



Efecto de Simvastatina sobre sepsis y neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Proyecto de investigación del Servicio Social

Universidad Autónoma Metropolitana
División de Ciencia Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Medicina

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
1ro de agosto del 2025 al 31 de julio del 2026

Ana Verónica Sosa Mendoza
2202029536

Asesores:

Asesor Interno:

Dra. Aida Hamdan Partida, No. Econ. 26343

Asesor Externo:

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel



Efecto de Simvastatina sobre sepsis y neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Proyecto de investigación del Servicio Social

Universidad Autónoma Metropolitana
División de Ciencia Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Medicina

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
1ro de agosto del 2025 al 31 de julio del 2026

Ana Verónica Sosa Mendoza
2202029536

Asesores:

Asesor Interno:

Dra. Aida Hamdan Partida, No. Econ. 26343

Asesor Externo:

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Índice

1. Introducción.....	2
1.1. Generalidades de sepsis en pacientes con leucemia aguda.....	2
1.2. Estatinas.....	2
1.3. Mecanismo de acción de estatinas en sepsis.....	4
1.4. Beneficios potenciales de simvastatina en cáncer.....	5
2. Justificación.....	6
3. Planteamiento del problema.....	6
4. Objetivo.....	8
5. Objetivos específicos.....	8
6. Hipótesis.....	8
7. Metodología.....	8
8. Cronograma de actividades realizadas.....	12
9. Resultados.....	13
10. Discusión.....	15
11. Conclusión.....	17
12. Referencias bibliográficas.....	17

1. Introducción:

1.1 Generalidades de sepsis en pacientes con leucemia aguda

Las leucemias agudas se caracterizan por una proliferación descontrolada de una clona celular anormal la cual sustituye la hematopoyesis^(1,2). Su tratamiento se basa en la administración secuencial de quimioterapia en conjunto con una terapia de soporte (transfusión, factores de crecimiento hematopoyéticos, antibióticos)^(3,4) con la finalidad de integrar la remisión completa (RC). El porcentaje de RC en general es de un 85- 90% para leucemia linfocítica aguda (LLA)⁽⁵⁻⁷⁾ y 70% para leucemia mieloide aguda (LMA)^(8,9).

En países en vías de desarrollo, los resultados son menores secundarios a una mayor mortalidad relacionada a sepsis⁽¹⁰⁾. En México, se llevó a cabo un registro nacional multicéntrico en donde Demichelis-Gómez y Jaime-Pérez reportaron una tasa de RC del 74.1% con una mortalidad en inducción del 17.8% para LMA⁽¹¹⁾ y una tasa de RC de 71.3% con una mortalidad en inducción del 7.4 % para LLA respectivamente⁽¹²⁾. Los principales agentes relacionados con sepsis son tanto hongos (*Cándida albicans*) como bacterias Gram-negativas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*)⁽¹³⁻¹⁵⁾. Los procesos implicados en el desarrollo de sepsis implican la liberación de diversos agentes proinflamatorios secretados por los patógenos (endotoxinas, especies reactivas de oxígeno) causando un daño sobre la microvasculatura causando la progresión a un estado de choque séptico irreversible en la mayoría de las veces⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Algunas estrategias se han implementado tanto para el manejo como la reducción de la respuesta inflamatoria, en algunos casos con resultados contradictorios como con el inhibidor de la proteína C activada⁽²⁰⁻²²⁾ y otros que actualmente se encuentran aún en ensayos clínicos (inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial, factor inducible de hipoxia)^(23,24).

1. Estatinas (Simvastatina)

Desde el reconocimiento de la aterosclerosis, diversos fármacos se han utilizado para la disminución de los efectos de hipercolesterolemia en el endotelio vascular. A finales de los años 60s, se describen diferentes drogas con potencial

hipolipemiante (ácido nicotínico, clofibrato), pero gracias al descubrimiento de las propiedades de la inhibición de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) se desarrolló la primera estatina (lovastatina o monacolin K) a finales de los años 70s⁽²⁵⁾. Posterior a la lovastatina, 6 diferentes estatinas fueron desarrolladas, dos de ellas de manera sintética (simvastatina y pravastatina) para su uso comercial, siendo su principal indicación para el control de pacientes con hipercolesterolemia⁽²⁶⁾.

La simvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa derivado de la lovastatina, esta es administrada por vía oral como una pro-droga inactiva en la forma de lactona mientras que otras estatinas como pravastatina se administra en una forma activa. Al analizar la equivalencia de las diferentes estatinas estas muestran una equivalencia entre 2:1 a 1:1, con efecto sobre la reducción del colesterol de baja densidad (LDL) entre 20.5 a 19.3%, mientras que simvastatina muestra un efecto mayor reduciendo los niveles de colesterol LDL entre 35 a 37%⁽²⁷⁾. Otro de los efectos es la poca interacción de simvastatina con los alimentos sin una modificación significativa en su absorción. La dosis de inicio de simvastatina es de 10mg por día con una dosis máxima de 40mg durante las noches, ajustando la dosis acorde a los niveles de colesterol LDL. Las consideraciones para la modificación de la dosis son una edad superior a 75 años, enfermedad renal asociada (Depuración de creatinina < 30mL/min: dosis de 5mg una vez por día), administración en conjunto con amiodarona, amlodipino o ranolazina (no exceder los 20mg/día), verapamilo o diltiazem (no exceder los 10mg/día).

