



Universidad de Santiago de Compostela

Facultad de Medicina

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON ESTATINAS  
SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y EL DAÑO  
MIOCÁRDICO TRAS INTERVENCIONES CARDÍACAS CON  
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

Memoria para optar a grado de Doctor,  
presentada por:

José Manuel Martínez Comendador



Trabajo de investigación titulado "Efectos del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre la respuesta inflamatoria sistémica y el daño miocárdico tras intervenciones cardíacas con circulación extracorpórea", presentado por Don José Manuel Martínez Comendador para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Fdo. José Manuel Martínez Comendador

**Don José Rubio Álvarez, Profesor Titular de Cirugía de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela,**

**CERTIFICA:**

**Que la presente Tesis Doctoral titulada "Efectos del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre la respuesta inflamatoria sistémica y el daño miocárdico tras intervenciones cardíacas con circulación extracorpórea" del Licenciado en Medicina y Cirugía Don José Manuel Martínez Comendador, ha sido realizado bajo mi dirección, y doy mi conformidad para su presentación para ser juzgada y optar al grado de Doctor.**

**Santiago de Compostela, 15 de febrero de 2008**

**Fdo. Prof. Dr. J. Rubio Álvarez**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Prof. José Rubio Álvarez por el empuje, empeño y facilidades que puso en que realizase esta tesis.

A todo el personal del Servicio de Cirugía Cardíaca y del Servicio de Anestesia y Reanimación por toda la ayuda prestada y por haber hecho posible este trabajo.

A Don Ignacio Mosquera Pérez que nos ayudó con los números.

A todas las fuentes de información a las que recurrimos para llegar al resultado final.

**A Begoña y Carlota**  
**A mis padres y hermanas**  
**Gracias a vosotros esto fue posible**

## ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

AIT: accidente isquémico transitorio.

ARA-II: antagonista receptor de la angiotensina.

CCA: cirugía cardíaca.

CDCP: circuito de derivación cardiopulmonar = circulación extracorpórea.

CEC: circulación extracorpórea = DCP

CID: coagulación intravascular diseminada.

CPK: isoenzima creatinquinasa.

CRC: cirugía de revascularización coronaria = CRM = RCQ = RMID.

CRM: cirugía de revascularización miocárdica = CRC = RCQ = RMID

CT: colesterol total

DCP: derivación cardiopulmonar = CEC

EC: célula endotelial.

ENOS: sintetasa del óxido nítrico endotelial.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: fibrilación auricular.

FAI: fosfatasa alcalina

FAP: factor de activación plaquetaria.

FE: fracción de eyección.

Fe: hierro.

FPP: pirofosfato farsenil.

G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas

GGPP: pirofosfato geranilgeranil.

GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas.

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica

HDL: lipoproteína de alta densidad

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A.

ICAM-1: molécula-1 de adhesión intercelular.

IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

IFN: interferón.

IL: interleucinas, interleuquinas, citocinas.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

LFA-1: antígeno-1 de función leucocitaria.

LPS: lipopolisacáridos.

MCP-1: proteína-1 quimiotáctica del monocito.

MHC II: complejo de histocompatibilidad mayor de clase II.

MMII: miembros inferiores.

MMP: metaloproteinasa de matriz.

MØ: macrófago.

NK: natural Killer.

p.e.: por ejemplo

PAI: inhibidor-1 del activador del plasminógeno.

PCR: proteína C reactiva.

PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I<sub>2</sub>.

PPAR- $\alpha$ : receptores activados del proliferador del peroxisoma

RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted.

RCQ: revascularización coronaria quirúrgica = CRC = CRM = RMIDC

RIS: respuesta inflamatoria sistémica.

RMIDC: revascularización miocárdica con injerto de derivación coronaria = CRC = CRM

= RCQ

sCD40L: CD40L soluble.

SMC: célula muscular lisa.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

sVCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular soluble.

TGF- $\beta$ : factor-beta de crecimiento de transformación.

TIMP-1: inhibidores tisulares de metaloproteinasa.

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

t-PA: activador del plasminógeno tisular.

TSH: hormona estimuladora del tiroides o tirotropina.

TxA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.

VCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular.

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

VSG: velocidad de sedimentación globular

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>REVISIÓN DE LA LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca.....	5
1.1. Introducción. ....	5
1.2. ¿Qué es inflamación y SRIS? .....	7
1.3. Cirugía cardíaca e inflamación. ....	9
1.4. Patogenia del SRIS. ....	11
1.5. La lesión mediada por la inflamación. ....	13
1.6. Mediadores fisiológicos de la inflamación. ....	15
1.6.1. Citocinas. ....	15
1.6.1.1. Clasificación.	
1.6.1.2. Funciones en diversas situaciones.	
1.6.1.3. Las citocinas en cirugía cardíaca.	
1.6.1.3.1. Factor de necrosis tumoral.	
1.6.1.3.2. Interleuquinas.	
1.6.1.3.2.1. IL-1beta	
1.6.1.3.2.2. IL-8	
1.6.1.3.2.3. IL-6	
1.6.1.3.2.4. IL-2R	
1.6.1.3.3. Citoquinas antiinflamatorias	
1.6.2. Sistema de complemento.....	26
1.7. Endotoxemia.....	29
1.8. Perfusión esplácica.....	30
1.9. Complicaciones postoperatorias atribuibles a la inflamación. ....	31
1.9.1. Tipos de complicaciones. ....	31
1.9.2. Incidencia de complicaciones. ....	32
1.9.3. Potenciales tratamientos preventivos de las complicaciones relacionadas con la inflamación. ....	32



3.2.3. Disminución de la incidencia de fibrilación auricular postquirúrgica.....	63
3.2.4. Prevención del ictus postquirúrgico. ....	64
3.2.5. Justificación del tratamiento prequirúrgico con estatinas	
antes de cirugía cardíaca. ....	65
3.2.5.1. En cirugía de revascularización miocárdica.	
3.3.5.2. En cirugía valvular.	
3.2.5.3. Dosis, efectos secundarios y tipos de estatinas.	
3.3. Conclusiones. ....	68
4. Papel de las estatinas preoperatorias sobre los efectos de la respuesta inflamatoria	
sistémica (RIS) en cirugía cardíaca. ....	70
4.1. Introducción. ....	70
4.2. Análisis de la bibliografía. ....	70
4.3. Conclusiones. ....	77
5. Efectos de las estatinas prequirúrgicas sobre la troponina en cirugía cardíaca. ....	78
<b>OBJETIVOS</b> .....	82
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	84
1. Protocolo de estudio .....	85
2. Procedimiento quirúrgico .....	86
2.1. Técnica anestésica y monitorización .....	86
2.2. Técnica quirúrgica .....	86
2.2.1. Circulación extracorpórea .....	88
2.2.2. Protección miocárdica .....	88
2.2.3. Intervención quirúrgica .....	89
2.3. Cuidados críticos postoperatorios .....	90
3. Recogida, almacenamiento y análisis de muestras de sangre .....	91
4. Recogida de parámetros y evolución clínica postoperatoria.....	92
5. Análisis estadístico.....	95

