

Impacto de las estatinas en el periodo perioperatorio

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

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.
** Especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Médico Adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo-Esper
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de piedra No. 150
Col. Toriello Guerra, Delegación Tlalpan
Tel: 54247200, ext.4139.
E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 23-07-10.
Aceptado para publicación: 13-11-10.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Los eventos cardiovasculares son la principal complicación en el periodo perioperatorio. Las estatinas son el fármaco de elección en la prevención primaria y secundaria de patologías a nivel cardiovascular por su efecto hipolipemiante; sin embargo, sus beneficios van más allá debido a sus efectos pleiotrópicos en la modulación de la tríada patológica entre inflamación, obstrucción dinámica y trombosis en el perioperatorio. Estos efectos se han demostrado en estudios clínicos realizados en cirugía vascular no cardíaca, cirugía no cardíaca mayor, cirugía cardiovascular y cirugía cardíaca, reduciendo la incidencia de complicaciones. En conclusión, la implementación de la terapia con estatinas en el periodo perioperatorio reduce de manera significativa la morbilidad a corto y mediano plazo.

Palabras clave: Periodo perioperatorio, estatinas, efectos pleiotrópicos.

SUMMARY

Cardiovascular events are the main complication in the perioperative period. Statins are the drugs of choice in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases at the lipid-lowering effect, but its benefits go beyond due its pleiotropic effects in the modulation of pathological triad between inflammation, dynamic obstruction and thrombosis in the perioperative. These effects have been shown in clinical studies in non-cardiac vascular surgery, no major cardiac surgery, cardiovascular surgery and cardiac surgery, reducing the incidence of complications. In conclusion, the implementation of statin therapy in the perioperative period significantly reduces morbidity and mortality in the short and medium term.

Key words: Perioperative period, statins, pleiotropic effects.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 24 millones de intervenciones quirúrgicas se llevan a cabo cada año en los Estados Unidos y se estima que alrededor de 1 millón de estas cirugías se complicarán por un evento cardiovascular en el periodo perioperatorio^(1,2). La incidencia de infarto al miocardio es una complicación en los pacientes sometidos a cirugía vascular no cardíaca en el 2 a 3% y, en los pacientes de alto riesgo hasta el 34% de los casos^(3,4). El infarto al miocardio se asocia a incremento en

los días de estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad de un 25 a 40%^(5,6).

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⁽⁷⁾. Existe evidencia en la literatura mundial de que el efecto antiinflamatorio de las estatinas disminuye la incidencia de sepsis y complicaciones cardiovasculares en el periodo perioperatorio, sugiriendo que en todo paciente con factores de riesgo,

la terapia perioperatoria con estatinas es costo-efectivo reduciendo la morbilidad⁽⁸⁾.

Estatinas

Endo⁽⁹⁾, en 1976, aisló las estatinas a partir del moho *Penicillium citrinum*. La primera estatina estudiada en seres humanos fue la mevastatina. Albert⁽¹⁰⁾, 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, reducción de la lesión por isquemia-reperfusión y restauración de la función endotelial. Estos efectos benéficos son secundarios a la modulación de la tríada patológica entre inflamación, obstrucción dinámica y trombosis⁽¹¹⁾.

Efecto 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

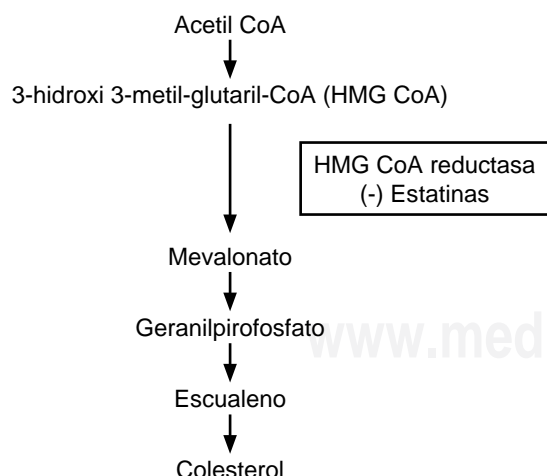


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas inhibiendo la HMG-CoA reductasa.

la apolipoproteína B e incrementan las HDL⁽¹²⁾. En términos generales, el incremento de las LDL favorece el depósito de grasa y formación de placas en la pared arterial (aterosclerosis) siendo el paso inicial en la enfermedad arterial coronaria⁽¹³⁾. 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.

