incidencia de vasoespasmos fue menor en el grupo tratado con simvastatina^{26,27}.

No obstante, no todos los grupos encuentran un claro beneficio en la administración de estatinas ante la HSA; detectándose una falta de beneficio en la administración indiscriminada de estatinas en un estudio que incluye 1.004 pacientes con HSA. Aunque sí encontraron que el subgrupo de los pacientes que tomaban previamente estatinas y le fueron suspendidas éstas, presentaron un claro incremento de la incidencia de HSA²⁸. Sin embargo también se ha sugerido «sorprendentemente», mediante un estudio retrospectivo, con 514 pacientes, que la administración de estatinas podría generar una mayor incidencia de HSA²⁹.

En los pacientes con patología isquémica, es claro el efecto beneficioso de reducción de la tasa de los ACV³⁰, no obstante este beneficio ha sido encontrado de una forma clara, al margen de la afectación coronaria. El tratamiento con 80 mg de atorvastatina ha mostrado una disminución de la incidencia de ACV. Los investigadores del estudio aleatorizado «SPARCL», han observado que cuando se continúa el tratamiento durante 1 a 6 meses, tras un evento inicial, disminuye la recurrencia del ACV (aunque se incrementa la incidencia de hemorragia intracraneal) y los nuevos eventos cardiovasculares disminuyen considerablemente, (RR 0,80; IC al 95%, 0,69–0,92; P=0,002)³¹. Además de disminuir su incidencia, también podría disminuir la mortalidad del ACV. Mediante un estudio controlado, se observa que la cohorte pretratada, antes del ACV, presenta una menor mortalidad al mes con una OR 0,57; IC al 95%; (0,35–0,93)³². La reducción de la incidencia del ACV, podría ser similar en los distintos grupos de ACV³³, pero podría aportar menor beneficio en la enfermedad cerebrovascular del pequeño vaso³⁴. No obstante parece que la administración de estatinas podría incrementar la incidencia de hemorragia intracraneal sobre los pacientes con ACV que reciben trombolisis (ya sea local

o sistémica); aunque este incremento de hemorragia intracraneal no modifica la mortalidad global del ACV³⁵, o incluso podría mejorarla³⁶. Mediante un metanálisis, que incluyó a 8.832 pacientes con ACV, se observó una disminución del riesgo de ACV, beneficio que no debe infravalorarse a pesar de encontrar un ligero incremento de la hemorragia intracraneal³⁷. Aunque las estatinas pueden incrementar el riesgo hemorrágico tras el ACV, podrían sin embargo tener un efecto protector ante la hemorragia intracraneal. Mediante un estudio de cohortes, sobre pacientes con hemorragias intracraneales del «the Johns Hopkins Hospital», se observó que la administración precoz de estatinas se asoció a una disminución de la mortalidad y del edema perihematoma^{38,39}. El grupo israelí NASIS encontró resultados similares con una cohorte de 3.212 pacientes con ACV, de los que 312 pacientes evolucionaron hacia una hemorragia intracraneal. En el momento de presentar la hemorragia intracraneal, 89 pacientes estaban tomando estatinas. Estos pacientes que tomaban estatinas presentaron un ACV menos grave, mejores resultados, menor mortalidad, o más colaboración con enfermería, al alta⁴⁰. Resultados compartidos por otros autores⁴¹, proponiéndose que su administración podría alterar los «scores» predictores de supervivencia en la hemorragia intracraneal⁴². Aunque se creen similares a los realizados en el SCA, los mecanismos por los que las estatinas confieren neuroprotección no son bien conocidos. Por un lado se discute si disminuye la tasa de colesterol intracerebral, pudiendo disminuirlo solo en el cerebelo, pero no en la corteza cerebral. Si es conocido que disminuye el depósito y la producción de amiloide, mecanismo implicado en el deterioro de la disfunción dopaminérgica que causa la enfermedad de Parkinson. Otras posibles acciones de las estatinas son: 1) la inhibición de la excitotoxicidad por los isoprenoides, 2) la inestabilidad de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato, 3) reclutamiento de células madres, 4) reducción del daño oxidativo, 5) mejoría de la función vascular, 6) inhibición de la coagulación, 7) promoviendo angiogénesis, y 8) modulando la respuesta inmune⁴³.