<b>RESULTADOS</b> .....	97
1. Resultados en función de tratamiento preoperatorio con o sin estatinas. ....	98
1.1. Características basales de los pacientes. ....	98
1.1.1. Características clínicas basales .....	98
1.1.2. Tratamiento farmacológico preoperatorio .....	100
1.1.3. Tipo y dosis de estatinas .....	101
1.1.4. Tipos de cirugía .....	103
1.1.5. Características operatorias de los pacientes.....	105
1.1.6. Características analíticas basales de los grupos.....	107
1.2. Evolución analítica de los pacientes.....	109
1.2.1. Evolución analítica postquirúrgica. ....	109
1.2.2. Colesterol y triglicéridos prequirúrgico y postquirúrgico.....	112
1.2.3. Evolución cronológica del hematocrito, urea y creatinina .....	112
1.2.4. Evolución de marcadores de daño miocárdico postquirúrgicos .....	115
1.2.5. Perfil cronológico de las interleuquinas .....	118
1.2.6. Niveles medios postquirúrgicos de IL-6 .....	123
1.2.7. Perfil cronológico de CH50, C3c, C4 y proteína C reactiva. ....	127
1.3. Curso clínico postquirúrgico .....	130
2. Variables relacionadas con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 .....	134
2.1. Variables cualitativas. ....	135
2.2. Variables cuantitativas. ....	138
3. Análisis multivariado .....	139
 <b>DISCUSIÓN</b> .....	 143
1. Resultados en función de tratamiento preoperatorio con o sin estatinas. ....	144
1.1. Características basales de los pacientes. ....	144
1.1.1. Características clínicas basales .....	144
1.1.2. Tratamiento farmacológico preoperatorio .....	145
1.1.3. Tipo y dosis de estatinas .....	147
1.1.4. Tipos de cirugía .....	148
1.1.5. Características operatorias de los pacientes.....	149
1.1.6. Características analíticas basales de los grupos.....	150
1.2. Evolución analítica de los pacientes.....	152
1.2.1. Evolución analítica postquirúrgica. ....	152

1.2.2. Colesterol y triglicéridos prequirúrgico y postquirúrgico.....	152
1.2.3. Evolución cronológica del hematocrito, urea y creatinina .....	152
1.2.4. Evolución de marcadores de daño miocárdico postquirúrgicos .....	153
1.2.5. Perfil cronológico de las interleuquinas .....	158
1.2.6. Perfil cronológico de CH50, C3c, C4 y proteína C reactiva. ....	164
1.3. Curso clínico postquirúrgico .....	166
2. Variables relacionadas con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 .....	170
2.1. Variables cualitativas. ....	170
2.2. Variables cuantitativas. ....	171
3. Análisis multivariado .....	172
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>174</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>176</b>

**INTRODUCCIÓN**

A pesar de las múltiples esfuerzos en mejorar los cuidados perioperatorios y en la optimización de las técnicas quirúrgicas en el transcurso de la última década, la morbilidad en el postoperatorio tras intervenciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) es un hecho, sin lugar a dudas, mejorable. Aunque no se conoce con exactitud la causa de algunas de las complicaciones postquirúrgicas, una gran parte, parecen estar íntimamente relacionadas con una excesiva respuesta inflamatoria sistémica desencadenada tras la CEC y el traumatismo quirúrgico.

Las interleucinas (IL), proteínas esencialmente linfomacrocitarias, y universal y genéricamente conocidas como mediadoras de cualquier tipo de proceso inflamatorio, también parecen desempeñar un papel primordial en la fisiopatología de la inflamación aguda relacionada con la cirugía del corazón. En este sentido, cabe mencionar como, recientemente, se han publicado algunos trabajos que, de una forma disgregada, pero con resultados puntuales, evidencian como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleuquinas como la IL-6 e IL-8, presentan elevaciones de sus niveles plasmáticos en pacientes sometidos a intervenciones cardíacas concretas, hechos que comentaremos con amplitud a lo largo de esta tesis. Asimismo, y a título de introducción, es posible correlacionar estos hallazgos con algunas de las complicaciones postquirúrgicas.

Hasta el momento actual se han propuesto diversas estrategias técnicas y diferentes agentes farmacológicos para disminuir la gravedad e incidencia de la inflamación sistémica, pero existen pocos datos convincentes, derivados de estudios clínicos aleatorios de poblaciones numerosas, que sustenten el uso generalizado de una intervención específica capaz de mejorar selectivamente esta problemática.

Los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA), conocidas simplemente como "estatinas", se utilizan, con excelentes resultados desde hace muchos años para el control de la hipercolesterolemia, y han demostrado su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria en multitud de poblaciones, e incluso, recientemente, parecen haber revelado beneficios en la morbi-mortalidad de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CRC) con CEC.

En los últimos años han surgido teorías de la acción antiinflamatoria de las estatinas, que podrían explicar, en parte, los beneficios clínicos que no se pueden atribuir, únicamente, por el simple efecto logrado hipolipemiante. A raíz de estos efectos pleiotrópicos, algunos estudios retrospectivos y un trabajo prospectivo no randomizado, sugieren que las estatinas

tras la CRC con CEC podrían ser beneficiosas en cuanto a morbi-mortalidad a largo plazo y muy pocos trabajos han conseguido demostrar lo mismo a corto plazo (período perioperatorio).

Los pacientes tratados con estatinas presentan una disminución de marcadores inflamatorios, pero realmente se sabe muy poco de cuales son los efectos de estos medicamentos sobre las citocinas proinflamatorias tras la CEC en la cirugía cardíaca.

De igual forma, la Troponina I es un marcador de daño miocárdico que se eleva tras intervenciones cardíacas. Recientemente se ha descrito una correlación entre parámetros asociados a inflamación y la elevación de los niveles plasmáticos de Troponina I. Existe un único trabajo hasta la actualidad en el que se asocia una menor elevación de dicho marcador con el uso de estatinas en pacientes coronarios antes de la CRC.

Existen 5 estudios hasta la fecha en los que se analiza el efecto del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre las interleuquinas tras la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) con CEC. En ellos se demuestra una disminución significativa de los niveles de citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6, medidas en las primeras horas postquirúrgicas.

En la actualidad no existe ningún trabajo prospectivo que haya demostrado la disminución de interleucinas proinflamatorias y de la Troponina I, ni que haya encontrado diferencias significativas en cuanto a morbilidad, como consecuencia del uso de estatinas antes de intervenciones cardíacas que engloben cirugía valvular y coronaria. Por todo ello, justificamos la realización de un estudio prospectivo en nuestro medio, que analice, en función del tratamiento previo con estatinas, la respuesta inflamatoria sistémica, el efecto sobre la Troponina I y las complicaciones tras intervenciones de cirugía cardíaca con CEC.

En la presente tesis doctoral, basándonos esencialmente en las anteriores conceptos hipotéticos, trataremos de verificar estos hechos que constituyen nuestros objetivos expuestos puntualmente en el apartado correspondiente.

**REVISIÓN DE LA LITERATURA**

# 1. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN CIRUGÍA CARDÍACA

## 1.1. INTRODUCCIÓN

La cirugía cardiovascular es una de las especialidades más jóvenes existentes en la actualidad, y, como tal, implica cambio y renovación constante para lograr mejorar y evolucionar con éxito.

Las intervenciones en el interior del corazón no fueron posibles hasta que a mediados de la década de 1950, pioneros como los cirujanos de Minnesota fueron capaces de utilizar clínicamente una técnica que permitiese dejar el corazón exangüe. Esta técnica se conoce hoy en día como circulación extracorpórea (CEC). La CEC se trata de una derivación de la circulación sistémica y pulmonar que permite mantener el gasto cardíaco adecuado a las necesidades del paciente durante la intervención y mantener un aporte energético idóneo para asegurar la recuperación fisiológica de todos los órganos después de la operación. Entre otras aplicaciones diferentes a la cirugía cardíaca propiamente dicha, está su uso en situaciones de reanimación vital en las que el pulmón enfermo del paciente no puede llevar a cabo la oxigenación, permitiendo que el pulmón cure mientras se asegura la supervivencia de los órganos. La asistencia de cirugías como el trasplante pulmonar, el trasplante hepático o la cirugía con perfusión de citostáticos para el melanoma de extremidades, o la perfusión de órganos a corazón parado para permitir su donación para el trasplante, ha permitido el desarrollo de determinadas áreas de otras especialidades de gran complejidad e importancia.

La CEC se asoció, ya desde un principio, a múltiples complicaciones, unas inherentes a la canulación y otras derivadas de la metodología, e incluían efectos secundarios hematológicos, neurológicos, pulmonares, etc.

Los avances en la CEC sufridos en tan sólo 50 años, desde el punto de vista tecnológico o de biomateriales, han sido espectaculares. Sin embargo, los adelantos de la cirugía de los últimos años, han logrado que algunas intervenciones se hayan realizado con éxito inusitado sin la participación de esta técnica. La cirugía de revascularización coronaria (CRC), antiguamente ligada a la CEC, se realiza sin ella con éxito en un porcentaje relativamente alto de pacientes. En cualquier caso, es improbable que en los próximos años veamos sustituir o reparar las válvulas o los defectos intracardíacos sin la CEC.

