

# Efecto del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre los resultados de la cirugía coronaria

José M. Arribas, Domingo A. Pascual, Pedro L. Tornel, Francisco Gutiérrez, Julio García-Puente, Víctor Ray, Víctor Bautista, Antonio Jiménez, Javier García-Real, José Antonio Martínez, Norberto Cassinello, Diego Robles, Ramón Arcas

Servicios de Cirugía Cardiovascular y Cardiología  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia

**Introducción.** El uso de estatinas se asocia a una reducción de accidentes coronarios en prevención primaria y secundaria y después de angioplastia primaria.

**Objetivo.** Investigar si el empleo de estatinas en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CRC) se asocia a beneficio clínico.

**Métodos.** Se incluyeron 102 pacientes consecutivos con enfermedad coronaria para CRC electiva y aislada. En el momento de la inclusión se registró el tratamiento preoperatorio y las variables clínicas basales. En el seguimiento se registró la aparición de muerte de origen cardíaco e infarto agudo de miocardio (IAM) en los primeros 30 días.

**Resultados.** Recibían estatinas 61 pacientes (60%) frente a 41 (40%) que no las recibían. No se encontraron diferencias significativas entre ambas poblaciones respecto a las características basales. A los 30 días se produjo una muerte cardíaca (1,6%) en el grupo que recibió estatinas, frente a cinco (12,2%) en el grupo que no las recibían ( $p = 0,02$ ), el IAM ocurrió en cuatro (6,6%) frente a 8 (19,5%) ( $p = 0,04$ ) y el resultado compuesto de muerte cardíaca o IAM ocurrió en cinco (8,2%) frente a 10 (24,4%) ( $p = 0,02$ ). En un modelo multivariado, el tratamiento preoperatorio con estatinas se mantuvo como un factor independiente de predicción ( $p = 0,01$ ; *odds ratio* [OR]: 3,6) de la aparición de muerte de causa cardíaca o IAM durante los primeros 30 días después de la intervención.

**Conclusión.** El tratamiento previo con estatinas se asocia de forma significativa e independiente a

*Clinical effect of preoperative statins treatment on coronary artery bypass graft*

**Introduction.** Statin treatment diminishes adverse cardiac events both in primary and secondary prevention and also after percutaneous coronary intervention.

**Objective.** To study if preoperative statin treatment is associated with any clinical advantage after coronary artery surgery.

**Methods.** We enrolled 102 consecutive patients with coronary artery disease, scheduled for elective coronary artery surgery. Combined procedures were excluded. Preoperative treatment and the clinical baseline characteristics were recorded in all patients at inclusion. Cardiac death and acute myocardial infarction (AMI) were recorded during the first 30 days.

**Results.** Sixty one patients (60%) were on preoperative statin treatment vs. 41 (40%) who were not. There were no differences at baseline level between both groups. There was one cardiac death at 30 days (1.6%) in the statin-treatment group vs. five deaths (12.2%) in the no-statin group ( $p = 0.02$ ). Acute myocardial infarction presented in four (6.6%) vs. eight (19.5%) ( $p = 0.04$ ). The primary combined cardiac endpoint made of cardiac death or AMI occurred in five (8.2%) vs. 10 (24.4%) ( $p = 0.02$ ). In a multivariate model, preoperative statin treatment remained an independent predictor ( $p = 0.01$ ; *odds ratio* [OR] 3.6) of cardiac death or AMI during the first 30 days after surgery.

Correspondencia:

José M. Arribas

Azarbe del Papel, 3, 2.º

30007 Murcia

E-mail: arribasdelpeso@telepolis.com

Recibido 9 junio 2004

Aceptado 12 julio 2005

**un menor riesgo de IAM o muerte de origen cardíaco en pacientes sometidos a CRC.**

**Palabras clave:** Estatinas. Cirugía coronaria. Infarto agudo de miocardio.

**Conclusion.** Preoperative statin-treatment was significative and independently associated with less risk of AMI or cardiath death in patients who underwent coronary artery bypass grafting.