Mediante un estudio de cohorte retrospectivo, en el que se siguen 185 pacientes con EPOC durante un año. Los pacientes tratados con estatinas tuvieron menos episodios de exacerbación y requirieron menos intubación que los pacientes que no tomaban previamente estatinas, siendo explicado por un mecanismo antiinflamatorio⁴⁴. La coexistencia entre EPOC y enfermedad cardiovascular no es infrecuente, en ambas patologías coexiste un mecanismo inflamatorio. El estudio ARCE muestra una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en los pacientes sobre el EPOC, demostrando que el 27% de estos pacientes presentaban hiperlipemia⁴⁵.

Además, las estatinas podrían disminuir la mortalidad en los pacientes con EPOC sobreinfectados por el virus del influenza humano⁴⁶. El grupo de Poldermans evalúan el uso de las estatinas sobre los pacientes con EPOC y patología vascular. Mediante un estudio observacional, en el que incluyeron 3.371 pacientes con patología vascular (1.310 pacientes de ellos con EPOC), evaluaron la administración de bajas y altas dosis de estatinas. Considerando como objetivo principal la mortalidad a los 30 días tras la cirugía vascular, encontraron que entre la cohorte de 330 pacientes que utilizaban estatinas (25%), solo presentaron una menor mortalidad los pacientes que recibieron dosis altas

de estatinas⁴⁷. Además las estatinas podrían disminuir la incidencia de uso de ventilación mecánica, mediante una modulación de la respuesta inflamatoria. Esta hipótesis se sustenta en la observación de que la pravastatina podría atenuar la respuesta inflamatoria de los pacientes con bronquitis crónica⁴⁸, o la simvastatina podría atenuar el enfisema de los fumadores y limitar la respuesta inflamatoria del EPOC^{49,50}. Aunque también podría ser razonable pensar que ese beneficio fuese a costa de una mejoría de la insuficiencia cardíaca que suele asociarse a los pacientes con EPOC, o incluso no puede descartarse que dichos pacientes realmente presenten insuficiencia cardíaca y no EPOC. Sin embargo las estatinas no han logrado mostrar beneficio en la mortalidad de los pacientes con lesión pulmonar aguda o síndrome de distrés respiratorio agudo, sobre una cohorte de 1.029 pacientes⁵¹, ni sobre sus parámetros fisiológicos⁵².

Aunque en el tromboembolismo pulmonar no existen estudios que evalúen el efecto de las estatinas sobre la mortalidad, la administración de rosuvastatina podría prevenirlo⁵³.

Otro potencial efecto de las estatinas, y en especial de la simvastatina es el posible descenso de la hipertensión portal, en los pacientes con cirrosis hepática. Abraldes et al, mediante un estudio controlado y aleatorizado, entre simvastatina y placebo, encontró que los pacientes tratados con 20 mg/24 h de simvastatina durante un mes, e incrementándose su administración hasta 40 mg/d en los siguientes 15 días, mejoró la hipertensión portal y la perfusión⁵⁴. E incluso podría limitar el efecto de la endotoxemia frente a la lesión hepática, previniendo la disfunción hepática⁵⁵. Aunque no todos los estudios que evalúan la acción de las estatinas sobre los trasplantes, encuentran resultados favorables, numerosos estudios han detectado un descenso de los niveles de colesterol, descenso de la hipertensión arterial, descenso del desarrollo de diabetes, descenso del riesgo de insuficiencia renal, descenso de la tasa de vasculopatías, descenso de la tasa de rechazos o incluso de la mortalidad, siendo incluso evaluado su posibilidad terapéutica ante los trasplantes pediátricos⁵⁶. La insuficiencia renal es un potente precursor de la aterosclerosis. La «Cochran Library» encuentra segura y eficaz la administración de estatinas en la insuficiencia renal⁵⁷. No obstante el ensayo clínico AURORA (que recluta a 2.776 pacientes), no logró encontrar beneficio, en reducción de eventos cardiovasculares, con la administración de rosuvastatina frente a placebo en pacientes con fallo renal⁵⁸. Tampoco se detectó beneficio con el tratamiento con estatinas en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal en programa de diálisis, aunque sí un claro descenso en los niveles de colesterol, y una posible disminución de la frecuencia de sepsis y de sus hospitalizaciones.