En los últimos tres lustros las mejorías alcanzadas en los cuidados perioperatorios han permitido realizar intervenciones cardíacas relativamente seguras en enfermos con un riesgo

cada vez mayor. Pese a que las tasas de mortalidad citadas en la literatura cuando nos referimos a intervenciones cardíacas de bajo riesgo están en torno al 1%, los resultados de estudios en poblaciones numerosas cuya edad supera los 65 años, indican que las tasas de mortalidad en realidad son mucho más altas (1,2,3). La morbilidad es común en el postoperatorio (4) y las complicaciones incluyen, disfunción ventricular que requiere apoyo inotrópico, fibrilación auricular (FA) y problemas no cardíacos, como las infecciones, lesiones pulmonares agudas, accidente cerebrovascular (ACV) y disfunción renal entre otras. Están descritas tasas de mortalidad cerca del 10% en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mayores de 75 años, con tasas de complicaciones graves por encima del 50% (5,6).

Aunque no se conoce con exactitud la causa de esas complicaciones, una gran parte de los problemas en el postoperatorio parece deberse a la respuesta inflamatoria sistémica excesiva secundaria al traumatismo quirúrgico y al circuito de derivación cardiopulmonar (CDCP) (7,8). La forma más grave de esa respuesta origina un síndrome de disfunción multiorgánica y muerte. Sus formas más leves provocan diferentes disfunciones orgánicas menos severas, pero que repercuten sustancialmente en la evolución de los pacientes con repercusión en la morbilidad y en la prolongación de la estancia hospitalaria (8).

Se acepta que el origen de la inflamación sistémica presentada tras intervenciones cardíacas, aunque no se conoce bien del todo, parece ser un proceso multifactorial, que incluso podría ser beneficioso en algunos contextos. Sin embargo, los niveles elevados de mediadores proinflamatorios excesivos, generalmente, tienen efectos perniciosos sobre el organismo. Las teorías más aceptadas en la actualidad postulan que la lesión hística como consecuencia de la isquemia-reperfusión sufrida durante y después del clampaje aórtico, la endotoxemia y el contacto de la sangre con la superficie extraña del circuito de circulación extracorpórea (CEC), podrían ser algunos de los principales factores responsables del inicio de la respuesta inflamatoria sistémica.

Por lo tanto, una gran parte de las complicaciones del postoperatorio parecen deberse a la respuesta inflamatoria sistémica excesiva secundaria a esta CEC. A lo largo de los siguientes apartados hablaremos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a la cirugía cardíaca con CEC, de su etiopatogenia, de las complicaciones derivadas de la misma y de sus potenciales medidas preventivas.

## 1.2. ¿QUÉ ES LA INFLAMACIÓN Y SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA?

La inflamación es una cadena dinámica de reacciones químicas y celulares en vasos y tejidos circundantes, que se inicia como respuesta a una lesión o a una serie de agentes biológicos, químicos o físicos que producen una estimulación anómala. Se incluyen en este proceso patológico: reacciones locales, destrucción de material perjudicial, reparación y cicatrización (9). En el año 91 en Chicago tiene lugar una conferencia de consenso del Colegio Americano de Médicos del Torax/Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (American Colleague of Chest Phisician/Society of Critical Care Medicine Consensos Conference) para unificar criterios en torno a diferentes conceptos en relación con la sepsis y sus complicaciones, entre ellos el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que se define como la respuesta a una serie de agresiones o insultos como infección, traumatismos, hemorragia, cirugía, shock, etc y que incluye dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas (9):

- Temperatura mayor de 38° o menor de 36°
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto
- Taquipnea manifestada por más de 20 respiraciones por minuto o hiperventilación cuando la PCO<sub>2</sub> es menor de 32mmHg.
- Conteo global de leucocitos mayor de 12.000/mm<sup>3</sup> o menor de 4.000/mm<sup>3</sup> o la presencia de más de un 10% de neutrófilos inmaduros.

Más tarde, se criticó la escasa especificidad diagnóstica implícita en esta definición y se propusieron algunos marcadores bioquímicos o inmunológicos (procalcitonina, IL-6, adrenomodulina, proteína C reactiva, etc.) que en un futuro será posible utilizar para identificar la respuesta inflamatoria.

El síndrome de resupuesta inflamatoria sistémica se trata de un proceso inflamatorio consecuencia de una profunda estimulación del sistema inmune, que puede surgir en presencia de infección o en su ausencia (traumatismos, lesiones de reperfusión, pancreatitis, pacientes quemados, cirugía cardíaca, etc.).

Se ha criticado que esta definición del SRIS es controvertida porque muchos enfermos quirúrgicos podrían cumplir esos criterios en el postoperatorio, pero no todos presentan disfunción orgánica en respuesta a una inflamación sistémica.

El término "inflamación sistémica" se utiliza indistintamente con el de "respuesta de fase aguda". La respuesta de fase aguda a las lesiones hísticas e infección se caracteriza por

leucocitosis, fiebre, hiperpermeabilidad vascular, balance nitrogenado negativo, cambios de las concentraciones plasmáticas de corticosteroides y metales, y aumento de la síntesis de proteínas hepáticas de la fase aguda.

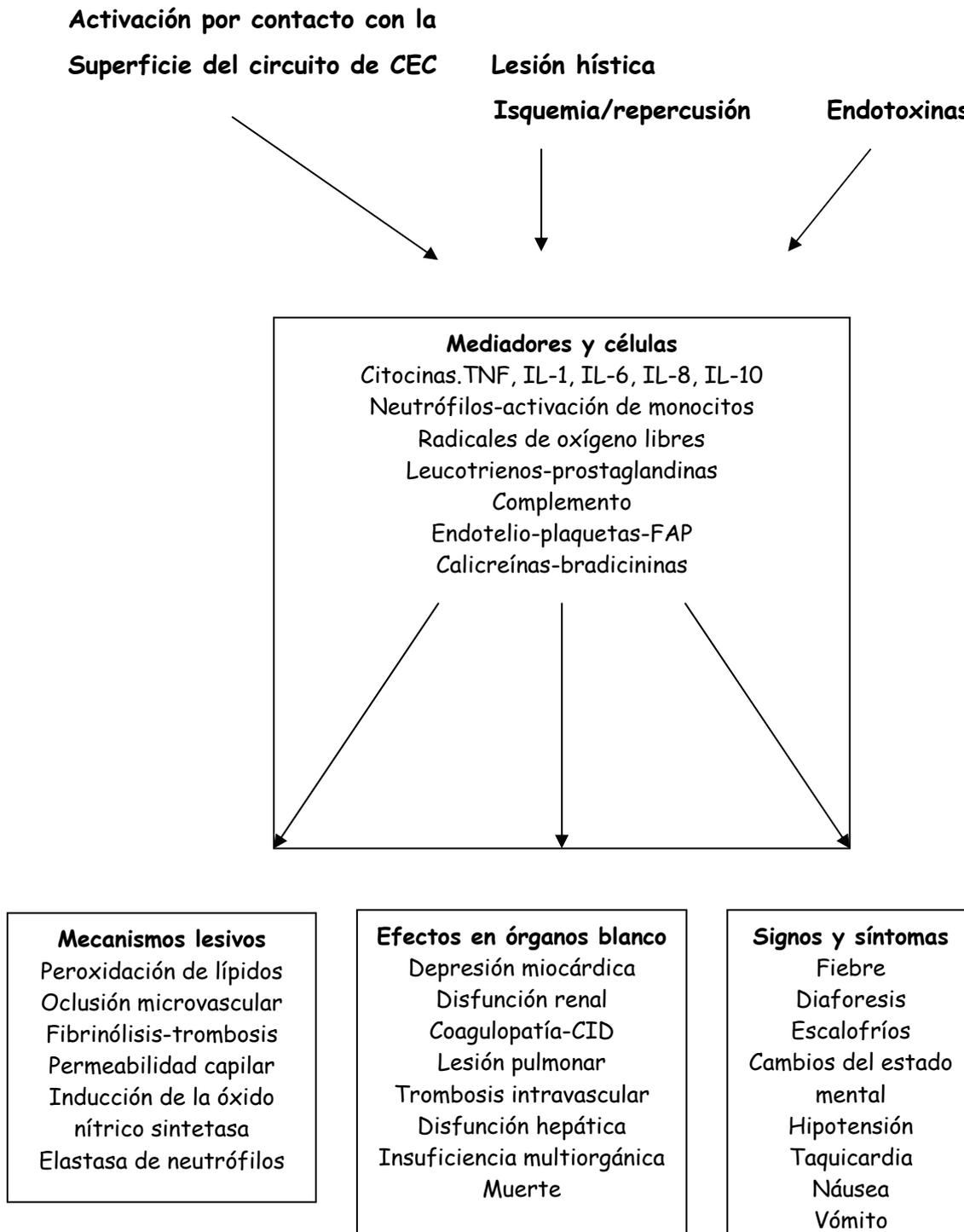
### 1.3. CIRUGÍA CARDÍACA E INFLAMACIÓN.