**Key words:** Statins. Coronary surgery. Acute myocardial infarction.

## INTRODUCCIÓN

Los estudios de prevención secundaria con inhibidores de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa o estatinas han mostrado una reducción del 25-30% en accidentes cardiovasculares isquémicos a largo plazo<sup>1</sup>. En los pacientes con una lesión vascular aguda como aquellos que presentan síndromes coronarios agudos (SCA) o aquellos que son tratados con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), estudios previos han señalado una reducción en el número de muertes y de episodios isquémicos cuando estos pacientes reciben estatinas. Este efecto es mayor si los pacientes tomaban las estatinas antes del SCA o de la ACTP<sup>2-5</sup>. Este beneficio precoz se ha relacionado con mecanismos independientes de la disminución de las concentraciones de lípidos, por ejemplo efectos anti-trombóticos y antiinflamatorios. La reducción de los episodios cardíacos adversos se produce principalmente en pacientes con concentraciones elevadas de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva [PCR])<sup>5,6</sup>.

La cirugía de revascularización coronaria se realiza en una población con un gran riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y se relaciona con una importante respuesta inflamatoria y fenómenos de isquemia-reperusión<sup>7-9</sup>. Un tratamiento agresivo para disminuir los valores de lípidos después de cirugía de revascularización coronaria se asocia con una disminución a largo plazo de episodios isquémicos<sup>10-12</sup>; sin embargo, no se ha establecido si el tratamiento preoperatorio con estatinas consigue algún beneficio clínico a corto plazo.

Este estudio trata de investigar la asociación entre el tratamiento preoperatorio con estatinas y la presencia de complicaciones cardíacas precoces después de una intervención quirúrgica de revascularización coronaria.

## MÉTODOS

### Pacientes y diseño del estudio

Entre enero de 2001 y diciembre de 2002 iniciamos un estudio prospectivo en el que se incluyeron 102 pacientes a quienes se les había practicado cirugía coronaria electiva y aislada en el Hospital Universitario Virgen de

la Arrixaca en Murcia. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con intervenciones previas, operados de urgencia, mediante procedimientos combinados (cirugía coronaria y valvular o reacción de aneurismas ventriculares, etc.), pacientes en tratamiento esteroideo o aquellos con enfermedades inflamatorias sistémicas. Todas las características basales, tratamiento médico previo, detalles del procedimiento quirúrgico y el resultado se registraron de manera prospectiva. Los valores basales de creatinina superiores a 1,5 mg/dl se consideraron insuficiencia renal. Si el paciente presentaba sintomatología de claudicación intermitente, algún accidente cerebrovascular previo o aneurismas de cualquier localización se consideró que padecía una enfermedad vascular.

Los pacientes se estratificaron de acuerdo con la toma preoperatoria de estatinas. Antes de la intervención se extrajo una muestra de sangre para cuantificar los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad [HDL], a las de baja densidad [LDL] y triglicéridos), la PCR y la interleucina 6 (IL-6) como marcadores de inflamación y la troponina T (TnT) como marcador de isquemia cardíaca. La muerte por causas cardíacas, la presencia de infarto agudo de miocardio [IAM] perioperatorio, de fibrilación auricular, de arritmias ventriculares y fracaso cardíaco potoperatorio se recogió de forma prospectiva durante la hospitalización y a los 30 días. El resultado primario que se analizó fue el compuesto de muerte y/o IAM ocurridos durante la cirugía o durante los primeros 30 días. La muerte de origen cardíaco se definió como secundaria a asistolia, fibrilación ventricular, fracaso cardíaco o muerte súbita. Para el IAM se requería una elevación de la isoenzima MB de la creatincinasa (CPK-MB) cinco veces o más por encima del valor normal o que represente más del 4% de la CPK total y la identificación de nuevas ondas Q en electrocardiograma [ECG] postoperatorio. Se siguieron los criterios de Minnesota para identificar ondas Q patológicas<sup>14</sup>.