Efectos pleiotrópicos de las estatinas

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 kB 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 (interleucinas 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⁽¹⁴⁾.

Uso de estatinas en el perioperatorio

Las Guías del Colegio Americano de Cardiología en conjunto con la Asociación Americana de Corazón (ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) recomiendan en base a la evidencia científica la

utilización de las estatinas en el período perioperatorio con el objetivo de prevenir las complicaciones cardiovasculares durante la cirugía no cardíaca⁽¹⁵⁾.

Clase I. En pacientes bajo tratamiento con estatinas programados para cirugía no cardíaca, deben continuar con su administración (Grado B).

Clase IIa. En pacientes sometidos a una cirugía vascular con o sin factores de riesgo, el uso de estatinas es razonable (Grado B).

Clase IIb. En pacientes con al menos un factor de riesgo clínico sometidos a un procedimiento de riesgo intermedio, las estatinas pueden ser consideradas (Grado C).

El uso de las estatinas en el período perioperatorio está fundamentado principalmente en estudios clínicos observacionales y retrospectivos en cirugía cardíaca, cirugía vascular y cirugía cardiovascular.

El Programa de Educación Nacional de Colesterol (NCEP)⁽¹⁶⁾ recomienda que los pacientes que se someterán a colocación de puente arterial coronario (CABG Coronary Artery Bypass Grafting), pacientes con enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y/o enfermedad cerebrovascular deben recibir estatinas con el objetivo de mantener el colesterol LDL (LDL-C) menor a 100 mg/dL, de preferencia menor a 70 mg/dL, independientemente del tipo de cirugía.

Cirugía vascular no cardíaca

Estudios clínicos retrospectivos han evaluado el efecto de las estatinas en pacientes bajo una cirugía vascular no cardíaca.

Poldermans⁽¹⁷⁾, 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 (OR 0.22, IC 95% 0.10-0.47). 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. Kertai⁽¹⁸⁾, evaluó 570 pacientes sometidos a cirugía abierta electiva de aneurisma aórtico abdominal entre 1991 y 2001, observando una asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de infarto al miocardio y muerte en el perioperatorio. El uso de estatinas fue diferente en ambos grupos con una significancia estadística, incluyendo la edad, índice de masa corporal, antecedente de enfermedad arterial coronaria y la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueadores. En el análisis univariable las estatinas presentaron un efecto protector, con una tasa de infarto al miocardio y muerte en el grupo de estatinas de 6 pacientes (3.7%) *versus* 45 pacientes (11%) en el grupo sin estatinas. En el análisis multivariable se determinó una reducción del riesgo relativo del 76% (OR

0.24, IC 0.11-0.54). Ward⁽¹⁹⁾, realizó un estudio retrospectivo en 446 pacientes sometidos a cirugía de aneurisma aórtico abdominal infrarrenal, observando que la terapia preoperatoria con estatinas se asoció a una disminución de complicaciones cardíacas y vasculares perioperatorias (muerte, infarto al miocardio, evento vascular cerebral y complicaciones vasculares mayores) con una reducción del riesgo relativo ajustado del 64% (OR 0.36, IC 95% 0.14-0.93); se acortaron los días de estancia hospitalaria y mejoría de la sobrevida a largo plazo. O'Neil-Callahan⁽²⁰⁾, realizó un estudio retrospectivo reportando un efecto protector de las estatinas en la morbilidad cardíaca con una reducción del riesgo relativo del 51% (OR 0.49, IC 95% 0.28-0.84, p: 0.009). Durazzo⁽²¹⁾, confirmó tales hallazgos en su estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, reportando que el tratamiento a corto plazo con atorvastatina reduce significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares dentro de 6 meses posterior a la cirugía vascular no cardíaca. Schouten⁽²²⁾, 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. Los pacientes que reciben terapia perioperatoria con estatinas presentan tasas de 30-59% más bajas de mortalidad y de síndromes coronarios agudos que los pacientes que no toman estatinas al momento de la cirugía.