Múltiples factores pueden desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica en el postoperatorio de la cirugía cardíaca. Ya hablamos de que el término SRIS podría no ser demasiado útil para definir la fisiopatología de la respuesta inflamatoria en las operaciones del corazón (9). La respuesta inflamatoria podría resumirse en el esquema de la figura 1.

La circulación extracorpórea (CEC) activa la respuesta inflamatoria por distintos mecanismos fisiopatológicos:

- Activación de contacto del sistema inmune tras la exposición de la sangre con la superficie del circuito de CEC.
- Lesión de isquemia-reperfusión (lesión hística) en el cerebro, corazón, pulmones, riñones e hígado como resultado del clampaje aórtico, ya que la repercusión tras la liberación del clampaje esta asociada a activación de la respuesta inflamatoria.
- La endotoxemia, relacionada en ocasiones con la translocación bacteriana asociada a la hipoperfusión esplácnica, puede activar la cascada inflamatoria.

Se desconoce cual de estos mecanismos es el principal en la clínica. Se supone que la cirugía mayor causa inflamación sistémica y la CEC favorece la síntesis de mediadores proinflamatorios.



**Fig. 1 Panorámica de la inflamación.** CID =coagulación intravascular diseminada, IL =interleucina, FAP = factor de activación plaquetaria, TNF = factor de necrosis tumoral

#### 1.4. PATOGENIA DEL SRIS.

Ante el estrés o lesión la respuesta normal incluye una serie de cambios cardiovasculares, neuroendocrinos y metabólicos asociados a la activación de la cascada de la coagulación, complemento y sistema fibrinolítico. El fallo en la respuesta en alguno de estos puntos condiciona la aparición del SRIS.

Esta respuesta (cardiovascular, neuroendocrina y metabólica) a la lesión, libera hormonas del eje hipotálamo-hipofisario, incrementando en plasma los niveles de ACTH, glucagón, corticoides, aldosterona, renina, adrenalina, noradrenalina e insulina, entre otras. La función de estas hormonas es contrarrestar los efectos de la lesión, creando un medio propicio para la reparación y curación tisular, aumentando el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y el aporte nutricional a base de glucosa. La función de la adrenalina y la noradrenalina es modificar el tono vascular, aumentando el gasto cardíaco y reconduciendo el flujo vascular hacia órganos preferenciales en una primera etapa. Precisamente, es éste efecto el que lleva al final a una mala distribución de los flujos regionales.

Se cree con creciente evidencia que las células y los componentes del sistema inflamatorio excesivamente activados son los responsables del daño estructural y tisular en tejidos alejados de la lesión inicial. Entre los factores iniciadores y la respuesta observada existe un vínculo en común que son los mediadores. Hoy en día se reconocen tres sistemas de mediadores: el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema celular inmune.

La respuesta inflamatoria parece iniciarse por la activación de los macrófagos, unas ocasiones, y por la activación de los neutrófilos en otras, respondiendo éstos con la liberación de citoquinas y factor de necrosis tumoral (TNF), que serán los responsables de activar el resto de los componentes de la respuesta inmune (linfocitos, monocitos, células endoteliales, activación del sistema de coagulación, complemento, quininas, derivados del ácido araquidónico y radicales libres). Si toda esta respuesta no es controlada, es cuando se produce el daño tisular.

De forma generalizada podríamos resumir, por orden cronológico, los pasos que caracterizan el SRIS en los siguientes:

- Como consecuencia de la diseminación de las bacterias o productos celulares bacterianos o mediadores inflamatorios, se produce la activación sistémica de la cascada de la inflamación.

- Activación de los iniciadores de la inflamación, como proteínas de la coagulación, plaquetas, células cebadas, sistema de activación de contacto y proteínas del complemento.
- Cambios sistémicos microcirculatorios, que inducen vasodilatación e incremento de la permeabilidad microvascular, conduciendo a una reducción de la velocidad del flujo a nivel microcirculatorio y edema tisular.
- Producción de citoquinas y factores quimiotácticos que ocasionan cambios endoteliales y promueven la movilización sistémica de neutrófilos y la liberación de citoquinas proinflamatorias.
- Marginación de neutrófilos y adhesión a las células endoteliales.
- Activación sistémica de monocitos-macrófagos con la liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias.
- Las plaquetas activadas y el endotelio dañado producen mediadores vasoconstrictores como el tromboxano-A<sub>2</sub>. Asimismo, los radicales libres de oxígeno producidos por los neutrófilos contribuyen, a la lesión microvascular.
- Los vasos seriamente dañados pueden estar completamente trombosados con cese total del flujo y fallo microcirculatorio.
- Necrosis isquémica de las células dependientes del flujo interrumpido.
- Reactivación de los iniciadores de la inflamación por los mismos tejidos necrosados, que autoperpetúan el proceso, de forma reverberante, a pesar de que la lesión original esté ya controlada.

### **1.5. LA LESIÓN MEDIADA POR LA INFLAMACIÓN.**

El modo en que la inflamación produce daño en células y aparatos es un tema todavía no bien entendido. La mayoría de las teorías sobre las lesiones inducidas por la inflamación presentan la activación de los neutrófilos y otros leucocitos como eje principal de este proceso (10,11). La liberación de radicales de oxígeno, proteasas intracelulares y metabolitos de ácidos grasos como el ácido araquidónico ocurre en respuesta a esta activación. Son estos productos y los liberados de los macrófagos y plaquetas activadas los que pueden causar o agravar las lesiones hícticas.

Los neutrófilos activados liberan radicales libres de oxígeno que participan en la destrucción de microorganismos patógenos en las áreas de infección localizada (12). El componente C5a del sistema de complemento activa los leucocitos y favorece la formación de radicales libres de oxígeno (13). Los neutrófilos activados también liberan cantidades tóxicas de esos radicales, como el peróxido de hidrógeno, radicales de hidroxilo y anión superóxido. Los radicales causarían la lesión celular por daño en la membrana de fosfolípidos (14). Cifras elevadas de malondialdehído y otros productos de la oxidación de lípidos de la membrana parece que reflejan la gravedad del daño celular por radicales libres (15). En un estudio de Royson y colaboradores se demuestra el aumento de las concentraciones de esos productos en pacientes quirúrgicos cardíacos (16). En otro estudio también se encontraron valores altos de dichos radicales en sujetos quirúrgicos cardíacos, sin que se haya analizado la trascendencia clínica de estos cambios (15).

Gránulos de mieloperoxidasa y otros enzimas digestivos tóxicos, como la elastasa de neutrófilos, lactoferrina, glucuronidasa beta y N-acetil-beta-glucosaminidasa liberados de los neutrófilos activados también participan en la inflamación sistémica y la lesión orgánica (16,17). Ésto, además de daño tisular, reduce el número de células que participan en la destrucción de bacterias. Se demostró aumento de la degranulación de neutrófilos en pacientes que experimentaron hipoperfusión esplácnica tras una intervención de cirugía cardíaca (17).