## LABORATORIO

Inmediatamente antes de la operación se tomaron muestras de sangre periférica en tubos con EDTA para

cuantificar la PCR, IL-6, TnT, CPK y CPK-MB y niveles plasmáticos de lípidos. Las muestras de plasma se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  y se analizaron conjuntamente al final del estudio. Se extrajeron muestras de sangre para medida de CPK, CPK-MB y TnT a las 6, 12, 18 y 24 horas después de finalizar la cirugía de revascularización coronaria.

## Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y se comparan con el test de la *t* de Student; las variables con distribución no normal se presentan como media y percentiles y se comparan con la prueba de la *U* de Mann-Whitney. Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes y se comparan con el test exacto de Fisher o la  $\chi^2$  cuadrado. El análisis de regresión logística se realizó para determinar predictores de episodios adversos para cada factor de riesgo conocido o potencial. El análisis de regresión logística multivariado se utilizó para valorar asociaciones independientes, incluyendo factores significativos o cercanos a la significación ( $p < 0,10$ ) en el análisis univariado. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 10.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Características de los pacientes

Los pacientes tratados con estatinas fueron 61 (60%). Habían recibido estatinas como mínimo durante 14 días antes de la intervención (media de 35 días, 14-420 días). El 41% de estos 61 pacientes recibieron atorvastatina, el 26% pravastatina, el 23% simvastatina y el 10% lovastatina. La mayoría de ellos (96%) recibieron una dosis intermedia de estatinas (20-80 mg), menos del 5% eran tratados con dosis muy alta ( $> 80$  mg) o muy baja ( $< 20$  mg). Los datos clínicos preoperatorios e intraoperatorios no variaron entre ambos grupos salvo por el hecho de que en el grupo que recibió estatinas preoperatoriamente había más pacientes hipercolesterolémicos. Tampoco se encontraron diferencias entre ambas poblaciones con respecto a los indicadores de riesgo preoperatorio; así la población que recibió estatinas presentaba un EuroScore medio de  $4,17 \pm 3$  frente a  $4,93 \pm 3,4$  de los pacientes que no recibían estatinas antes de la intervención ( $p = 0,176$ ) (Tabla I). El perfil lipídico fue mejor en los pacientes tratados con estatinas pero no logró significación estadística (Tabla II).

**TABLA I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

	Sin estatinas (n = 41)	Con estatinas (n = 61)	p
Edad	65 $\pm$ 10	64 $\pm$ 9	NS
Varón	30 (73%)	43 (71%)	NS
Diabetes mellitus	21 (51%)	29 (48%)	NS
Hipertensión	29 (71%)	39 (64%)	NS
Hipercolesterolemia	14 (34%)	47 (77%)	$< 0,001$
Tabaco	7 (17%)	16 (26%)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 $\pm$ 3,5	27,8 $\pm$ 3,4	0,78
FEVI $< 40\%$	6 (15%)	13 (21%)	NS
Reciente SCA ( $< 1$ mes)	28 (68%)	39 (64%)	NS
IAM previo	15 (37%)	25 (41%)	NS
Insuficiencia renal	5 (15%)	4 (10%)	NS
Enfermedad vascular	10 (25%)	8 (13%)	NS
$\beta$ -Bloqueante	29 (70%)	53 (86%)	NS
Aspirina	36 (88%)	58 (95%)	NS
Cirugía sin CEC	23 (56%)	28 (46%)	NS
N.º de vasos enfermos por paciente	2,5 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,5	NS
Injertos por paciente	1,9 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,6	NS
Enfermedad de tres vasos	24 (58%)	36 (60%)	NS
Arteria torácica interna	32 (78%)	50 (82%)	NS
EuroScore	4,93 $\pm$ 3,4	4,17 $\pm$ 3	NS

Los valores son media  $\pm$  desviación estándar (DE) o número (%). CEC: Circulación extracorporea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; SCA: síndrome coronario agudo.