Obviamente todos estos hallazgos suscitan interrogantes e interés por estudiar un posible beneficio en la administración de estatinas en distintas situaciones del paciente crítico. No obstante quizás el mayor interés se suscite en torno al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a la sepsis y al fallo multiorgánico. La simvastatina y en menor medida la fluvastatina, han sido evaluadas frente a cepas de estafilococos aureus meticilín sensibles o resistentes, y frente a cepas de enterococos sensibles o resistentes a la vancomicina. Se utilizó el propranolol como grupo control. Tanto la simvastatina como la fluvastatina mostraron claros

efectos antimicrobianos, siendo especialmente significativo el efecto de la simvastatina⁵⁹. La fluvastatina podría ejercer un mecanismo beneficioso frente al micobacterium tuberculosis. Las estatinas han mostrado actividad fungicida, en especial frente a diversas especies de zigomicosis, frente a diversas especies de cándidas, mediante el descenso del ergosterol. De igual modo se ha mostrado un efecto sinérgico entre la lovastatina con el fluconazol, y la fluvastatina con el fluconazol, con la anfoterina, voriconazol y con el itraconazol. Además la lovastatina y la simvastatina podrían tener actividad fungicida frente a diversas especies de aspergillus, y frente al *Cryptococcus neoformans*. Las estatinas podrían tener beneficio frente a la infección por distintos virus, así podría disminuir la replicación de citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C o del virus de la inmunodeficiencia humana. En la actualidad estamos ante una pandemia frente al virus de la influenza H1N1. Felson, en el año 2006, se planteó al esperar una pandemia inminente, la posibilidad del efecto beneficioso de las estatinas ante el virus de la influenza⁶⁰. En la actualidad y sobre un modelo murino se genera la hipótesis que la asociación de estatinas y cafeína podría tener una efectividad similar al oseltamivir o al ribavirin frente a los virus H5N1, H3N2 y H1N1⁶¹. Mediante estudios experimentales sobre meningitis meningocócica, se sugiere la posibilidad que la simvastatina pueda atenuar la respuesta inflamatoria de la meningitis⁶². Mediante estudios experimentales animales se sugiere la hipótesis de que las estatinas podrían tener un efecto antimicrobiano y protector frente a la sepsis. Además los estudios sobre modelos humanos, fundamentalmente observacionales, parecen apoyar esta hipótesis. El mayor estudio realizado sobre la utilidad de las estatinas administrada en pacientes sépticos fue realizado sobre una cohorte de pacientes mayores de 65 años que ingresaron por un síndrome coronario agudo, o ACV, o que requirieron revascularización y que sobrevivieron a los 3 meses tras el alta. Dicha cohorte fue basada en un registro administrativo canadiense, en el que se estudiaron mediante análisis de propensión y emparejamiento 69.168 pacientes (34.584 pacientes en cada grupo). La incidencia de sepsis fue menor en los pacientes que recibieron estatinas (71,2 versus 88,0 eventos por 10.000 personas-años, reducción del riesgo del 19% (RR 0,81; IC al 95% 0,72–0,91). Dicho efecto protector frente a la sepsis persistió en los subgrupos de alto riesgo como diabetes, insuficiencia renal crónica o historia de infecciones. Además hubo una reducción significativa en la sepsis severa (RR 0,83; IC al 95%, 0,70–0,97) y ante la «sepsis fatal», (RR 0,75; IC al 95%; 0,61–0,93). Sin embargo no fue encontrado ningún beneficio con la administración de agentes hipolipemiantes (no estatinas)⁶³. Otros estudios observacionales detectan resultados similares^{64,65}. Mediante una evaluación de 22 estudios, incluyendo 177.260 pacientes (51.193 y 126.067 tratados con y sin estatinas respectivamente), se estudió el efecto de las estatinas sobre la sepsis. Fueron evaluados 19 estudios de cohortes (siete prospectivos y 12 retrospectivos), 2 estudios de casos y controles, más un estudio controlado y aleatorio. La eficacia de la administración de las estatinas fue estudiada en 9 estudios que incluían pacientes con cualquier sepsis, en 4 estudios se incluyeron pacientes con neumonía comunitaria, en 3 estudios con pacientes con bacteriemia, y en 3 se incluyeron pacientes postoperatorios. Los datos de mortalidad se presentaron en 15 estudios, a lo largo de diez años.