La oclusión microvascular es otro mecanismo de lesiones mediadas por la inflamación. Al activarse los neutrófilos se produce adherencia de leucocitos al endotelio y formación de agregados de células inflamatorias (microagregados) (18,19). La membrana plasmática de los leucocitos activados es menos deformable, circulando peor por los capilares. Microagregados de células inflamatorias causarían disfunción orgánica por oclusión microvascular y reducción del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno locales (20,21).

También la flexibilidad de los eritrocitos se altera en individuos con inflamación sistémica (22), y ésto contribuye a la oclusión microvascular. Tras la desaparición de estos microagregados, se restaura el flujo, produciéndose la lesión por perfusión.

El leucotrieno B<sub>4</sub> y otros leucotrienos se liberan de los leucocitos activados, son metabolitos del ácido araquidónico que se generan por la vía de la lipooxigenasa, aumentan mucho la permeabilidad vascular y son vasoconstrictores arteriulares potentes. Todo esto explicaría en parte los signos clínicos de inflamación sistémica, el edema generalizado y las "pérdidas en el tercer espacio". Las prostaglandinas, que se generan a partir del ácido araquidónico en la vía de la ciclooxigenasa, también actúan como mediadores en el proceso inflamatorio.

## 1.6. MEDIADORES FISIOLÓGICOS DE LA INFLAMACIÓN.

### 1.6.1. CITOCINAS

Las citoquinas son un conjunto de proteínas solubles que están implicadas en la comunicación interleucocitaria y que regulan la inflamación y la respuesta inmunitaria. Forman parte de una red de mecanismos de respuesta adaptativa que transmiten la señal a distancia en respuesta a estímulo antigénico o lesión proinflamatoria. Actúan sobre receptores glucoproteicos, a menudo multicatenarios, situados en la superficie celular de las células respondedoras que pueden ser: la misma célula productora (efectos autocrinos); una célula próxima en el espacio (efectos paracrinos), o en órganos distantes a los que llegan a través del flujo sanguíneo o linfático (efectos endocrinos). Los receptores ponen en marcha señales bioquímicas intracelulares que modifican el programa de expresión génica de células diana, induciendo o reprimiendo actividades biológicas presentes en las mismas.

Las funciones de las citoquinas y sus receptores constituyen importantes dianas para la investigación y desarrollo de fármacos que activen o disminuyan, según convenga, mecanismos relevantes del sistema inmunitario implicados en la defensa del organismo frente a infecciones y tumores, o bien en la patogenia de múltiples enfermedades con sustrato inflamatorio como procesos autoinmunes, rechazo de trasplantes, reacciones alérgicas o la aterosclerosis (22-28).

#### 1.6.1.1. CLASIFICACIÓN

En la actualidad se han identificado más de 30 citoquinas diferentes, pero parece que tan sólo unas pocas desempeñan una función importante.

Una clasificación basada en sus efectos funcionales y que trata de recoger las citoquinas más importantes desde el punto de vista clínico divide las citoquinas en las siguientes:

1. Citoquinas implicadas en el control de la replicación de virus. Interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y beta (IFN- $\beta$ ).
2. Citoquinas mediadoras de la respuesta inflamatoria sistémica. En este grupo se incluyen la interleuquina 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL-6). Estas citoquinas tienen la capacidad de favorecer el infiltrado leucocitario de los tejidos inflamados promoviendo la expresión de las moléculas de adhesión en el endotelio de los capilares y la producción de factores quimiotácticos de los linfocitos. Asimismo, comparten la propiedad de activar a las células presentadoras de antígeno para

que migren hacia el tejido linfoide y para que aumenten sus funciones estimuladoras de linfocitos T. Igualmente promueven la producción en el hígado de proteínas, del tipo de reactantes de fase aguda, y con sus efectos sobre el hipotálamo promueven la respuesta febril. Se ha comprobado que la administración de anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$ , o receptores solubles para estas citoquinas, mejora de forma importante la evolución de la artritis reumatoide y de la enfermedad inflamatoria intestinal. La liberación profusa y aguda de estas citoquinas está implicada en la patogenia del shock séptico y se piensa que su producción crónica está implicada en el mantenimiento de la inflamación crónica y de sus efectos adversos, como la caquexia y la anemia asociadas.

3. Quimioquinas. Son polipéptidos cortos capaces de atraer leucocitos, los cuales siguen un gradiente de concentración del mediador, al cual detectan mediante receptores específicos. La familia de quimioquinas CXC está principalmente implicada en la atracción de leucocitos polimorfonucleares en la inflamación aguda, y entre sus miembros destaca la IL-8.

4. Citoquinas reguladoras de la función y diferenciación linfocitaria T, B y células natural Killer (NK). La IL-2, IL-4, IL-7, IL-13, la IL-15 y la IL-21. La IL-2 favorece en la proliferación inicial de células T, aunque posteriormente posee un efecto favorecedor de la muerte celular inducida por activación de linfocitos T.

5. Citoquinas reguladoras de la hematopoyesis mieloide. Son factores que estimulan la producción y liberación de leucocitos polimorfonucleares y monocitos a partir de sus precursores en la médula ósea cuando ocurre una infección. El factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF) y el de colonias granulocíticas (G-CSF). Clínicamente estas sustancias son útiles para el tratamiento de las leucopenias asociadas o no a quimioterapia, y han mostrado su utilidad en la movilización, en sangre periférica, de precursores hematopoyéticos en los procedimientos de trasplante de médula ósea.

6. Citoquinas que favorecen la cicatrización y la reepitelización. En general, son factores de crecimiento de fibroblastos, células endoteliales y epitelios. TGF- $\beta$ , IL-10 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

### 1.6.1.2. FUNCIONES EN DIVERSAS SITUACIONES.

Como vemos las citoquinas son producidas por gran variedad de células, incluyendo monocitos activados, macrófagos titulares, linfocitos y células endoteliales. Son activas en concentraciones extremadamente bajas y, con pocas excepciones, no se encuentran en tejidos normales. Más bien, la célula de origen se ve forzada a elaborar la citoquina en descargas pequeñas durante los tiempos de estrés o de lesión, producidas por algún estímulo externo. Las interleuquinas interaccionan con receptores muy específicos de la superficie celular, a lo que siguen una serie de sucesos intracelulares que dan por resultado la síntesis de mRNA y proteínas nuevas en la célula diana. Una vez que se produce la citoquina, provoca un incremento de su propia síntesis y de otras citoquinas, lo que culmina en la amplificación y aparición de diversas cascadas postinflamatorias.

Algunas citoquinas son claramente proinflamatorias porque promueven únicamente la inflamación. Otras podrían considerarse antiinflamatorias porque suprimen la actividad antiinflamatoria. En otras ocasiones, algunas interleuquinas, como la IL-4, IL-10, y la IL-13 son potentes activadores de los linfocitos B, y sin embargo, las tres son potentes agentes antiinflamatorios.

En personas sanas no suele haber producción de citoquinas. Ante una lesión se liberan IL-1 y TNF que actúan de forma sinérgica. Inducen la cascada de la inflamación y producen una serie de manifestaciones clínicas. Las citoquinas antiinflamatorias intentan bloquear este proceso, suprimiendo la producción de IL-1, TNF e IL-8, disminuyendo la expresión de la cascada de la coagulación y evitando la alteración endotelial. El balance entre estas citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias es la que dará la gravedad del proceso.

Se ha descrito un aumento de la interleuquinas como respuesta a diversas intervenciones quirúrgicas y traumatismos (29). Un ejemplo claro lo tenemos en la cascada inflamatoria producida por la manipulación quirúrgica del intestino (30). Se sabe que esta liberación de citoquinas en el líquido peritoneal, favorece las alteraciones de la motilidad intestinal. La cirugía laparoscópica ha demostrado disminuir la producción local y sistémica de citoquinas y reactantes de fase aguda, y preserva mejor la inmunidad peritoneal comparada a la cirugía abierta (30).