Cirugía no cardíaca mayor

Lindenauer⁽²³⁾, realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 780,591 pacientes bajo cirugía no cardíaca, de los cuales sólo el 9.9% (77,082) recibieron terapia con estatinas. El autor 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 del riesgo relativo de muerte hospitalaria del 38% (OR 0.62, IC 95% 0.58-0.67) en los pacientes bajo cirugía mayor no cardíaca. Con base en el índice de riesgo cardiovascular se reportó un número necesario a tratar de 186 en pacientes sin factores de riesgo, 60 en pacientes con 2 factores de riesgo y 30 en pacientes con 4 o más factores de riesgo.

Cirugía cardiovascular

Hindler⁽²⁴⁾, 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. Ward⁽²⁵⁾, en su meta-análisis de 31 estudios aleatorizados comparó 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.

Endarterectomía carotídea

Kennedy⁽²⁶⁾, demostró que los pacientes bajo tratamiento con estatinas al momento del ingreso con síntomas de enfermedad carotídea presentaron una tasa menor de mortalidad hospitalaria del 76% (OR 0.24, IC 95% 0.06-0.91) y de evento vascular cerebral y muerte en un 45% (OR 0.55, IC 95% 0.31-0.97). McGirt⁽²⁷⁾, realizó un estudio similar, pero sin lograr distinguir entre pacientes con enfermedad carotídea sintomática *versus* asintomática. El riesgo perioperatorio a los 30 días de evento vascular cerebral fue bajo en los pacientes tratados con estatinas, con una reducción del 59% (OR 0.49, IC 95% 0.18-0.93) y de muerte del 79% (OR 0.21, IC 95% 0.05-0.96). No hubo una reducción estadísticamente significativa de las complicaciones de origen cardíaco.

Cirugía cardíaca

Colocación de puente arterial coronario

El NCEP recomienda que todos los pacientes que se sometan a una colocación de puente arterial coronario deben recibir estatinas antes de la cirugía desde el momento en que se conocen con enfermedad arterial coronaria. Existen múltiples estudios observacionales que confirman los beneficios de las estatinas en esta población de pacientes.

Liakopoulos⁽²⁸⁾, evaluó los efectos antiinflamatorios benéficos de las estatinas en el período perioperatorio. El autor realizó un estudio prospectivo y comparativo de 18 pacientes bajo tratamiento con estatinas y posteriormente se sometieron a colocación de puente arterial coronario electivo *versus* 18 pacientes que no tomaron estatinas previo al procedimiento quirúrgico. La diferencia estadísticamente significativa en las características basales de ambos grupos fueron los niveles bajos de colesterol LDL en el grupo de estatinas. El factor de necrosis tumoral alfa incrementó significativamente en el grupo control pero no cambió de manera significativa en el grupo de estatinas. La interleucina 8 (IL 8) incrementó de manera similar en ambos grupos. La interleucina antiinflamatoria (interleucina 10) se elevó mínimamente en el grupo control, e

incrementó de manera significativa en el grupo de estatinas. Christenson⁽²⁹⁾, realizó un estudio aleatorizado con simvastatina 20 mg por 4 semanas previas a colocación de puente arterial coronario *versus* control sin estatina. Encontró una mejoría de los marcadores inflamatorios con el tratamiento de estatinas previo a la colocación de puente arterial coronario.

Otros

Noordzij⁽³⁰⁾, 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, mostró que el empleo de estatinas redujo la mortalidad en un 60%.

Inicio de la terapia con estatinas

El tiempo de inicio de la terapia con estatinas respecto a la cirugía no cardíaca aún no está bien definido. Poldermans⁽¹⁷⁾, demostró que se requieren 4 semanas de tratamiento para obtener los efectos clínicos máximos e identificación de la eficacia y/o presencia de efectos adversos. Durazo⁽²¹⁾, sugiere iniciar 14 días antes de la cirugía vascular.