La mortalidad fue menor entre los usuarios de estatinas (3 de 6 estudios de sepsis, 5 de los 6 estudios de la neumonía comunitaria, y 2 de 3 estudios de bacteriemia). En 4 estudios, no hubo diferencias en la mortalidad, y en un estudio hubo un incremento de la mortalidad sobre los pacientes que recibieron estatinas. En 5 de los nueve estudios, cuyo objetivo primario fue examinar el riesgo de desarrollar sepsis o infección en relación a la administración de estatinas, se encontró una disminución en el riesgo entre los usuarios de estatinas, mientras que el resto de estudios no encontraron diferencias. La mayoría de los pacientes que fueron tratados con estatinas en los distintos estudios, presentaron con mayor asiduidad más patología cardiovascular, mayor comorbilidad, más diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, insuficiencia renal, mayor edad, e incluso mayor APACHE II. Sin embargo y a pesar de ello, se encontró globalmente e independientemente del diseño de los distintos estudios (realización de un adecuado emparejamiento, aleatorización, etc); que la mayoría de los estudios sugiere que las estatinas tienen un efecto beneficioso sobre el resultado de la infección, presentando una menor mortalidad, menor estancia media y menores complicaciones (en especial aquellos estudios en los que se realiza análisis de propensión). Sin embargo la mayoría de los estudios son observacionales, no pudiendo obtenerse conclusiones firmes⁶⁶. Mediante una cohorte de 188 pacientes con sepsis, mayores de 40 años, ingresados en UCI entre los años 2005–2006, se evaluó el efecto de las estatinas. De ellos 60 pacientes (32%) habían sido pretratados con estatinas. Ambos grupos fueron homogéneos, en cuanto a la edad, sexo, y APACHE II score. La mortalidad cruda fue inferior en los pacientes tratados con estatinas, obteniéndose una reducción relativa de la mortalidad del 35% (31,7% vs 48,4%, $p=0,040$). La mayor reducción de la mortalidad, atribuible a la administración de estatinas, fue en el subgrupo de pacientes más graves, en aquellos cuyo APACHE II score fue mayor de 24 puntos (32,3% vs 57,5%, $p=0,031$), no existiendo diferencias en el subgrupo con menor gravedad (APACHE II scores ≤ 24 puntos; 31,0% vs 36,4%, $p=0,810$). El análisis multivariado atribuyó beneficio a la administración de estatinas frente a la muerte, OR 0,42; (IC al 95% 0,21–0,84, $p=0,014$)⁶⁷. A priori podría tratarse de un estudio observacional más, donde se evalúa el efecto de las estatinas sobre la sepsis severa, no obstante muestra una hipótesis interesante, que el beneficio de las estatinas pudiera producirse en el subgrupo de pacientes de mayor gravedad. Las estatinas podrían aportar además un especial beneficio en los subgrupos de mayor gravedad, en cuanto a la prevención del desarrollo de neumonías o incluso la disminución de la mortalidad de dichas neumonías. Mediante un estudio de casos y controles, realizado sobre 4.719 pacientes diabéticos que cursaron con neumonía y con 15.322 controles, se observó que el manejo activo con estatinas disminuía significativamente la incidencia de neumonías OR ajustada de 0,49; IC al 95% (0,35–0,69). Sin embargo el uso previo de estatinas, considerado como su administración previa un año antes del desarrollo de neumonía, y el no uso actual de éstas no fue asociado al descenso del riesgo de desarrollar neumonía, OR 0,95; IC al 95% (0,663–1,42)⁶⁸. Chalmers et al⁶⁹, realizaron un estudio observacional prospectivo sobre los pacientes ingresados por neumonía comunitaria, entre los años 2005 y 2007. Evaluaron la mortalidad a los 30 días, la necesidad de

ventilación mecánica o de soporte inotrópico. A pesar que el grupo tratado con estatinas presenta una neumonía inicial más grave, los pacientes tratados con estatinas tenían una PCR menor (119 mg/l versus 182 mg/l, $p<0,0001$). Además la OR ajustada para la mortalidad de los pacientes tratados con estatinas fue 0,46; IC al 95%, (0,25–0,85), $p=0,006$. Sin embargo no hubo diferencias entre la necesidad de ventilación mecánica o el soporte inotrópico. Estos beneficios en disminución de la mortalidad se constatan en otros estudios de cohortes⁷⁰.