Se cree que las citocinas son primordiales en la fisiopatología de la inflamación aguda relacionada con operaciones cardíacas (31,32). Son proteínas con efectos de gran alcance en

las células, que liberan los macrófagos activados, fibroblastos y células endoteliales (33). Estas proteínas pequeñas ejercen sus efectos al unirse con muchos receptores específicos de la superficie celular. Muchas se llaman interleucinas porque facilitan la comunicación entre los leucocitos.

Las citocinas son importantes en la respuesta de fase aguda a las lesiones o infecciones, que es la fisiológica del huésped para combatir las infecciones y limitar las áreas de tejido enfermo o lesionado. Mediante la atracción de células del sistema inmunitario hacia áreas locales de lesión o infección. También ayudan con la activación de dicho sistema, lo que mejora las defensas contra los microorganismos patógenos. Por ejemplo, mejoran la función de los linfocitos B y T, con lo que también mejoran la inmunidad humoral y celular. Muchas son proinflamatorias, mientras que otras parecen tener efecto antiinflamatorio, lo que hace pensar en un complejo sistema de realimentación para limitar la inflamación. Sin embargo, los valores excesivos de citocinas provocan inflamación sistémica excesiva, que a su vez causaría mayores lesiones secundarias. Se han descrito numerosas citocinas ( como el factor de necrosis tumoral [TNF] e interleucinas 1 a 16), así como otros mediadores proteínicos importantes en la patogenia de la inflamación sistémica postoperatoria (p.ej., factores de crecimiento y transformación o proteínas inflamatorias de macrófagos).

Las citocinas que han recibido más atención en cirugía cardíaca son el TNF y las interleucinas 1, 1 a, 6, 8 y 10.

El TNF $\alpha$  y la IL1b se elevan de forma precoz tras la cirugía cardíaca, mientras que la IL-6 y la IL-8 alcanzan su pico máximo más tardíamente.

### 1.6.1.3 LAS CITOCINAS EN LA CIRUGÍA CARDÍACA (CCA).

#### 1.6.1.3.1. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Tras la activación de los macrófagos y otras células proinflamatorias, una de las primeras citocinas que se detectan en la sangre es el TNF. Existen dos formas, alfa y beta y dos receptores distintos, TNFR-I y TNFR-II lo que complica los estudios sobre esta citocina.

El TNF se origina en los macrófagos, monocitos, células natural killer, células T y B, mastocitos y células endoteliales.

Las funciones del TNF $\alpha$  son: mediador primario en la respuesta inflamatoria, provoca los efectos patofisiológicos del SIRS, liberación de citoquinas proinflamatorias, liberación de neutrófilos (desde la médula ósea) y activación, diferenciación y activación de macrófagos/monocitos, activa la coagulación/cascada del complemento, síntesis de moléculas de adhesión endotelial, producción de proteínas de fase aguda y es un pirógeno endógeno.

En cirugía cardíaca el TNF $\alpha$  se eleva precozmente.

Al parecer, el TNF es decisivo para iniciar la cascada inflamatoria. Las endotoxinas, estímulo potente para la producción del TNF, inician de forma invariable los mecanismos proinflamatorios, con toda probabilidad por estimulación del TNF (34-37). Michie y colaboradores administraron endotoxina por vía endovenosa a voluntarios humanos y detectaron concentraciones máximas de TNF desde los 90 a 180 min. Dichos valores se correlacionaron con el aumento de la temperatura y frecuencia cardíaca, así como con el de los niveles circulantes de ACTH y epinefrina. En ése y otros estudios, los valores de TNF aparecen poco después de un estímulo proinflamatorio y desaparecen luego con prontitud, lo que ayuda a explicar el resultado habitual en estudios clínicos. Es frecuente que las concentraciones del TNF no sean altas al medirlas en individuos con inflamación sistémica, probablemente porque las muestras de la prueba se obtienen mucho tiempo después de la exposición al estímulo inflamatorio primario. Ello explicaría en parte el hecho de que en algunos estudios de cirugía cardíaca se hayan detectado valores altos de TNF, no así en otros (38-57).

Franke A. y colaboradores demostraron su elevación por igual en pacientes intervenidos de revascularización coronaria quirúrgica (RCQ) con o sin bomba. También se eleva en pacientes intervenidos de cirugía torácica, aunque de una forma más moderada (65).

### 1.1.1.3.2. INTERLEUQUINAS.

#### 1.1.1.3.2.1. IL-1.

El origen de esta interleuquina es en los macrófagos, monocitos y células endoteliales.

Presenta las siguientes funciones: mediador primario en la respuesta inflamatoria, inicio de la respuesta inmune mediada por células, activación de células T y macrófagos, producción de prostaglandinas, inhibición de lipoproteína lipasa, actividad procoagulante, liberación de citoquinas proinflamatorias, síntesis de moléculas de adhesión endotelial, producción de proteínas de fase aguda y pirógeno endógeno.

En cirugía cardíaca también se eleva casi tan precozmente como el TNF.

En pacientes quirúrgicos cardíacos aumentan los valores de **interleucina 1 (IL-1)** después de que aparezca el TNF (48,51,53,58). Estos valores que son bajos, suelen alcanzar su máximo en las horas posteriores a la derivación cardiopulmonar (58). Se han detectado concentraciones máximas en el primer día del postoperatorio cardíaco, lo que explicaría la incapacidad para detectar la IL-1 en el postoperatorio inmediato (51). No está claro que la IL-1 cause efectos nocivos o que pueda ser utilizada como marcador de la disfunción orgánica en el postoperatorio cardíaco, aunque parece ser importante en el inicio y propagación de la cascada inflamatoria. Efectos atribuidos a la IL-1 podrían deberse a otras citocinas detectadas simultáneamente., como el TNF,

En algunos estudios (57,59) se ha encontrado una relación entre la elevación de interleuquinas y las alteraciones neurocognitivas tras ser sometidos a cirugía cardíaca. El grupo de Ramlawi B. analizó un conjunto de pacientes cardíacos con CEC, estudiándoles la PCR, IL-1 e IL-10, antes de la intervención, justo después, a las 6 horas y al 4º día e intentando relacionarlo con pruebas neurocognitivas antes y después de la cirugía. En aquellos pacientes con disminución neurocognitiva existía una mayor elevación de PCR y de dichas interleuquinas (59).

#### 1.6.1.3.2.2. IL-8.

La producción de IL-8 se da en los macrófagos, células T y células endoteliales.

Funciones conocidas: papel tardío en la cascada inflamatoria, quimiotaxis de neutrófilos, basófilos y células T, regula la actividad de los neutrófilos, incluyendo la quimiotaxis

neutrófila brusca respiratoria, migración neutrófila transendotelial, y la pérdida plasmática neutrófila dependiente.

En cirugía cardíaca se sabe que se eleva tardíamente tras la intervención. Se le supone un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria neutrófila a la cirugía cardíaca. Existe una correlación negativa entre el IL-8 e índice cardíaco.

Se cree que la **IL-8** es otro componente importante de la cascada proinflamatoria. Esta sustancia ejerce atracción química potente sobre los neutrófilos hacia el sitio de la lesión o infección, además de causar la activación y desgranulación de los neutrófilos (49,50). No se ha establecido la importancia de los valores altos de IL-8 para el pronóstico en el posoperatorio cardíaco (43-45,47,48,52,54,60,61).

Existen múltiples estudios en los que se relaciona de una forma clara la implicación de la IL-8 con las intervenciones cardíacas (56,57,62-65).

Alcaraz AJ. y colaboradores estudiaron un grupo de 27 pacientes pediátricos, 8 recién nacidos y 19 niños, midiéndoles los niveles de IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, y TNF $\alpha$ , antes de la intervención cardíaca con CEC, justamente después, a las 24 horas y a los 3 días. En los dos grupos hubo una elevación de todos los marcadores, pero en los recién nacidos la IL-8 se elevó de forma más significativa. Existió en recién nacidos relación entre los niveles de IL-8 y morbilidad. Se podría concluir que parece existir una implicación de la IL-8 en la disfunción multiorgánica tras CEC en pacientes pediátricos (57).