Dentro de los efectos secundarios, los eventos adversos se consideran en un 5% de los casos. El síntoma asociado con mayor frecuencia son mialgias, pero la miositis (0.1-10%) es un evento adverso raro asociado a una elevación de la creatinina-kinasa (CK). En una revisión Cochrane sobre los eventos adversos asociados (3551 participantes), las mialgias se reportaron en un 9.4%, mientras que la rabdomiositis se presentó en solo un 0.02% de los casos. El estudio observacional LIVES reportó un caso entre 20,000 individuos que utilizaron estatinas⁽²⁸⁾. Otro evento adverso asociado es la elevación de enzimas hepáticas (1%), no asociada

a una disfunción hepática definitiva (1.4% vs 1%, 4.2 pacientes por 1000 casos), siendo asociada principalmente a alteraciones sobre CYP-P450, ABCB1 y ABCC1⁽²⁹⁾. Otro evento adverso asociado, aunque en menor frecuencia, es la falla renal asociada en su mayoría a rabdomiólisis como: la neuropatía periférica de tipo sensorial (menos de 0.01% de los casos)⁽³⁰⁾.

2. Mecanismo de acción de estatinas en sepsis

Las estatinas inhiben la 3-hidroxi- 3-metil-glutaril coenzima A reductasa reduciendo tanto el colesterol, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteína B y triglicéridos⁽²⁷⁾. También poseen propiedades antiinflamatorias⁽³¹⁾ y efectos inmunomoduladores debido a la inhibición de la síntesis de mevalonato⁽³²⁻³⁴⁾. En sepsis inhiben la señalización del factor nuclear kappa-B y la protein-cinasa B⁽³⁵⁾. En el endotelio reducen la producción de especies reactivas de oxígeno, disminuyen la expresión de factor tisular e incrementan la función de la proteína C⁽³⁶⁾. Diversos autores han reportado un efecto benéfico en diversos procesos infecciosos (neumonía, sepsis/infección) reduciendo tanto la mortalidad como las complicaciones⁽³⁷⁾. Otra vía implicada en sepsis es la activación de diversos agonistas de las proteínas G (receptores β -adrenérgicos). Dichos receptores se encuentran en diversos tejidos como corazón (receptores- β 1), músculo liso (receptores β 1 y β 2) y recientemente en linfocitos⁽³⁸⁾. En el citoplasma de estas células se activan diversas vías de señalización (Ras, Raf, MEK, ERK) implicadas tanto en la proliferación, diferenciación y activación celular⁽³⁹⁾. Ensayos *in vitro* han mostrado que el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos causan una reducción en la activación de las células NK (*natural killer*), disminución en las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1) e incremento de la respuesta celular Th1. Otros efectos son la reducción de la agregación plaquetaria, disminución de la resistencia a la insulina y la disfunción miocárdica⁽⁴⁰⁾. Wang et al. (2018) evidenciaron el efecto de la simvastatina sobre la activación de los linfocitos T, su inhibición no fue dependiente del anclaje del receptor de células T a las balsas de lípidos (lipid rafts), estructuras implicadas en el inicio de las señales de sensibilización celular sino en el bloqueo de las GTPasa de la vía Ras, Rho y Rab⁽⁴¹⁾. Otro de los efectos asociados al uso de estatinas es el

control de la coagulación al igual que la fibrinólisis. Dentro de los efectos asociados al endotelio se encuentra la reducción de la permeabilidad vascular mediante la disminución del daño en el endotelio vascular, este efecto es debido al incremento de la expresión de hem-oxigenasa 1 en conjunto con la disminución de la actividad de la dinucleótido-adenina nicotina fosfato oxidasa-1 de manera independiente a los efectos asociados con la liberación del óxido nítrico. A su vez la permeabilidad vascular también se reduce mediante el efecto sobre la liberación de diferentes tipos de citocinas, siendo las principales el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-1 β y la IL-6⁽⁴²⁾.

3. Beneficios potenciales de simvastatina en cáncer

En general el efecto potencial en sepsis es: interferencia con el proceso de presentación de productos bacterianos a nivel del receptor, disminuir la respuesta inflamatoria sistémica, inhibir la activación y apoptosis de las células endoteliales, inhibir la migración linfocitaria, reducción de la expresión de moléculas de adhesión, modular la activación de los linfocitos T y disminuir la actividad del factor nuclear kappa- β .

Sus efectos sobre la fagocitosis aún no se encuentran bien definidos, sin embargo, Duarte et al. realizaron una revisión sistemática en la cual concluyeron que la simvastatina está envuelta en la modulación de la proliferación de células cancerígenas y la apoptosis, sin embargo, los mecanismos precisos por los que actúa aún son desconocidos⁽⁴³⁾.