**TABLA II. PARÁMETROS LIPÍDICOS**

	Sin estatina	Con estatina	p
Colesterol (mg/dl)			
Total	177 $\pm$ 42	162 $\pm$ 42	0,115
C-LDL	111 $\pm$ 36	99 $\pm$ 35	0,134
C-HDL	33 $\pm$ 6	37 $\pm$ 13	0,066
Triglicéridos (mg/dl)	171 $\pm$ 134	149 $\pm$ 101	0,551
Lp (a) (mg/dl)	59 $\pm$ 47	77 $\pm$ 58	0,110
Apo A	102 $\pm$ 19	109 $\pm$ 26	0,156
Apo B	88,9 $\pm$ 25,0	79,1 $\pm$ 22,2	0,057

Los valores son media  $\pm$  desviación estándar (DE). C-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; Lp (a): lipoproteína A.

## RESULTADOS

### Accidentes cardiovasculares agudos

La tabla III recoge los episodios cardíacos a los 30 días. Se encontró una incidencia significativamente mayor de muerte o IAM perioperatorio entre los pacientes que no recibían estatinas antes de la intervención. Se observaron seis muertes en la población total (5,9%), una en el grupo que recibió estatinas antes de la intervención y cinco en el grupo que no recibía estatinas ( $p = 0,02$ ). Doce pacientes sufrieron IAM perioperatorio (11,8%), cuatro en el grupo con estatinas frente a ocho en el grupo sin estatinas ( $p = 0,04$ ). El evento compuesto de muerte cardíaca y/o IAM perioperatorio ocurrió en 10 pacientes (24,4%) del grupo sin estatinas preoperatorias frente a cinco del grupo con estatinas preoperatorias ( $p = 0,026$ ). También se observó que el tratamiento previo a la cirugía se asociaba a una tasa significativa

TABLA III. PROBLEMAS CARDIOVASCULARES A 30 DÍAS

	Sin estatina (n = 41)	Con estatina (n = 61)	p
Muerte o IAM	10 (24,4%)	5 (8,2%)	0,024
Muerte	5 (12,2%)	1 (1,6%)	0,026
IAM	8 (19,5%)	4 (6,6%)	0,046
Fibrilación auricular	14 (34,1%)	9 (15,0%)	0,024
Insuficiencia cardíaca	8 (19,5%)	6 (9,8%)	0,164

IAM: infarto agudo de miocardio.

mente menor de fibrilación auricular postoperatoria, 15 frente a 34% ( $p = 0,02$ ), sin embargo la incidencia de arritmias ventriculares y de fracaso cardíaco postoperatorio fue similar en ambas poblaciones.

En el análisis de regresión logística para muerte o IAM que incluyó todas las variables con  $p < 0,10$  del análisis univariado, junto con la edad y el sexo (modelo adelante condicional), la ausencia de tratamiento con estatinas antes de la cirugía de revascularización coronaria fue un predictor significativo e independiente del evento combinado (riesgo relativo [RR]: 3,6; intervalo de confianza [IC] al 95%: 1,1-11,5;  $p = 0,012$ ) (Tabla IV). Por el contrario, ni la PCR ni la IL-6 mostraron ninguna asociación significativa con episodios cardíacos.

## DISCUSIÓN

Nuestra hipótesis sostenía que el tratamiento preoperatorio con estatinas de manera similar a los casos de SCA y de ACTP podría reducir los eventos cardíacos precoces en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Nuestro estudio muestra que el tratamiento preoperatorio con estatinas se relaciona con una significativa reducción de eventos cardíacos tempranos en el postoperatorio de cirugía coronaria.