Mediante un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego se evaluó la incidencia de sepsis severa y la respuesta inflamatoria con la administración de estatinas. Se aleatorizaron un total de 83 pacientes, con infección bacteriana documentada hacia la administración de simvastatina o hacia placebo. Debido al bajo reclutamiento, el estudio fue suspendido precozmente, no alcanzándose diferencias en la incidencia de sepsis severa, aunque con la administración de simvastatina se observó una disminución de los niveles de TNF- y de IL-6⁷¹.

Además del posible efecto beneficioso frente a la sepsis, las estatinas también podrían tener un efecto protector frente a otros modelos de respuesta inflamatoria sistémica como el síndrome pos-resucitación⁷² o ante el secundario al shock hemorrágico⁷³, o al de la pancreatitis aguda⁷⁴, o incluso podría mejorar la mortalidad de los pacientes que desarrollan fallo multiorgánico⁷⁵. El reconocimiento, por los leucocitos, de productos microbianos y otras células inmunes es la base molecular de la respuesta inmune innata y de la sepsis. Los receptores tipo Toll (*Toll-like receptor* TLRs) posibilitan la adaptación del sistema inmune, siendo responsables del reconocimiento de ciertos patógenos y la estimulación de la respuesta inmunitaria contra dichos patógenos. Una vez activados los receptores tipo Toll, desencadenan una respuesta molecular intracitoplasmática e inician la respuesta inflamatoria y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular. Esta respuesta podría ser interferida por la lovastatina, que inhibe al receptor de superficie CD11b, lo que entorpece con la adhesión de monocitos en el endotelio. Los componentes bacterianos reaccionan con los receptores específicos «toll», creyéndose que se comportan como un «trigger» sobre los monocitos, neutrófilos y sobre las células endoteliales, iniciando la cascada inflamatoria. Ello resulta con la exacerbación de la producción de moléculas proinflamatorias, como la TNF-, IL-1, IL-6, IL-8, enzimas lisosómicas, radicales superóxidos, sustancias vasoactivas, como factor activador de plaquetas, factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Este proceso ocurre en conjunción con un incremento endotelial en la expresión del óxido nítrico (ON). En situaciones de estrés, o de disfunción endotelial se disminuye la producción de la eNOS, pero al mismo tiempo se produce una sobreexpresión de la iNOS, la cual está prácticamente inactiva en situaciones normales. Ello genera una sobreproducción de ON, con actividad bactericida, pero al mismo tiempo genera una gran vasodilatación y activación de la vía inflamatoria. En definitiva se produce un desequilibrio entre la eNOS y la iNOS, desequilibrio que lleva a la activación de la coagulopatía, disfunción endotelial, inestabilidad vascular, apoptosis celular eventual y generación del fallo multiorgánico⁷⁶. En esta línea se están desarrollando nuevas moléculas, las llamadas nitroestatinas,

como la nitropravastatina o la nitroatorvastatina⁷⁷. Ese daño endotelial, que es particularmente importante a nivel pulmonar, es generalizado y probablemente tiene un gran rol como responsable de la disfunción y del fallo multiorgánico. Además en la sepsis, se genera disfunción endotelial que induce un estado proinflamatorio, protrombótico y proapoptótico. Mediante estudios «in vivo» se ha mostrado que la simvastatina y la lovastatina aumentan la vida media de la iNOS. Además las estatinas inhiben la expresión de la eNO, pudiendo generar una mejoría de la respuesta hemodinámica, disminuyendo TNF-, el interferón-, la vía de transcripción del factor NF- κ B, mediante su señal de transducción y activación de la transcripción. Las estatinas tienen actividad antiapoptótica mediante la modulación de la eNOS. En la sepsis se produce un incremento de los niveles circulantes de matriz de proteínas nucleares que se correlacionan con la muerte celular, e incluso se produce un fenómeno de apoptosis celular, en relación al ON endotelial. La alteración entre la eNOS y la iNOS, pueden modificar los niveles de mRNA, y por lo tanto la expresión protéica. De igual modo el exceso de vasodilatación generado por el ON, podría ser contrarrestado por las estatinas. Habiéndose generado la hipótesis que la coadministración de simvastatina refuerza los efectos de la fenilefrina en modelos experimentales, y ayudar a mantener el tono muscular. El proceso inflamatorio genera un daño tisular sistémico, en especial sobre el daño endotelial. Se produce una liberación de citoquinas proinflamatorias, con incremento de la expresión de la adhesión molecular y transmigración hacia las vénulas postcapilares. El proceso incluye activación de la familia de las proteínas de la selectina, tanto las selectinas E (endotelio), P (plaquetas), y L (leucocitarias). La adhesión implica a las integrinas 2, CD 11b y CD18, LFA 1, que son expresados en los leucocitos y ligan las ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3 en el endotelio vascular, siendo éstas responsables de la migración transendotelial de los leucocitos. Las proteínas Rho, quienes poseen funciones como interruptores moleculares en multitud de vías de señalización celular, o la modulación del citoesqueleto celular, activan el factor nuclear- κ B. Las estatinas podrían inhibir las proteínas Rho a través de vías intermedias de la inhibición del mevalonato. Además podría limitar el proceso inflamatorio mediante la activación la función de los linfocitos T-helper tipo 1⁷⁸. La administración de estatinas además podría limitar la producción de diversas citoquinas como; IL-6, IL-8, TNF-, el efecto quimiotáctico de los monocitos y la PCR. La PCR es generada fundamentalmente a nivel hepático, y fundamentalmente en respuesta a la IL-6, la simvastatina y la atorvastatina inhiben la IL-6 y por tanto la PCR. Las estatinas podrían disminuir las células de la adhesión molecular, no sólo por la acción leucocitaria, sino también por la activación de la cascada de la señalización para la transmigración de los leucocitos. Además las estatinas podrían bloquear los efectos de las citoquinas y la translocación bacteriana intestinal⁷⁹.