Finalmente, Simioni et al. (2018) en su revisión sistemática, evidenciaron los avances recientes sobre blancos potencialmente terapéuticos en varios subtipos de LLA-Tipo B, y demostraron que los inhibidores de PI3K/Akt/mTOR aunque generan señales que juegan un papel importante en el control, supervivencia, metabolismo y resistencia a drogas de las células B, la primera ola de estudios clínicos basados en el uso de estos inhibidores no han mostrado resultados satisfactorios en la respuesta al tratamiento⁽⁴⁴⁾. Tanto la vía celular AKT como la vía Ras/Rab se encuentran implicadas en la génesis de la célula leucémica siendo actualmente blancos interesantes de tratamiento^(45,46). Al analizar los pocos resultados

disponibles en cáncer la mayoría coinciden en que la adición de estatinas al tratamiento reduce la mortalidad asociada a cáncer (Riñón: 18,105 pacientes en 12 estudios, supervivencia global HR 0.74; 95% IC: 0.63-0.88; Próstata: HR sobre mortalidad de 0.83, 95% IC: 0.77-0.89; Pulmón: HR sobre mortalidad 0.58, 95% IC: 0.54-0.62) ⁽⁴⁷⁾.

Justificación:

De manera general, las estatinas son fármacos con un perfil de seguridad alto, con menos de un 10% de eventos adversos en su mayoría de tipo leves, en particular, simvastatina ha demostrado reducir el crecimiento in vitro de bacterias como *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli*, bacterias implicadas en el desarrollo de sepsis en individuos con neutropenia febril. Al analizar los efectos pleiotrópicos de estas en pacientes con estado inflamatorio se concretan en la modificación de la respuesta inmune innata y bloqueo de la cascada de respuesta adaptativa mediada en general por la expresión de IL-1 e IL-6, que condicionan un aumento en la respuesta inflamatoria. Los individuos con cáncer muestran un estado inflamatorio inherente a la enfermedad, que en su mayoría se asocia a una respuesta parcial al tratamiento oncológico. En general los efectos de las estatinas en pacientes con cáncer abarcan tanto la reducción del estrés oxidativo mediado por la HGM-CoA, reestablecer la estructura del endotelio vascular previniendo el efecto la angiogénesis y finalmente potencializando el bloqueo de vías de señalización celular como lo es mTOR. Esto implica tanto un beneficio tanto para la reducción de la presencia de procesos infecciosos asociados a quimioterapia como un posible efecto antitumoral beneficiando la respuesta al tratamiento.

Planteamiento del problema:

La mortalidad relacionada tanto a sepsis como a la progresión de la enfermedad son las principales complicaciones en individuos sometidos a un tratamiento con quimioterapia. Para su desarrollo se requieren de diferentes factores siendo el principal el tiempo en el que el paciente permanece en aplasia (conteo de neutrófilos

disminuidos) en conjunto con otros factores como son edad, género, obesidad o comorbilidades asociadas (diabetes principalmente). Posterior al desarrollo de neutropenia febril se requiere de un inicio de antibióticos de manera rápida para limitar el crecimiento bacteriano en conjunto con el manejo del estado de choque mediante la reanimación hídrica y uso de sustancias vasoactivas. La mayor parte de los esquemas de tratamiento para leucemias agudas incluyen el uso de regímenes de tratamiento mieloablativos de intensidad moderada a severa que condicionan periodos de aplasia entre 10 a 21 días, momento en el que el paciente se encuentra susceptible a cualquier proceso infeccioso, manteniéndolo con esquemas profilácticos tanto virales, bacterianos y fúngicos. Debido a la actividad tumoral los mecanismos principales de inmunidad innata se encuentran bloqueados, situación que limita considerablemente la protección en contra de procesos infecciosos.

La muerte asociada a sepsis es una de las principales complicaciones relacionadas con el tratamiento de quimioterapia, no existen al momento estrategias para prevenir su desarrollo fuera del uso de antibióticos profilácticos o estimulantes de colonias de granulocitos para reducir el periodo de neutropenia febril. La mayoría de los ensayos sobre el uso de estatinas (rosuvastatina, pitavastatina, pravastatina) son de tipo retrospectivo con resultados controversiales, e incluyen pacientes con diferentes situaciones clínicas que les condicionaron el estudio séptico

A pesar de que se ha demostrado el efecto de las estatinas sobre la respuesta inflamatoria asociada a sepsis incluyendo un efecto sobre la

proliferación bacteriana en pacientes con estado de inmunosupresión y más recientemente en individuos con COVID-19, hasta el momento no se ha demostrado su efecto en pacientes con cáncer hemato-oncológico, por lo que su uso en pacientes con leucemia puede ser una opción accesible y económica que puede beneficiar tanto por la reducción del riesgo de sepsis como en la mejora del rendimiento del esquema de tratamiento. Ante esto se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el impacto clínico de la adición de simvastatina al esquema de quimioterapia sobre la incidencia de eventos febriles, sepsis y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda en comparación con un grupo bajo tratamiento estándar?