El ensayo MIRACL investigaba de manera prospectiva los efectos de un tratamiento precoz con estatinas después de un SCA y mostró una reducción significativa de episodios isquémicos tempranos (RR: 0,84; 0,7-0,9)<sup>2</sup>. Sin embargo, el tratamiento con estatinas después del SCA es menos efectivo si se compara con el tratamiento previo al inicio de los síntomas<sup>2</sup>. En la población del estudio PRISM, Heeschen, et al.<sup>3</sup> encontraron que el tratamiento con estatinas previo a la aparición de un SCA reducía significativamente los episodios cardíacos durante los primeros días (reducción del RR del 51%), la interrupción del tratamiento con estatinas anulaba sus efectos beneficiosos y el inicio del tratamiento con estatinas durante la hospitalización no reducía los eventos cardíacos<sup>3</sup>. El tratamiento con estatinas en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario parece asociar-

TABLA IV. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL RESULTADO PRIMARIO COMBINADO (MUERTE O IAM)

	Univariado RR (IC 95%)	p	Multivariado RR (IC 95%)	p
Edad	1,0 (0,9-1,0)	0,43		0,221
Sexo masculino	1,1 (0,3-3,8)	0,87		0,919
Hipercolesterolemia	0,5 (0,2-1,6)	0,27		
Diabetes mellitus	0,5 (0,1-1,5)	0,20		
Hipertensión	0,7 (0,2-2,2)	0,72		
IMC	1,0 (0,9-1,2)	0,63		
Sin estatinas	3,6 (1,1-11,5)	0,02	3,7 (1,1-11,5)	0,012
Sin $\beta$ -bloqueantes	2,5 (0,7-10)	0,19		
Insuficiencia renal	5,7 (1,3-24,7)	0,02		0,327
FEVI < 40%	2,4 (0,8-7,4)	0,13		
SCA < 30 días	1,5 (0,4-5,2)	0,50		
Enfermedad de 3 vasos	1,1 (0,8-1,7)	0,50		
Enfermedad de TCI	3,1 (0,9-10,4)	0,07		0,152
Cirugía sin CEC	0,8 (0,3-2,6)	0,78		
Arteria torácica interna	1,0 (0,2-3,8)	0,97		
Revascularización completa	1,0 (0,3-3,0)	0,96		
Lp (a)	1,0 (0,9-1,0)	0,48		
C-LDL	1,0 (0,9-1,1)	0,27		
C-HDL	1,0 (0,9-1,0)	0,35		

CEC: Circulación extracorporea; C-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; Lp (a): lipoproteína a; RR: riesgo relativo; SCA: síndrome coronario agudo; TCI: Tronco común izquierdo.

se a una reducción significativa de la mortalidad, en cierta medida comparable a la encontrada en los pacientes con SCA. En pacientes que recibían tratamiento con estatinas cuando se sometieron a ACTP, Chan, et al.<sup>4</sup> encontraron una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (reducción del RR del 53%) y a los 6 meses (reducción del RR del 67%). Estos hallazgos concuerdan con los del Fluvastatin Angiographic Restenosis Study<sup>13</sup>, que observó una menor incidencia de muerte o IAM en los pacientes tratados con fluvastatina en las 2-4 semanas previas. Herrmann, et al.<sup>15</sup> también encontraron una reducción significativa de la necrosis miocárdica periprocedimiento después de colocar un *stent* coronario asociada al tratamiento previo con estatinas.

A largo plazo, el uso de estatinas tras una intervención coronaria ha mostrado un beneficio significativo<sup>10-12</sup>. Después de revascularización coronaria el tratamiento agresivo para rebajar las concentraciones de lípidos en sangre logra una disminución de los cambios obstructivos en los injertos de vena safena y de la necesidad de nueva revascularización<sup>10,11</sup>. El estudio CARE en pacientes con IAM previo mostró que el tratamiento con estatinas reducía la muerte y el IAM a largo plazo después de cirugía coronaria<sup>12</sup>. Los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria son una población seleccionada con alta prevalencia de enfermedad multivascular, diabetes mellitus, función ventricular izquierda deprimida e isquemia inducible grave, y por lo tanto es una población con un alto riesgo de complicaciones cardíacas

agudas (IAM, angina inestable, muerte súbita), si no se revascularizan a corto plazo. A esto hay que añadir la influencia de la propia intervención quirúrgica sobre el resultado, en forma de isquemia cardíaca, uso o no de circulación extracorpórea y la presencia o no de revascularización completa. Estas últimas condiciones no existen ni en el SCA ni en el intervencionismo coronario.