A pesar de la amplia bibliografía existente sobre el beneficio de la administración de estatinas en procesos infecciosos, la mayoría son estudios observacionales, con posibilidades de sesgos^{80,81}. En especial los sesgos de selección de los pacientes «bien tratados», por ejemplo, los pacientes con sepsis e insuficiencia cardíaca, que fuesen tratados con estatinas, también son asiduamente tratados con betabloqueantes e IECA (o sea bien tratados), mientras

que los mismos pacientes manejados sin estatinas, también podrían haber sido tratados de igual modo sin betabloqueantes o sin IECAS. A nivel teórico estos sesgos podrían solucionarse con la metodología de los estudios mediante el análisis de propensión (aunque no todos ellos utilizan análisis de propensión o un adecuado emparejamiento). No obstante son estudios observacionales, y por lo tanto no se pueden excluir los sesgos. Otra posible fuente de sesgo es la avidez por publicar, en especial los estudios positivos, o incluso un posible efecto lucrativo⁸². En el área de la cardiología existen muchos estudios aleatorizados y controlados, que demuestran evidencia en la administración de estatinas frente a la producción de cardioprotección⁸³. Dichos trabajos tienen metodologías y poblaciones más potentes que los existentes en otros campos de la medicina intensiva, hecho que hace difícil la comparación entre ambos. No obstante, aunque en el resto de la patología crítica no cardiológica no existe dicha evidencia, se genera la hipótesis de que la administración de estatinas también podría tener un efecto protector sobre dicha población, y probablemente deberíamos replantearnos la retirada de las estatinas a los pacientes que llegan a nuestras unidades de medicina intensiva, si previamente las estaban tomando⁸⁴. Además de la patología crítica las estatinas se han mostrado como una terapia prometedora frente al control de la incidencia y de la progresión de otras patologías como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la demencia, enfermedades autoinmunes, en especial la artritis reumatoidea, enfermedades gastrointestinales, probablemente un descenso del cáncer de colon, patología ósea, osteoporosis o incluso la degeneración macular⁸⁵. Beneficio que queda por contrastar.

Bibliografía

1. Ruiz Bailén M, Rucabado Aguilar L, López Martínez A. Aturdimiento miocárdico neurogénico. *Med Intensiva*. 2006;30:13–8.
2. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2004;110:1145–9.
3. Ali IS, Buth KJ. Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2005;103:12–8.
4. Collard CD, Body SC, Shirnan SK, Wang S, Mangano DT. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:392–400.
5. Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, Patti G, Goffredo C, Di Sciascio G, et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1374–80.
6. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dorge H, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30.000 patients. *Eur Heart J*. 2008;29:1548–9.
7. Quattara A, Benhaoua H, Le Manach Y, Mabrouk-Zerguini N, Itani O, Osman A, et al. Perioperative statin therapy is associated with a significant and dose-dependent reduction of adverse cardiovascular outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:633–8.
8. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009;111:311–9.

