

Estatinas en el período perioperatorio

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Jesús Ojino Sosa-García**

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI Fundación Clínica Médica Sur.

** Médico Internista. Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

INTRODUCCIÓN

Endo⁽¹⁾, en 1976 aisló las estatinas a partir del moho *Penicillium citrinum*. La primera estatina estudiada en seres humanos fue la mevastatina. Albert⁽²⁾, creó la primera estatina (Lovastatina), aislada de *Aspergillus terreus* y aprobada para uso en seres humanos.

Las estatinas son altamente efectivas reduciendo los niveles plasmáticos de colesterol al inhibir de manera competitiva la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), disminuyendo los niveles plasmáticos de colesterol total (60-65%), lipoproteínas de baja densidad (LDL) del 25-40%, triglicéridos e incrementando las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un 5-20%.

Las estatinas presentan numerosos efectos independientes de su función hipolipemiente denominados *efectos pleiotrópicos* como resultado de su capacidad para reducir la respuesta inflamatoria, trombosis, potencia la fibrinólisis, disminuye la reactividad plaquetaria, inhibición del crecimiento celular, reduce la lesión por isquemia-reperusión y restaura la función endotelial. Estos efectos benéficos son secundarios a la modulación de la tríada patológica entre inflamación, obstrucción dinámica y trombosis⁽³⁾.

En la actualidad las estatinas han revolucionado la terapia de las dislipidemias, convirtiéndose en el fármaco de elección para la prevención primaria y secundaria de enfermedades de origen cardiovascular⁽⁴⁾. Existe evidencia en la literatura mundial que el efecto antiinflamatorio de las estatinas disminuye la incidencia de sepsis y complicaciones cardiovasculares en el período perioperatorio, sugiriendo que todo paciente con factores de riesgo, la terapia perioperatoria con estatinas es costo-efectivo reduciendo la morbilidad y mortalidad⁽⁵⁾.

EFEECTO DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que inhiben la conversión hepática de HMG-CoA a L-mevalonato y

subsecuentemente la producción del isoprenoide geranilpirofosfato (Figura 1). Las estatinas reducen las LDL, los triglicéridos y la apolipoproteína B e incrementan las HDL⁽⁶⁾. En términos generales, el incremento de las LDL favorece el depósito de grasa y formación de placas en la pared arterial (ateroesclerosis) siendo el paso inicial en la enfermedad arterial coronaria⁽⁷⁾. Por lo tanto, la reducción de la concentración de las LDL es el objetivo de prevención primaria en las enfermedades cardiovasculares crónicas.

Las 5 estatinas autorizadas para su uso en el Reino Unido son la atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y la simvastatina. Las más comúnmente prescritas son la atorvastatina y simvastatina.

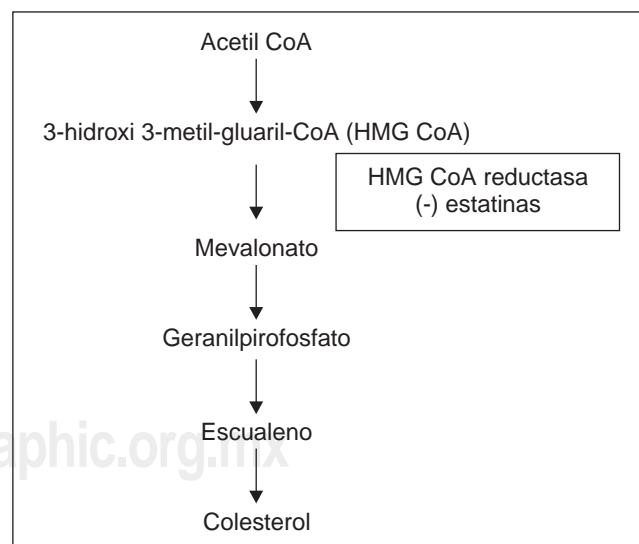


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas inhibiendo la HMG-CoA reductasa.

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas se atribuyen a su efecto antiinflamatorio, vasodilatador y antitrombótico.

El efecto antiinflamatorio directo es secundario a inhibición del guanosin trifosfato Rho el cual activa al factor nuclear κB encargado de la respuesta inflamatoria y reducción de la óxido nítrico sintetasa endotelial, por lo tanto hay una reducción de las proteínas de fase aguda (proteína C reactiva y mieloperoxidasa), reducción de las citocinas inflamatorias (inteleucinas 1, 6 y 8) e incremento de las citocinas antiinflamatorias (interleucina 10) y regulación de la óxido nítrico sintetasa endotelial.