Objetivo:

Evaluar el impacto clínico de la adición de simvastatina al esquema de quimioterapia sobre la incidencia de eventos febriles, sepsis y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, comparándolos con un grupo bajo tratamiento estándar.

Objetivos específicos:

- Comparar la incidencia y frecuencia de neutropenia febril de alto riesgo entre los pacientes tratados con simvastatina y el grupo control.»
- Identificar y describir los principales aislamientos bacterianos y los sitios de infección más frecuentes documentados durante los episodios de neutropenia en ambas cohortes.
- Evaluar la seguridad y la frecuencia de eventos adversos asociados al uso de simvastatina durante los ciclos de quimioterapia.»
- Analizar y comparar la supervivencia global a 200 días entre los pacientes con LLA que recibieron simvastatina y aquellos con el esquema de quimioterapia estándar.

Hipótesis:

Si la simvastatina cuenta con efectos antioxidantes y reguladores de la respuesta inflamatoria, en especial con la modulación de la expresión de la IL-6 e IL-1 entonces su adición al esquema de tratamiento reducirá hasta en un 50% la frecuencia de eventos de fiebre asociada a neutropenia y el desarrollo de sepsis en comparación con pacientes que recibirán solo el esquema de quimioterapia estándar.

Metodología:

El tamaño de muestra se estimó utilizando una fórmula de comparación de proporciones de 2 grupos independientes. Se calculó a partir del software G. Power 3.1.9.2., con las proporciones de pacientes que lograron remisiones completas o parciales y de pacientes con fracaso en el tratamiento.

Estudio prospectivo, experimental, longitudinal y analítico. Se obtuvo una muestra total de 193 pacientes, analizando 258 eventos (72 con simvastatina y 186 controles). divididos en dos grupos:

Grupo 1: Pacientes que recibirán el esquema de quimioterapia estándar asignado para su tratamiento, serán seguidos y monitoreados hasta el término del tratamiento y hospitalización.

Grupo 2: Pacientes que combinarán con el esquema de tratamiento y el uso de simvastatina 10mg vía oral cada 24 horas, durante los 7 primeros días del tratamiento y posteriormente continuaran con 20 mg cada 24 horas hasta el término del tratamiento y hospitalización

Se realizó la evaluación de las siguientes variables durante la hospitalización: desarrollo de neutropenia, sepsis, evento febril, respuesta al tratamiento y aislamiento bacteriano que será valorada por la prueba de chi cuadrado ($p < 0.05$, 95% IC) entre las diferentes variables dicotómicas, (estatinas versus fiebre, sepsis o muerte) determinación del riesgo relativo (RR), y la prueba de supervivencia con la curva de Kaplan Meyer.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda bajo tratamiento de un régimen de quimioterapia
- Edad superior a 18 años y menor a 55 años
- Ambos géneros
- Estado funcional estable (ECOG: 0 o KNSF superior a 80%) al momento del análisis y bajo el régimen de quimioterapia
- Expectativa de vida superior a 48 horas posterior al diagnóstico
- Vía oral disponible

- Cuenta con consentimiento informado firmado al momento del estudio
- Pacientes cuyo esquema de quimioterapia sea administrado de manera hospitalaria y no ambulatoria

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con leucemias agudas mayores de 55 años y con estado funcional deteriorado al momento del diagnóstico
- Elevación de enzimas hepáticas 3 veces (AST, ALT, GGT) 3 veces superior al rango establecido por el laboratorio central
- Afectación renal persistente a pesar de contar con una adecuada hidratación
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con neuropatía periférica considerada de grado severo o incapacitante
- Pacientes con antecedente de trastornos psiquiátricos o brotes psicóticos
- Individuos que no cuenten con la vía oral disponible, que se mantengan con sonda nasogástrica o que requieran al diagnóstico apoyo mediante nutrición parenteral
- Pacientes en tratamiento de diálisis peritoneal o hemodiálisis
- Pacientes con leucemia asociada a síndrome de Down
- Pacientes bajo esquema de quimioterapia de baja intensidad o esquema paliativo
- Alergia previa a cualquier componente de estatinas
- Pacientes con antecedente de insuficiencia hepática (Estadio Child Pugh B o C)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Ausencia de registros clínicos para evaluar las variables dependientes del estudio
- Falta de resultados de cultivos (ausencia de toma) que no permitan documentar el crecimiento de algún tipo de aislamiento bacteriano
- Traslado a otro hospital o solicitud de egreso voluntario.
- Abandono o retiro voluntario de la carta de consentimiento.