Sin embargo, hay pocos datos sobre el beneficio potencial del tratamiento preoperatorio con estatinas. En nuestro estudio, de forma similar a los estudios sobre intervencionismo coronario, el tratamiento preoperatorio con estatinas se asoció de manera independiente con una reducción significativa de eventos cardíacos adversos a los 30 días, muerte e IAM (reducción del RR del 78%). Previamente Dotani, et al.<sup>16</sup> realizaron un estudio retrospectivo que mostró una reducción significativa en el resultado combinado de muerte, IAM y angina inestable a los 60 días en los pacientes que recibían tratamiento con estatinas (reducción del RR del 72%). De forma similar, el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia con una reducción en la mortalidad perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía vascular mayor no cardíaca<sup>17</sup>. Sin embargo, Florens, et al.<sup>18</sup> asignaron de forma aleatoria pacientes coronarios quirúrgicos electivos para recibir atorvastatina 24 horas antes de la intervención quirúrgica, pero su estudio no encontró ni beneficio clínico ni cambios en la respuesta inflamatoria tras la operación. Esta falta de efecto podría deberse a la corta duración del tratamiento. El tiempo necesario de tratamiento preoperatorio con estatinas para lograr un beneficio clínico sigue siendo desconocido, aunque algunos estudios experimentales han mostrado una reducción significativa de los mecanismos de inflamación y de la función endotelial con 14 días<sup>19</sup>. En nuestro estudio el tratamiento preoperatorio fue mayor de 14 días.

En los pacientes tratados con intervencionismo coronario, angioplastia simple o implante de un *stent*, los valores basales de PCR han mostrado un valor pronóstico progresivo con respecto a los episodios coronarios adversos, muerte o IAM<sup>20,21</sup>. En este contexto, Chan, et al.<sup>5</sup> y Walter, et al.<sup>6</sup> mostraron que el efecto beneficioso de las estatinas antes del intervencionismo coronario estaba relacionado con la situación basal inflamatoria; así las estatinas eran más eficaces en los pacientes con valores basales de PCR más elevados. En pacientes tratados con intervencionismo coronario la inflamación desempeña una importante función en la patogenia de la reestenosis y en los eventos cardíacos precoces tras la ACTP, las estatinas atenúan este efecto cuando se administran previamente al procedimiento.

En la cirugía coronaria se han desarrollado en los últimos años modelos clínicos de riesgo operatorio, pero el papel de los nuevos marcadores de inflamación e is-

quemia no se ha definido en este contexto. En un análisis retrospectivo de 86 pacientes, la PCR basal demostró ser un valor predictivo para las complicaciones isquémicas a largo plazo, pero no con los eventos a corto plazo<sup>8</sup>. Gaudino, et al. no hallaron relación entre la PCR, IL-6 y otros marcadores de inflamación con las complicaciones postoperatorias hospitalarias<sup>9</sup>. De forma similar, en nuestro estudio ni la PCR ni la IL-6 se asociaron con los eventos cardíacos a corto plazo. Al contrario que en el intervencionismo coronario, estos resultados sugieren que la PCR basal no tendría valor predictivo pronóstico de accidentes cardiovasculares a corto plazo tras cirugía coronaria.