El efecto vasodilatador está mediado por una reducción de la expresión de endotelina y moléculas de adhesión endotelial (molécula de adhesión intercelular 1, E-selectina) y otras propiedades vasoprotectoras.

Las estatinas también presentan efectos antitrombóticos mediados por mecanismos dependientes e independientes del endotelio. Incrementan la expresión de la trombomodulina endotelial y reducen la expresión del factor tisular en las células endoteliales. Las estatinas reducen los niveles circulantes del factor von Willebrand y alteran el balance entre el inhibidor activador del plasminógeno y del activador tisular del plasminógeno a favor de la trombólisis.

Las estatinas juegan un importante papel en la reparación del endotelio dañado acelerando la reepitelización, movilización de células progenitoras de endotelio e incrementando la proliferación celular.

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas incluyen inhibición de la respuesta inflamatoria, reducción de la trombosis, potencian la fibrinólisis, disminuyen la reactividad plaquetaria y restauran la reactividad vascular de la microcirculación⁽⁸⁾.

EFFECTOS ADVERSOS

La FDA (Food and Drugs Administration) reportó sólo 42 muertes atribuibles al uso de estatinas (1/millón de personas año) y sólo 30 casos de insuficiencia hepática (1/millón de personas año). El efecto adverso más importante es la rabdomiólisis con un rango de presentación de 0 a 0.19 eventos/millón de prescripciones⁽⁹⁾.

USO DE ESTATINAS EN EL PERIOPERATORIO

El 2007 AHA (American Heart Association/ACC guidelines) indica que existe evidencia que sustenta el uso perioperatorio de estatinas para prevenir complicaciones cardíacas durante la cirugía no cardíaca⁽¹⁰⁾.

Poldermans⁽¹¹⁾, observó que el riesgo de mortalidad perioperatoria entre los pacientes de cirugía vascular tratados

con estatinas fue reducida 4.5 veces comparada con los pacientes sin terapia con estatinas. Esta reducción de la mortalidad fue consistente en el subgrupo analizado independientemente del tipo de cirugía, factores de riesgo cardiovascular, terapia cardiovascular incluyendo el uso de aspirina y betabloqueadores. Lindenauer⁽¹²⁾, en un estudio de cohorte retrospectivo de 780,591 pacientes bajo cirugía no cardíaca, observó que la terapia con estatinas fue asociada con una reducción del riesgo de mortalidad preoperatoria del 2.96%, y a pesar del hecho de que los pacientes bajo terapia con estatinas eran adultos mayores, con múltiples comorbilidades y con riesgo cardiovascular alto que los pacientes que no recibieron estatinas, se demostró que el uso temprano de este fármaco en el perioperatorio se asocia a una reducción absoluta del 1% de mortalidad hospitalaria y reducción de riesgo de mortalidad hospitalaria del 38% en los pacientes bajo cirugía mayor no cardíaca. Hindler⁽¹³⁾, en su meta-análisis de 12 estudios retrospectivos y 3 estudios prospectivos incluyendo un total de 22,300 pacientes observó que la terapia preoperatoria con estatinas comparada con la no terapia preoperatoria redujo la tasa de mortalidad del 39%, 59% y 44% después de la cirugía cardíaca (1.9 *versus* 3.1%), cirugía vascular (1.7% *versus* 6.1%) y cirugía de cualquier tipo (2.2% *versus* 3.2%) respectivamente.

La terapia con estatinas también reduce la morbilidad postoperatoria. O'Neil-Callahan⁽¹⁴⁾, en un estudio retrospectivo reportó el efecto protector de las estatinas en la morbilidad cardíaca. Durazzo⁽¹⁵⁾, confirmó tales hallazgos en su estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, reportando que el tratamiento a corto plazo de atorvastatina reduce significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares dentro de 6 meses posterior a la cirugía vascular no cardíaca. Schouten⁽¹⁶⁾, examinó los efectos de diferentes estatinas (simvastatina, fluvastatina, pravastatina y atorvastatina) en 211 pacientes sometidos a cirugía vascular mayor electiva entre 1998 y 2004, demostrando que las estatinas son bien toleradas y que los pacientes presentan mayor beneficio cardiovascular perioperatorio. Ward⁽¹⁷⁾, determinó que la terapia preoperatoria con estatinas se asoció a una reducción de complicaciones cardíacas perioperatorias y vasculares mayores, acortó los días de estancia hospitalaria y mejoró la sobrevida a largo plazo.