VARIABLE(S) INDEPENDIENTES

Simvastatina	Administración de estatinas (simvastatina) en conjunto al tratamiento de quimioterapia hasta la resolución del cuadro de neutropenia.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Tto. estándar 2. Tto. estándar + Simvastatina
--------------	---	--------------------------------	---

VARIABLE(S) DEPENDIENTES

Egreso	Evento que determina la situación del paciente al finalizar la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	1. Alta 2. Defunción
Evento febril	Determinación de una temperatura superior a 38° de manera persistente por más de 30 minutos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Ausente 2. Presente
Sepsis	Presencia de alteraciones hemodinámicas caracterizadas por hipotensión persistente, elevación de la frecuencia cardíaca, fiebre y alteración en la respiración	Cualitativa nominal dicotómica	1. Ausencia 2. Presencia
Respuesta al tratamiento	Recuperación de los conteos sanguíneos (neutrófilos, plaquetas) con < de un 5% de blastos al final del tratamiento, se considera como falta de respuesta a aquellos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Éxito 2. Fracaso

	pacientes con > 5% de blastos al final del tratamiento		
Estancia hospitalaria	Tiempo en días desde el inicio del esquema de tratamiento hasta la recuperación del conteo de neutrófilos posterior al inicio del esquema de quimioterapia	Cuantitativa continua	Tiempo en días
Aislamiento bacteriano	Descripción del germen aislado en cultivos durante el seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	1. Ausencia 2. Presencia

Cronograma de actividades:

Cronograma de actividades protocolo de investigación														
Actividades	2023	2024	2025					2026						
			8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7
Aprobación del comité de ética														
Reclutamiento de pacientes														
Inicio de tratamiento														
Curso de metodología de la investigación														
Evaluación final														
Procesamiento de datos														
Análisis de datos obtenidos														
Elaboración de artículo														
Entrega de resultados														

Inicio de tratamiento: Se llevó a cabo el reclutamiento continuo de pacientes diagnosticados con LLA que iniciaron esquemas de quimioterapia en el área

correspondiente del Hospital General de México. Total de 193 pacientes y 258 eventos de hospitalización.

Curso de metodología de investigación: Avalado por la Secretaría de Salud en el mes de mayo del 2026.

Evaluación final: Recolección de datos y corrección de información en la base de datos, vigilancia de pacientes hospitalizados.

Procesamiento de datos: Se finalizó la captura y corrección exhaustiva de la información en la base de datos, verificando el registro de variables hematológicas, microbiológicas y de supervivencia.

Elaboración del artículo: Se redactó el artículo científico derivado de la investigación para la documentación y difusión de los hallazgos clínicos sobre el perfil de seguridad y eficacia de la simvastatina en esta población.

Entrega de Resultados: Se concluyó con la entrega formal de los resultados finales del proyecto de investigación del Servicio Social.

Resultados:

Los siguientes resultados se realizaron en las instalaciones del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el servicio de hematología por el Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel, investigador principal y jefe de Servicio de Hematología. Los resultados obtenidos se encuentran en proceso para ser publicados de manera íntegra en una revista científica especializada, con el fin de aportar a la comunidad médica los hallazgos detallados de esta investigación.

Se evaluaron un total de 258 eventos y 123 pacientes, en donde el 72.1% representa pacientes en estado de refractariedad o recaída. La bacteria más frecuentemente aislada fue *E. coli* (*E. coli* BLEE) y *S. epidermidis*

Supervivencia Global (OS): Las curvas de las funciones de supervivencia muestran trayectorias casi superpuestas entre los pacientes tratados con simvastatina y el grupo control, confirmando que la supervivencia a 200 días es estadísticamente equivalente (log-rank: 0.119).