Tadic S. y colaboradores demostraron elevación de la IL-8 tras cirugía cardíaca con CEC, sin existir diferencias significativas entre un grupo de pacientes revascularizados mediante puentes coronarios y otro grupo intervenido de recambio valvular aórtico (63).

#### 1.6.1.3.2.3. IL-6.

Esta IL se produce en los macrófagos y células tipo 2 helper.

Entre sus funciones conocidas: tienen un papel tardío en la cascada inflamatoria, producen activación de los linfocitos, diferenciación de células B y producción de anticuerpos, activación y diferenciación de células T, producción de proteínas de fase aguda y pirógeno endógeno.

En líneas generales en cirugía cardíaca se eleva tardíamente, con niveles máximos, aproximadamente entre las 0 y las 12 horas tras la finalización de la intervención.

Es un depresor cardíaco. Las concentraciones séricas pueden correlacionarse con la mortalidad tras cirugía cardíaca pediátrica. Puede predecir la evolución al alta tras morbilidad severa.

Por otra parte, se ha comprobado aumento de los valores de IL-6 en el contexto de las intervenciones cardíacas, sin que ello ocurra invariablemente (43,44,46-49,52-58,60,65-70). Los valores máximos de esta citoquina se detectan después de los correspondientes al TNF e IL-1. Por ejemplo, Steinberg y colaboradores midieron los valores plasmáticos de citoquinas en 29 pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar (DCP) (58). Los de la IL-6 fueron máximos al cabo de 3 horas de que se interrumpiese la DCP y permanecieron así durante las primeras 24 horas del posoperatorio. No hubo relación de las concentraciones de IL-6 con los parámetros hemodinámicos o la función pulmonar posoperatoria.

En muchos artículos recientes hemos seguido comprobando como la IL-6 aumenta sus valores tras intervenciones de cirugía cardíaca con CEC (55-57,62,64,65,71-79).

Sander M. y colaboradores, en un reciente estudio analizaban a 46 pacientes con una fracción de eyección (FE) < 60% en los que analizaban los niveles de TNF $\alpha$ , leucocitos, PCR, IL-6, IL-10, antes de la cirugía, tras la intervención, el primer, tercer y quinto día de la intervención. 13 pacientes cumplieron criterios de infección (diagnosticados al cuarto día de media); este grupo tuvo un aumento significativo de IL-6 e IL-10 el tercer día, sin elevación del resto de parámetros. Por lo tanto, la elevación de IL-6 después de la CEC podría ser predictivo de infección después de la cirugía cardíaca en pacientes con la función ventricular no conservada (55).

Halter J y colaboradores, estudiaron interleuquinas en muestras arteriales (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF $\alpha$ ) antes, durante y después de 7 intervenciones cardíacas con CEC. En todos hubo un aumento de estos marcadores, pero sólo la IL-6 se relacionó con la disminución de la función pulmonar postquirúrgica. Además, midieron niveles de IL-6 durante las intervenciones en 14 pacientes en vena cava superior, seno coronario y circulación arterial. En todas las mediciones hubo un aumento similar de IL-6, sugiriendo que el corazón no es la mayor fuente de producción de IL-6 (71).

Otros estudios (56) parecen apuntar al trauma quirúrgico y al daño producido por la repercusión como principales factores predominantes causantes de los cambios inmunológicos tras la cirugía cardíaca, dándole menor importancia a la CEC como causante de la respuesta inmunitaria y de reacciones de fase aguda. La síntesis de IL-6 se relacionaría más con el grado de trauma quirúrgico y la IL-8 parece que sólo se elevaría en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Franke A. y colaboradores estudiaron a 108 pacientes, 42 fueron sometidos a RCQ con CEC, 24 sin bomba y otros 42 pacientes a cirugía torácica. Se realizaron mediciones antes, después de la intervención, a las 6 horas, el primer, tercer y quinto día, de IL-2R, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , PCR y procalcitonina. Observaron que tras la cirugía cardíaca se elevan la IL-6 y la IL-8 con un máximo justo después de la cirugía, la IL-6 vuelve a valores

casi normales al tercer día y la IL-8 no se normaliza hasta el quinto día postquirúrgico, sin haber diferencia entre los pacientes revascularizados con o sin bomba. La IL-6 en la cirugía torácica se elevó menos y más tarde y los valores de IL-8 no se incrementaron. Los niveles de TNF $\alpha$  aumentaron más en los pacientes cardíacos, pero sin diferencias significativas respecto los resultados de la cirugía torácica. La PCR e IL-2R aumentan en los 3 grupos desde la intervención, con un máximo al tercer día. La procalcitonina tuvo un mayor aumento en el grupo de RCQ con bomba (56).

La IL-6 y la IL-8 no sólo aumentan tras cirugía cardíaca con CEC en el plasma, sino que puede aumentar en el lavado bronqueoalveolar (62).

En algunos trabajos (72) se demuestra una mayor elevación de la IL-6 tras cirugía cardíaca en los pacientes en los que se realizó CEC con circuito cerrado respecto los sometidos a CEC convencional y a los intervenidos sin bomba.

Prondzinsky y colaboradores estudiaron 120 pacientes afectos de cardiopatía isquémica, a 69 de ellos se les realizó revascularización percutánea, a 10 también revascularización percutánea apoyada con CEC y a otros 41 se les realizó cirugía de revascularización coronaria (CRC) con CEC; observaron que en todos hubo elevación de la IL-6, pero significativamente mayor en el grupo de CRC con CEC. Además este aumento de IL-6 se correlacionó bien con el tiempo de CEC (73).

En cirugía congénita infantil también observamos elevación de estos marcadores inflamatorios (64,74,78). Hammer S. y colaboradores estudiaron a 37 niños sometidos a cirugía cardíaca con CEC, estudiando la IL-6 y la procalcitonina el día de la cirugía, al primer día y el cuarto día; la IL-6 alcanzó sus niveles máximos el día de la cirugía, siendo normales al 4º día. Así mismo, los niveles de procalcitonina aumentaron al primer día y sus niveles fueron dependientes del tiempo de isquemia y del trauma incisional (74). Gessler P. y colaboradores estudiaron a 20 pacientes pediátricos estudiando IL-6, IL-8, mieloperoxidasa y óxido nítrico en plasma, antes y después de la cirugía cardíaca. Hubo un aumento significativo de las cifras de IL-6, IL-8 y óxido nítrico, y una clara correlación con el apoyo inotrópico el tiempo de ventilación mecánica (64).

Beghetti M. y colaboradores estudiaron en 25 niños sometidos a cirugía cardíaca con CEC los niveles de procalcitonina, IL-6, PCR a las 6 horas y al primer, tercer y quinto día. Encontraron niveles de procalcitonina elevados, con un pico a las 24 horas y normalizándose al tercer día, encontrando una relación con el tiempo de isquemia y de CEC. La IL-6 también se elevó y permaneció elevada hasta el quinto día (78).

Un estudio de experimentación animal realizado por Hayashi y colaboradores con 32 ratas sometidas a 120 minutos de CEC randomizadas a 4 grupos diferentes (no esternotomía,

toracotomía paraesternal derecha, miniesternotomía inferior y estereotomía completa) en las que se estudian los niveles de IL-6 y de IL-8 a los 30, 60 y 120 minutos tras CEC, se demuestra un aumento significativo de IL-6 a los 30 y 60 minutos en el grupo de esternotomía completa (65), sugiriendo una vez más la importancia del trauma quirúrgico en el inicio del proceso inflamatorio.

Otros estudios como el de Wei M. y colaboradores encuentran una relación en el aumento de IL-6 y otros marcadores con la necesidad del uso de inotrópicos. Estudiaron a 44 pacientes varones realizando RCQ con CEC, 15 pacientes requirieron de inotrópicos y otros 29 no. Se estudiaron los niveles de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF $\alpha$ , antes de la cirugía, a los 5 minutos y 1 hora de la repercusión y a las 2 y 18 horas de llegar a la UCI, encontrando que los niveles de IL-6 e IL-8 aumentaron más en el grupo que necesitó inotrópicos (77).