Los pacientes que reciben terapia perioperatoria con estatinas presentan tasas de 30-59% bajas de mortalidad y de síndromes coronarios agudos que los pacientes que no toman estatinas al momento de la cirugía.

Ward⁽¹⁸⁾, en su meta-análisis de 31 estudios aleatorizados comparando el uso de estatinas *versus* placebo o con otras estatinas, demostrando que la terapia con estatinas fue asociada con una reducción del riesgo relativo de todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular e infarto al

miocardio fatal en pacientes con enfermedad cardiovascular. Noordzij⁽¹⁹⁾, en un estudio de casos y controles de 78,581 pacientes sometidos a 108,593 procedimientos no cardíacos y quirúrgicos no vasculares en un período de 10 años comprendido entre 1991 y 2001, el empleo de estatinas redujo la mortalidad en un 60%.

El tiempo de iniciación de la terapia con estatinas respecto a la cirugía no cardíaca aún no está bien definido. Poldermans, demostró que se requieren de 4 semanas para obtener los efectos clínicos máximos e identificación de la eficacia y/o presencia de efectos adversos. Landesberg y Poldermans demostraron que no existe un incremento en la incidencia de efectos adversos en los pacientes que reciben terapia con estatinas en el perioperatorio.

Le Manach⁽²⁰⁾, demostró que la discontinuación del tratamiento con estatinas después de la cirugía vascular mayor se asoció con un incremento en riesgo cardíaco postopera-

torio, sugiriendo que la terapia con estatinas debe continuar en el postoperatorio temprano. Badner⁽²¹⁾, sugiere continuar con la terapia postoperatoria de estatinas por 72 horas, ya que en este período de tiempo se asocia a mayor riesgo de eventos coronarios agudos. Resulta razonable observar a los pacientes en el postoperatorio por la posibilidad de eventos adversos que pueden incrementar el riesgo del tratamiento perioperatorio con estatinas tales como falla renal, falla hepática y sepsis, por lo tanto las estatinas se deben de suspender hasta que el paciente esté libre de complicaciones recomendando la decisión en forma individualizada⁽²²⁾.

Actualmente se requiere de más estudios que evalúen los beneficios de la terapia con estatinas en el perioperatorio en pacientes con riesgo moderado, así como también sobre el tiempo de inicio y duración, tipo y dosis óptima de las estatinas y el grado de riesgo asociado con la terapia perioperatoria con estatinas.

REFERENCIAS

- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 1987;29:1346-1348.
- Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, et al. Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Nat Acad Sci* 1980;77:3957-3961.
- Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-1433.
- Yannick LM, Coriat P, Collard CD, Riedel B. Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology* 2008;108:1141-1146.
- Chan YC, Cheng SW, Irwin MG. Perioperative use of statins in noncardiac surgery. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4:75-81.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-213.
- Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1673-1681.
- Brookes ZL, McGown CC, Reilly CS. Statins for all: the new premed? *Br J Anaesth* 2009;103:99-107.
- Sethi M, Collard C. Perioperative statin therapy: Are formal guidelines and physician education needed? *Anesth Analg* 2007;104:1322-1324.
- Fleisher LE, Beckman JA, Brown KA. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116:e418-500.
- Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848-51.
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004;291:2092-9.
- Hindler K, Shaw AD, Samuels J, Fulton S, Collard CD, et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260-72.
- O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, 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.
- Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-76.
- Schouten O, Kertai MD, Bax JJ. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiology* 2005;95:658-60.
- Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Int J Cardiol* 2005;104:264-8.
- Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-178.
- Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O. Beta-blockers and statins are individually associated with reduced mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Coron Artery Dis* 2007;8:67-72.
- Le Manach Y, Godet G, Coriat P. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1326-33.
- Badner NH, Knill RL, Brown JE. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88:572-8.
- Feldman LS, Brotman DJ. Perioperative statins: More than lipid-lowering? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008;75:654-662.