9. Mangano DT. Adverse outcomes after surgery in the year 2001—a continuing odyssey. *Anesthesiology*. 1998;88:561–4.
10. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AF, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation*. 2003;107:1848–51.
11. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, Klein J, van Urk H, Bax JJ, et al. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;28:343–52.
12. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipidlowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:2092–9.
13. O’Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JPA, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the statins for risk reduction in surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:336–42.
14. Winkel TA, Schouten O, van Kuijk JP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Perioperative asymptomatic cardiac damage after endovascular abdominal aneurysm repair is associated with poor long-term outcome. *J Vasc Surg*. 2009;50:749–54.
15. Feringa HH, Bax JJ, Hoeks S, van Waning VH, Elhendy A, Karagiannis S, et al. A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:2482–9.
16. Corriere MA, Edwards MS, Pearce JD, Andrews JS, Geary RL, Hansen KJ. Restenosis after renal artery angioplasty and stenting: Incidence and risk factors. *Vasc Surg*. 2009;50:813–9.
17. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *Vasc Surg*. 2008;47:774–81.
18. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39:967–75.
19. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AW, van Poorten F, Bax JJ, et al., Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*. 2009;249:921–6.
20. Wu H, Lu D, Jiang H, Xiong Y, Qu C, Li B, et al. Increase in phosphorylation of Akt and its downstream signaling targets and suppression of apoptosis by simvastatin after traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2008;109:691–8.
21. 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.
22. 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.
23. McGirt MJ, Pradilla G, Legnani FG, Thai QA, Recinos PF, Tamargo RJ, et al. Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006;58:945–51.
24. McGirt MJ, Garces Ambrossi GL, Huang J, Tamargo RJ. Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. *J Neurosurg*. 2009;110:968–74.
25. Parra A, Kreiter KT, Williams S, Sciacca R, Mack WJ, Naidech AM, et al. Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery*. 2005;56:476–84.
26. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke*. 2005;36:2024–6.
27. Chou SH, Smith EE, Badjatia N, Nogueira RG, Sims 2nd JR, Ogilvy CS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2891–3.
28. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:2887–92.
29. Sihgahl AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, Ogilvy CS, Carter BS, Koroshetz WJ. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2005;64:1008–13.
30. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al., Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711–8.
31. Amarenco P, Bogouslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al., Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–59.
32. Aslanyan S, Weir CJ, McInnes GT, Reid JL, Walters MR, Lees KR. Statin administration prior to ischaemic stroke onset and survival: exploratory evidence from matched treatment-control study. *Eur J Neurol*. 2005;12:493–8.
33. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan 3rd A, Sillesen H, Hennerici MG, et al., Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405–9.
34. Lavallée PC, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Brenner D, Klein IF, et al., Lacunar-BICHAT Investigators. Placebo-controlled trial of high-dose atorvastatin in patients with severe cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2009;40:1721–8.
35. Meier N, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Galimanis A, Fischer U, Findling O, et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:1729–37.
36. Greisenegger S, Mullner M, Tentschert S, Lang W, Lalouschek W. Effect of pretreatment with statins on the severity of acute ischemic cerebrovascular events. *J Neurol Sci*. 2004;221:1–2.
37. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008;39:497–502.
38. Naval NS, Abdelhak TA, Urrunaga N, Zeballos P, Mirski MA, Carhuapoma JR. An association of prior statin use with decreased perihematomal edema. *Neurocrit Care*. 2008;8:13–8.
39. Naval NS, Abdelhak TA, Zeballos P, Urrunaga N, Mirski MA, Carhuapoma JR. Prior statin use reduces mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8:6–12.
40. Leker RR, Khoury ST, Rafaeli G, Shwartz R, Eichel R, Tanne D, NASIS Investigators. Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS). *Stroke*. 2009;40:2581–4.