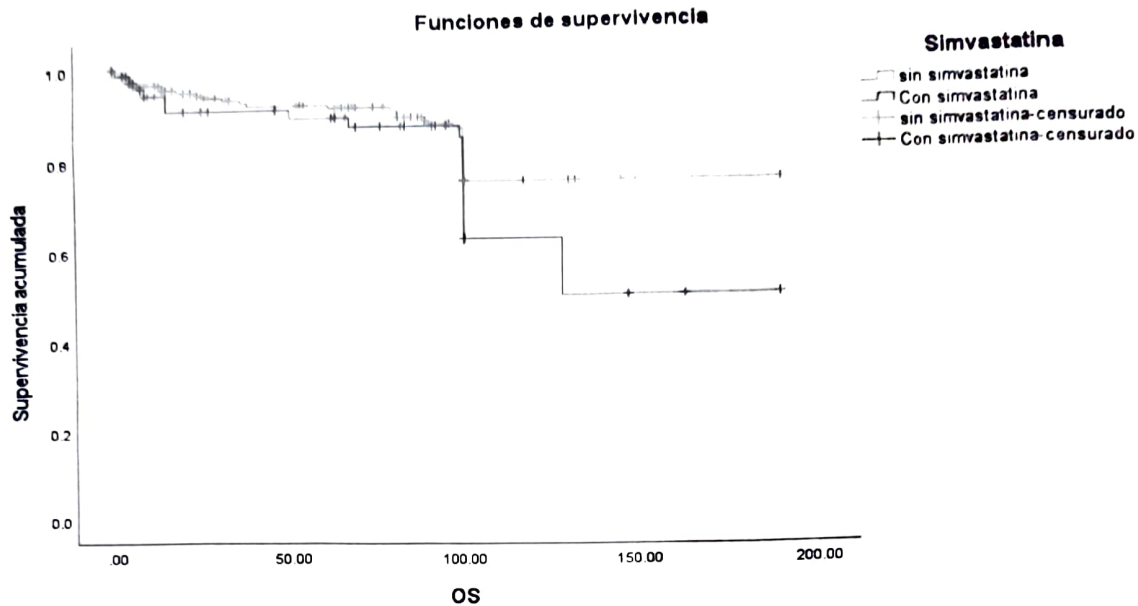


Figura 1: Funciones de supervivencia con simvastatina vs sin simvastatina

Mortalidad Comparada: No se observa una reducción en la tasa de mortalidad atribuible al uso del fármaco; ambos grupos presentaron porcentajes similares (22.2% en el grupo control frente a 21% en el grupo con simvastatina).

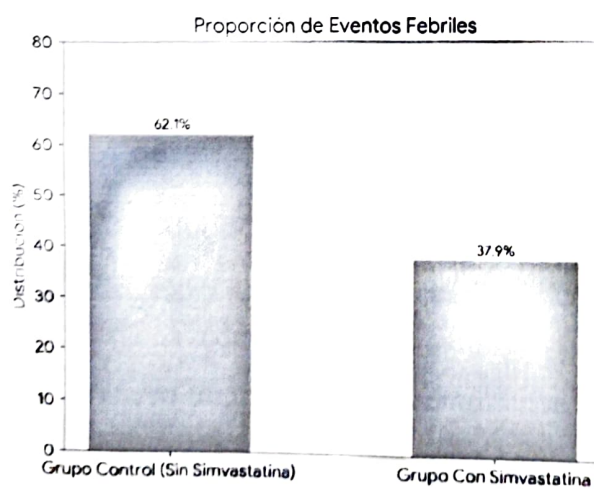


Figura 2: Incidencia de episodios febriles 2 grupos.

Incidencia de Neutropenia Febril: A pesar de que la mayor proporción de episodios febriles (62.1%) se registró en el grupo que no recibió la estatina, la diferencia en las curvas no alcanzó significancia estadística.

Riesgo Relativo (RR): El análisis del riesgo de presentar fiebre sin el uso de simvastatina resultó en un RR de 1.58, pero con un intervalo de confianza (IC 95%: 0.98–2.54) que atraviesa la unidad, lo que descarta un efecto protector real.

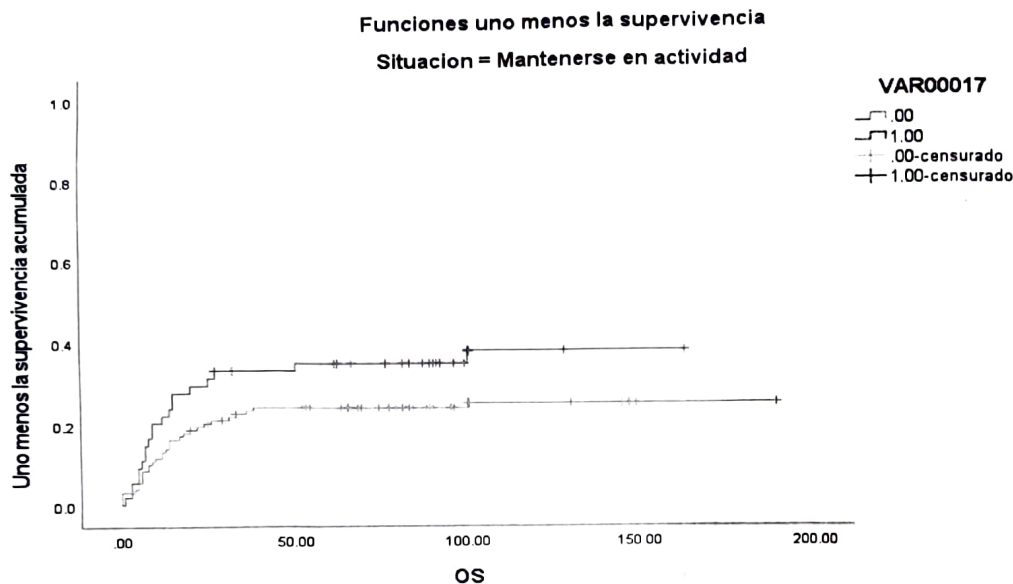


Figura 3: Comparación de pacientes con presencia de eventos adversos vs pacientes en remisión completa.

Estatus de la Enfermedad: Las gráficas de "uno menos la supervivencia" (que evalúan el fracaso o la incidencia de eventos) tanto para pacientes en remisión completa como para aquellos con enfermedad activa, reflejan un comportamiento paralelo, indicando que el impacto nulo de la simvastatina se mantiene independientemente de la carga tumoral.

Análisis de resultados:

Este estudio analizó 258 eventos de quimioterapia en 123 pacientes con LLA, la mayoría (72.1%) en contextos de recaída o refractariedad. Se evaluó la eficacia de la simvastatina como adyuvante en 72 eventos, comparándola con el brazo control (relación 1:2). La incidencia global de neutropenia febril de alto riesgo fue del 22.5%.