Suspensión de la terapia con estatinas

Le Manach⁽³¹⁾, demostró que la discontinuación del tratamiento con estatinas después de la cirugía vascular mayor se asoció con un incremento en riesgo cardíaco postoperatorio, sugiriendo que la terapia debe continuar en el postoperatorio temprano. Badner⁽³²⁾, 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 suspender hasta que el paciente esté libre de complicaciones recomendando la decisión en forma individualizada⁽³³⁾.

Efectos 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⁽³⁴⁾.

Baigent⁽³⁵⁾, demostró en su meta-análisis de estudios aleatorizados sobre el uso de estatinas en pacientes no qui-

rúrgicos que la incidencia de rabdomiólisis fue de 9 casos (0.023%) de 39,884 pacientes que recibieron estatinas *versus* 6 casos (0.015%) de 39,817 controles, con un número necesario a dañar de 12,500. La tasa de muerte y cáncer no se incrementó. Schouten⁽²²⁾, observó una elevación discreta de la creatinfosfocinasa en el grupo de estatinas, pero el incremento moderado a grave de la creatinfosfocinasa no hubo diferencia significativa. No reportó casos de rabdomiólisis y la duración de la cirugía fue el único predictor de miopatía. Los estudios MIRACL y PROVE-IT reportaron perfiles de seguridad similares, los niveles de aminotransferasas se normalizaron una vez suspendidas las estatinas y no ocurrieron casos de rabdomiólisis^(36,37). Durazo⁽²¹⁾, sólo reportó un caso de rabdomiólisis y elevación de las transaminasas en el grupo de estatinas.

En general, los estudios observacionales no indican que la continuación del tratamiento con estatinas sea perjudicial en los pacientes en el período perioperatorio.

Conclusiones

Las alteraciones cardiovasculares son una complicación frecuente en el período perioperatorio en paciente con y sin factores de riesgo. La implementación de la terapia con estatinas en el perioperatorio reduce de manera significativa la morbilidad y mortalidad a corto y mediano plazo. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos para evaluar el tipo, dosis, tiempo de inicio, período de tiempo de administración y el riesgo asociado con la administración de estatinas en el perioperatorio.

REFERENCIAS

- Hall MJ, Owings MF. 2000 National Hospital Discharge Survey: Advance data from vital and health statistics, No. 329. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics 2002.
- Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-184.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione C, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789-1794.
- Nettleman MD, Banitt L, Barry W, Awan I, Gordon EEI. Predictors of survival and the role of gender in postoperative myocardial infarction. *Am J Med* 1997;103:357-362.
- Lindenauer PK, Fitzgerald J, Hoople N, Benjamin EM. The potential preventability of postoperative myocardial infarction: Underuse of perioperative B-adrenergic blockade. *Arch Intern Med* 2004;164:762-766.
- 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 non-cardiac surgery. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4:75-81.
- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 1976;29:1346-1348.
- Alberts AW, Chen J, Kuron G, 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.
- 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.
- Fleisher LE, Beckman JA, Brown KA. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116:e418-500.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- 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.
- Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, 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;28:343-352.
- Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, et al. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Int J Cardiol* 2005;104:264-268.
- O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, 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;45:336-342.
- Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-976.
- Schouten O, Kertai MD, Bax JJ. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiology* 2005;95:658-660.
- 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, et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006;105:1260-1272.
- 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.
- Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 2005;36:2072-2076.
- McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:829-836.

28. Liakopoulos OJ, Dorge H, Schmitto JD, et al. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:250–254.
29. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:394–399.
30. 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.
31. 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;104:1326–1333.
32. Badner NH, Knill RL, Brown JE. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88:572–578.
33. Feldman LS, Brotman DJ. Perioperative statins: More than lipid-lowering *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008;75:654–662.
34. Sethi M, Collard C. Perioperative statin therapy: Are formal guidelines and physician education needed. *Anesth Analg* 2007;104:1322–1324.
35. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
36. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive *versus* moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
37. 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;285:1711–1718.