41. Tapia-Perez H, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, Rodriguez-Leyva I, Gonzalez-Aguirre D, Gordillo-Moscoso A, et al. Use of statins for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: results of a pilot study. *Cen Eur Neurosurg*. 2009;70:15–20.
42. Naval NS, Mirski MA, Carhuapoma JR. Impact of statins on validation of ICH mortality prediction models. *Neurol Res*. 2009;31:425–9.
43. Van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PG, Eisel UL. Statins: mechanisms of neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2009;88:64–75.
44. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, Rashid AO, Sheikh M, Khan MA. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1373–8.
45. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El estudio ARCE. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:233–8.
46. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131:1006–12.
47. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Simsek C, Welten GM, Schouten O, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 2008;102:192–6.
48. Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H, Nakagome K, Harada H, Tanaka R, et al. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax*. 2009;64:44–9.
49. Takahashi S, Nakamura H, Seki M, Shiraishi Y, Yamamoto M, Furuuchi M, et al. Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cell proliferation by simvastatin in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294:L882–90.
50. Lee JH, Lee DS, Kim EK, Choe KH, Oh YM, Shim TS, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:987–93.
51. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care*. 2008;12:R30.
52. Kor DJ, Iscimen R, Yilmaz M, Brown MJ, Brown DR, Gajic O. Statin administration did not influence the progression of lung injury or associated organ failures in a cohort of patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009;35:1039–46.
53. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360:1851–61.
54. Abalades JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136:1651–8.
55. Slotta JE, Laschke MW, Wang Y, Schilling MK, Menger MD, Thorlacius H. Inhibition of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase reduces leukocyte recruitment and hepatocyte apoptosis in endotoxin-induced liver injury. *J Investig Med*. 2009;57:645–9.
56. Sun HY, Singh N. Antimicrobial and immunomodulatory attributes of statins: Relevance in solid-organ transplant recipients. *CID*. 2009;48:745–54.
57. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD004289.
58. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al., AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–407.
59. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:362–4.
60. Felson DS. Pandemic influenza: A potential role for statins in treatment and prophylaxis. *CID*. 2006;34:199–205.
61. Liu Z, Guo Z, Wang G, Zhang D, He H, Li G, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a statin/caffeine combination against H5N1, H3N2 and H1N1 virus infection in BALB/c mice. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38:215–23.
62. Winkler F, Angele B, Pfister HW, Koedel U. Simvastatin attenuates leukocyte recruitment in experimental bacterial meningitis. *Int Immunopharmacol*. 2009;9:371–4.
63. Hackam D, Mamadani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and Sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet*. 2006;367:413–8.
64. 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.
65. Matthew E, Falagas ME, Makris G, Matthaiou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:774–85.
66. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:325–34.
67. 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.
68. Van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van den Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax*. 2006;61:957–61.
69. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:1002–7.
70. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res*. 2005;25:82.
71. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, 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.
72. Kämäräinen A, Virkkunen I, Silfvast T, Tenhunen J. Statins for post resuscitation syndrome. *Med Hypotheses*. 2009;73:97–9.
73. Lee CC, Lee RP, Subeq YM, Lee CJ, Chen TM, Hsu BG. Fluvastatin attenuates severe hemorrhagic shock-induced organ damage in rats. *Resuscitation*. 2009;80:372–8.
74. Almeida JL, Sampietre SN, Mendonca Coelho AM, Trindade Molan NA, Machado MC, Monteiro da Cunha JE, et al. Statin pretreatment in experimental acute pancreatitis. *JOP*. 2008;9:431–9.
75. Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Müller-Werdan U, Werdan K, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2006;32:1248–51.
76. Carrillo-Esper R, Rivera-Buendia S, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estatinas, ¿alternativa terapéutica en sepsis? *Gac Med Mex*. 2007;143:499–503.
77. Emanuelli C, Monopoli A, Kraenkel N, Meloni M, Gadau S, Campesi I, et al. Nitropravastatin stimulates reparative neovascularisation and improves recovery from limb ischaemia in type-1 diabetic mice. *Br J Pharmacol*. 2007;150:873–82.

78. McGown CC, Brookes ZLS. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth.* 2007;98:163–75.
79. Gao F, Linhartiva L, Johnston AMcD, Thickett DR. Statins and sepsis. *Br J Anaesth.* 2008;100:288–98.
80. Majumdar SR, 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.* 2006;333:999.
81. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169:1658–67.
82. Leibivici L. Non-antibiotic treatment for bacterial infections: how to validate change findings. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:298–301.
83. Ruiz Bailén M. Administración de estatinas durante la fase aguda del síndrome coronario agudo. *Med Intensiva.* 2010;34:56–63.
84. Ruiz Bailén M. Efecto de la retirada de estatinas durante el ingreso en Medicina Intensiva. *Med Intensiva.* 2010;34:268–72.
85. Brookes ZLS, McGown CC, Reilly CS. Statins for al: the new premed? *Br J Anaesth.* 2009;103:99–107.