Aunque existió una tendencia numérica que mostró una mayor concentración de episodios febriles en el brazo control (62.1%), el riesgo relativo calculado (1.58; IC 95%: 0.98–2.54) confirmó la ausencia de un efecto protector real. De igual manera, las curvas de supervivencia demostraron ser equivalentes a los 200 días de seguimiento, manteniendo tasas de mortalidad prácticamente idénticas (22.2% frente a 21%) sin importar si el paciente presentaba actividad tumoral o se encontraba en remisión.

Este estudio analizó 258 eventos de quimioterapia en 123 pacientes con LLA, la mayoría (72.1%) en contextos desfavorables de recaída o refractariedad⁽¹²⁾. Se evaluó la eficacia de la simvastatina como adyuvante en 72 eventos, comparándola con el brazo control en una relación 1:2. La incidencia global de neutropenia febril de alto riesgo fue del 22.5%^(13, 15), una complicación crítica estrechamente vinculada a los periodos de aplasia medular y al daño endotelial inducido por los agentes citotóxicos y la liberación de endotoxinas bacterianas^(16, 17).

Aunque existió una tendencia numérica que mostró una mayor concentración de episodios febriles en el brazo control (62.1%), coincidiendo con la vulnerabilidad frente a gérmenes gramnegativos y fúngicos descritos en poblaciones oncológicas de países en desarrollo^(10, 13). El riesgo relativo calculado (1.58; IC 95%: 0.98–2.54) confirmó la ausencia de un efecto protector estadísticamente significativo⁽³⁴⁾. Estos hallazgos demuestran que, a pesar de las propiedades pleiotrópicas de las estatinas sobre la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica y el bloqueo de vías como el factor nuclear kappa-B^(31, 35), su administración clínica en escenarios hemato-oncológicos complejos no siempre replica de forma contundente los beneficios observados en modelos experimentales aislados de sepsis o neumonía.

De igual manera, las curvas de supervivencia demostraron ser equivalentes a los 200 días de seguimiento, manteniendo tasas de mortalidad prácticamente idénticas (22.2% en el control frente al 21% con simvastatina) sin importar si el paciente presentaba actividad tumoral o se encontraba en remisión^(1, 5). Esto sugiere que, aunque vías como AKT y Ras/Rab están profundamente implicadas en la génesis leucémica y teóricamente representan blancos terapéuticos atractivos^(41, 45, 46), la

adición de dosis convencionales de simvastatina no altera de manera drástica la supervivencia global ni la morbimortalidad derivada de la resistencia a drogas en la LLA avanzada^(44, 47).

Conclusiones:

Se evaluó el impacto de la simvastatina como tratamiento adyuvante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda sometidos a quimioterapia, buscando determinar si sus conocidas propiedades antiinflamatorias lograban disminuir la incidencia de neutropenia febril de alto riesgo y, en consecuencia, mejorar la supervivencia global. Tras el análisis de 258 eventos en 123 pacientes. La mayoría en contextos clínicos desfavorables como recaída o refractariedad, los resultados evidenciaron que la adición de 10 mg diarios de simvastatina al esquema de tratamiento estándar no confiere un beneficio clínico estadísticamente significativo.

A pesar de no haber alcanzado los objetivos primarios de eficacia frente a la sepsis y la supervivencia, es crucial destacar que la simvastatina demostró un perfil de seguridad óptimo, sin el registro de eventos adversos adicionales en la población estudiada. Por lo tanto, aunque su uso es seguro, actualmente no existe evidencia suficiente para justificar su implementación rutinaria, haciendo indispensable la realización de ensayos clínicos aleatorizados con mayor potencia estadística para esclarecer su utilidad real.

Bibliografía:

1. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc. 2016;91(11):1645–66.
2. Walcher L, Kistenmacher A-K, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauß A, et al. Cancer Stem Cells—Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. Front Immunol. 2020;0:1280.

3. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2015;90(9):831-41.
4. Li H, Wang G, Wen X, Zhou L. Systematic review and meta-analysis of clinical efficacy of drug therapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):7884-7893.
5. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez M del C, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):46–51.
6. Imai K. [Acute lymphoblastic leukemia: pathophysiology and current therapy]. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(5):460-470.
7. Lyengar V, Shimanovsky A. Leukemia. 2021;Jul 21. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
8. Kako S, Kanamori H, Kobayashi N, Shigematsu A, Nannya Y, Nakamae M, et al. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(1):95-103.
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
10. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441.
11. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, Terreros-Muñoz E, Carrillo A, Montaña-Figueroa E, et al. Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(6):e295-e303.
12. Jaime-Pérez JC, Jiménez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Survival Rates of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-Income Population: A Decade of Experience at a Single Institution in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):60-68.