Las estatinas disminuyen las concentraciones de colesterol, disminuyen así la trombogeneidad de la sangre y mejoran la función endotelial. Sin embargo, diversos estudios experimentales y clínicos han mostrado que el beneficio de las estatinas puede ser independiente de la reducción de los valores de colesterol<sup>22,23</sup>. La isquemia miocárdica seguida de reperfusión provoca lesión de los cardiomiocitos y disfunción contráctil. En modelos experimentales de isquemia-reperfusión, el tratamiento previo con estatinas ejerce efectos cardioprotectores, reduce el tamaño del infarto y preserva la función contráctil y la perfusión coronaria a pesar de no modificar los niveles de colesterol<sup>23,24</sup>. Lazar, et al.<sup>24</sup> encontraron que, en su modelo experimental de isquemia aguda miocárdica y revascularización coronaria, el tratamiento previo con estatinas durante 21 días conseguía un efecto cardioprotector al disminuir el tamaño del infarto, aumentar la motilidad de la pared cardíaca, mejorar la función endotelial coronaria y conseguir menores arritmias ventriculares. Los efectos cardioprotectores de las estatinas son independientes de la acción sobre los niveles de colesterol y parecen estar relacionadas con la mejora de la liberación de óxido nítrico (NO) por parte del endotelio vascular, consiguiendo preservar la función endotelial e inhibiendo la lesión tisular mediada por neutrófilos<sup>22,23</sup>. En pacientes sometidos a revascularización coronaria quirúrgica, Chello, et al.<sup>25</sup> encontraron que el tratamiento previo con sinvastatina reduce la adhesión de los neutrófilos activados al endotelio vascular y sugieren que los beneficios del tratamiento con estatinas pueden ocurrir en el postoperatorio inmediato. Nuestros hallazgos clínicos confirman que el tratamiento preoperatorio con estatinas ejerce una protección cardíaca adicional durante la cirugía coronaria y el postoperatorio inmediato.

## Limitaciones

Las mayores limitaciones del estudio son su pequeño tamaño y la naturaleza no aleatoria del método. Sin

embargo, ambos grupos eran comparables en sus características clínicas y de cirugía. El tratamiento con estatinas se inició en función del nivel de colesterol de los pacientes y la necesidad de cirugía coronaria no era conocida por el médico que inició el tratamiento con estatinas. Por tanto es poco probable que un sesgo en la selección haya contribuido al resultado obtenido. Sin embargo, a pesar del uso cuidadoso de modelos de regresión, puede haber factores no detectables que provoquen un sesgo relación con los pacientes o cirujanos. Nuestros resultados están en concordancia con otros estudios realizados en pacientes con SCA o tratados con intervencionismo coronario y apoyan el efecto multifactorial del tratamiento con estatinas en los pacientes con lesión vascular aguda. Este beneficio clínico y la posibilidad de un efecto dependiente de la dosis o del tiempo necesitan de mayor confirmación a través de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
2. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:430-6.
3. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
4. Chan AW, Deepak LB, Chew DP, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:691-6.
5. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2006-12.
6. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:1750-6.
7. Menasché P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2260-6.
8. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84:459-61.
9. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:521-6.
10. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
11. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Long-term Effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2000;102:157-65.
12. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:106-12.
13. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
14. Blackburn H. Electrocardiographic classification for population comparisons. The Minnesota code. *J Electrocardiol* 1969;2:5-9.
15. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2180-3.
16. Dotani MI, Elnicki m, Jain A, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000;86:1128-30.
17. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848-51.
18. Florens E, Salvi S, Peynet J, et al. Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 2001;16:232-9.
19. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days. An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.
20. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:839-46.
21. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
22. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:2598-603.
23. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999;100:178-84.
24. Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1037-42.
25. Chello M, Mastroroberto P, Patti G, et al. Simvastatin attenuates leucocyte-endothelial interaction after coronary revascularisation with cardiopulmonary bypass. *Heart* 2003;89:538-43.





**BIOMED**



unidix

# Especialistas en cirugía cardiovascular

**desde 1977 al cuidado de tu salud**



**91 803 28 02**



**info@biomed.es**