13. Meryk A, Kropshofer G, Hutter J, Fritz J, Salvador C, Lass-Flörl C, et al. Benefits of risk-adapted and mould-specific antifungal prophylaxis in childhood leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;191(5):816-824.
14. Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(Suppl 2):55-58.
15. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(4):174–81.
16. Joffre J, Hellman J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2021; Apr 9.
17. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):361-370.
18. Ottolenghi S, Sabbatini G, Brizzolari A, Samaja M, Chiumello D. Hyperoxia and oxidative stress in anesthesia and critical care medicine. *Minerva Anesthesiol*. 2020;86(1):64-75.
19. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakynthinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:5985209.
20. Oto J, Fernández-Pardo Á, Miralles M, Plana E, España F, Navarro S, Medina P. Activated protein C assays: A review. *Clin Chim Acta*. 2020; 502:227-232.
21. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149:38-44.
22. El-Haj L, Bestle MH. Nitric oxide and sepsis. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(44): V01170086.

23. Yu MH, Chen MH, Han F, Li Q, Sun RH, Tu YX. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2018; 62:287-292.
24. Wong HR, Lindsell CJ. An Enrichment Strategy For Sepsis Clinical Trials. *Shock*. 2016;46(6):632-634.
25. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(1):23-31.
26. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(9):809-822.
27. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):757-769.
28. Licata A, Giammanco A, Minissale MG, Pagano S, Petta S, Aversa M. Liver and Statins: A Critical Appraisal of the Evidence. *Curr Med Chem*. 2018;25(42):5835-5846.
29. Liu A, Wu Q, Guo J, Ares I, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, Yuan Z, Anadón A, Wang X, Martínez MA. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther*. 2019; 195:54-84.
30. Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L, Behzadi MT, Ibsen M, Damholt MB, Møller MH, Wiis J. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury - A DASAIM/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(5):576-586.
31. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):368-380.
32. Mohammadian M, Sadeghipour HR, Kashani IR, Jahromi GP, Omid A, Nejad AK, et al. Evaluation of Simvastatin and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Combination Therapy on Airway Remodeling in a Mouse Asthma Model. *Lung*. 2016;194(5):777-85.
33. Bathaie SZ, Ashrafi M, Azizian M, Tamanoi F. Mevalonate Pathway and Human Cancers. *Curr Mol Pharmacol*. 2017;10(2):77-85.

34. Pertzov B, Eliakim-Raz N, Atamna H, Trestioreanu AZ, Yahav D, Leibovici L. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults - A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(3):280-289.
35. Lee CC, Lee MG, Hsu TC, Porta L, Chang SS, Yo CH, Tsai KC, Lee M. A Population-Based Cohort Study on the Drug-Specific Effect of Statins on Sepsis Outcome. *Chest.* 2018;153(4):805-815.
36. Chinaeke EE, Love BL, Magagnoli J, Yunusa I, Reeder G. The impact of statin use prior to intensive care unit admission on critically ill patients with sepsis. *Pharmacotherapy.* 2021;41(2):162-171.
37. Dorotea D, Ha H. Activation of $\beta 2$ adrenergic receptor signaling modulates inflammation: a target limiting the progression of kidney diseases. *Arch Pharm Res.* 2021;44(1):49-62.
38. Maestroni GJM. Adrenergic Modulation of Hematopoiesis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(1):82-92.
39. Mohammadpour H, MacDonald CR, Qiao G, Chen M, Dong B, Hylander BL, McCarthy PL, Abrams SI, Repasky EA. $\beta 2$ adrenergic receptor-mediated signaling regulates the immunosuppressive potential of myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest.* 2019;129(12):5537-5552.
40. Kim MJ, Bible KL, Regnier M, Adams ME, Froehner SC, Whitehead NP. Simvastatin provides long-term improvement of left ventricular function and prevents cardiac fibrosis in muscular dystrophy. *Physiol Rep.* 2019;7(6):14018.
41. Wang JJ, Tian Y, Xu KL, Fu RX, Niu MS, Zhao K. [Statins Regulate the Proliferation and Apoptosis of T-ALL Cells through the Inhibition of Akt Pathway]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018;26(2):359-367.
42. Hu T, Chen B, Zhou S, Mao J. Simvastatin inhibits inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages through the microRNA-22/Cyr61 axis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(8):3925-3933.
43. Duarte JA, de Barros ALB, Leite EA. The potential use of simvastatin for cancer treatment: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021; 141:111858.

44. Simioni C, Martelli AM, Zauli G, Vitale M, McCubrey JA, Capitani S, Neri LM. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mechanistic target of rapamycin signaling pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukemia: An update. *J Cell Physiol.* 2018;233(10):6440-6454.
45. Follini E, Marchesini M, Roti G. Strategies to Overcome Resistance Mechanisms in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3021.
46. Zaleska M, Mozenska O, Bil J. Statins use and cancer: an update. *Future Oncol.* 2018;14(15):1497-1509.
47. Advani AS, H. L, Michaelis LC, Medeiros BC, Liedtke M, List AF, O'Dwyer K, Othus M, Erba HP, Appelbaum FR. Report of the relapsed/refractory cohort of SWOG S0919: A phase 2 study of idarubicin and cytarabine in combination with pravastatin for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res.* 2018; 67:17-20.