#### 1.6.1.3.2.4 IL-2R.

El receptor de la interleuquina 2 (IL-2R) desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria. La unión de IL-2 a su receptor (IL-2R), en la superficie de los linfocitos T, desencadena una serie de sucesos de señalización entre células que producen la activación y la proliferación de las células T en reposo y, en último término, la generación de células T citotóxicas, supresoras y auxiliares, que actúan de intermediarias en las reacciones inmunitarias.

El receptor IL-2R es el único receptor del factor de crecimiento que está compuesto de tres componentes de membrana distintos como mínimo: la cadena  $\alpha$ , una cadena  $\beta$  y la cadena  $\gamma$ . Las distintas combinaciones de estos tres componentes provocan la generación de diversas formas del receptor IL-2, y cada una de ellas manifiesta distintas afinidades de unión con IL-2R.

La mayoría de los monocitos, linfocitos, células B y células T en reposo no expresan un número significativo de este receptor en su superficie. En la activación las moléculas del receptor se expresan en la superficie de las células, y se libera una forma soluble (sIL2R), que es aproximadamente 10kDa más pequeña que la proteína unida a la membrana.

Se ha descubierto que aparecen bajos niveles de sIL2R en el suero de individuos sanos y unos niveles elevados de sIL2R en una amplia variedad de trastornos, tales como enfermedades neoplásicas, enfermedades autoinmunes, rechazo de aloinjertos de órganos y distintas infecciones. Por lo tanto, parece que sIL2R puede servir de marcador para el diagnóstico, la evaluación terapéutica y el tratamiento del cáncer, así como un indicador de amplio espectro de trastornos relacionados con la activación inmunitaria.

En líneas generales, es una IL-2 muy poco estudiada en CCA. Hasta el momento, no se ha podido establecer una correlación entre los niveles elevados de IL-2R e implicaciones pronósticas en el postoperatorio de intervenciones cardíacas.

Se ha demostrado elevación de la IL-2R tras cirugía cardíaca con CEC, cirugía cardíaca sin bomba, así como en otras cirugías como la torácica (56).

#### 1.6.1.3.3. *CITOQUINAS ANTIINFLAMATORIAS.*

El mecanismo de regulación de la respuesta inflamatoria es compleja necesitando el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. En el perioperatorio aumentan los niveles de **IL-10** que inhibe la síntesis del TNF, y las IL-1, IL-6 e IL-8 (45,80-82). En el estudio de McBride se objetivó que en muestras sanguíneas perioperatorias de 20 individuos sometidos a operaciones cardíacas (82), antes y durante la DCP, aumentaban las citocinas proinflamatorias TNF, IL-1 e IL-8. Los antagonistas de receptores de la citoquinas antiinflamatorias IL-10 e IL-1 (L-1ra) aumentaron cuando empezaban a disminuir los valores de las citocinas proinflamatorias. Se concluyó que equilibrar los efectos de estas citocinas podrían determinar si un paciente sufre los efectos de la inflamación sistémica excesiva (disfunción orgánica posoperatoria) o los de estimulación insuficiente del sistema inmunitario (infección de heridas y cicatrización deficiente).

Como ya se ha comentado en algún trabajo se ha relacionado la elevación de IL-10 tras CEC en aquellos pacientes con disminución neurocognitiva (59).

En otros estudios recientes se ha demostrado su elevación poco antes del diagnóstico clínico de infección postquirúrgica (55).

El incremento de los niveles de IL-10 se cree que contribuye en parte a la inmunosupresión causada por la cirugía mayor. El cortisol y las catecolaminas se han demostrado importantes factores coestimuladores para la secreción de IL-10 en humanos. Volk T. y colaboradores randomizaron a 26 pacientes que iban a ser sometidos a RCQ en dos grupos, un grupo fue anestesiado con anestesia general y otro con anestesia general mas bloqueo epidural torácico (BET). Se estudiaron las concentraciones plasmáticas de epinefrina, norepinefrina, cortisol, IL-6 e IL-10, antes y después de la CEC. Se demostraron niveles elevados de IL-6 en los 2 grupos por igual, sin embargo, los niveles de IL-10 se elevaron menos en el grupo de BET, independientemente de los niveles de epinefrina y norepinefrina (83).

### 1.6.2. SISTEMA DE COMPLEMENTO.

Se trata de un conjunto de más de 20 proteínas plasmáticas que actúan de forma secuencial constituyendo el proceso denominado la cascada del complemento. Existen tres vías distintas de activación de la cascada de complemento y se identifican por el factor desencadenante. La vía clásica inducida por complejos antígeno:anticuerpo, la vía de la lectina de unión a mananos, activada por la unión de la lectina a los mananos de la superficie de los agentes patógenos, y la vía alternativa que se activa directamente sobre la superficie del patógeno. Las funciones efectoras del complemento activadas por cualquiera de las tres vías son el reclutamiento de células inflamatorias, opsonización de agentes patógenos y muerte directa de dichos patógenos.

El sistema de complemento participa en la quimiotaxis, activación, opsonificación y lisis de células. Además, modula la coagulación sanguínea, fibrinólisis y formación de quininas. Estas proteínas se encuentran en el plasma en los espacios intersticiales, principalmente en la forma de predecesores enzimáticos. En la figura 2 se representa la cascada del complemento. Existen dos vías de activación la clásica y alterna. En esta última el componente C3 se activa por contacto de los factores B y D del complemento con polisacáridos complejos o endotoxinas, o por exposición de la sangre a sustancias extrañas, como las del circuito de CEC. La activación por contacto consiste en el contacto de la sangre con una superficie extraña y la agregación de plaquetas y activación del factor XII (factor de Hageman) consecuentes. El factor XII activado inicia la cascada de la coagulación a través de factor VIII y convierte de la precalicreína en calicreína. Ésta lleva a la generación de plasmina, que activa los sistemas del complemento y de cininas-bradicininas.

La vía clásica incluye la activación de C1 por complejos antígeno-anticuerpo. En la cirugía cardíaca hay dos mecanismos que pueden activar esta vía. Se detectan endotoxinas en el suero de prácticamente todos los pacientes intevenidos. Forman complejos antígeno-anticuerpo con los anticuerpos anti-endotoxina que son parte normal del suero, lo que a su vez activa a C1. La administración de protamina después de interrumpir la DCP origina la formación de complejos heparina/protamina, que activarían al mecanismo clásico (84,85). En otro estudio no se ha observado este efecto (86). La activación por contacto hace que se active el factor XII, generándose plasmina, que a su vez activa los factores C1 y C3.

El C3 activado y otros factores del complemento realizan distintas acciones en fases más avanzadas de la cascada del sistema del complemento. Fragmentos del complemento activados en las células cebadas y sus equivalentes circulantes, los basófilos, ejercen una

serie de efectos que justificarían el inicio de complicaciones posoperatorias debidas a la activación del complemento. Los fragmentos C3a y C5a, llamados anafilatoxinas, producen la liberación de mediadores, como histamina, leucotrieno B4, factor de activación de plaquetas, prostaglandinas, tromboxanos y TNF. Cuando las células cebadas liberan esos mediadores, se producen permeabilidad endotelial, edema intersticial y aumento del flujo sanguíneo a los tejidos. Entre otros factores del complemento, el C5a y el C3b, en complejos con microbios, estimulan la secreción de mediadores de la inflamación como el TNF por los macrófagos. El C3b activa a neutrófilos y macrófagos, e intensifica su capacidad para la fagocitosis de bacterias. Los factores del complemento C5b6789 componen el complejo lítico, que causaría histólisis directa. Los factores del complemento activados producen la aglutinación de las células invasoras. La dilatación capilar, la fuga de proteínas y líquido plasmático, y acumulación y activación de neutrófilos, mediado por el complemento, es parte de la respuesta inflamatoria aguda.

A pesar de que se han esclarecido algunos elementos de la activación del complemento, aun no hay pruebas de que esta última sea pertinente en pacientes quirúrgicos cardíacos. Algunos estudios objetivan un incremento de los valores del complemento como el C5 durante la cirugía cardíaca; otros trabajos hablan del consumo del complemento (C3,C4) durante la CEC (39,87-89). Chesnoweth y colaboradores midieron C3a y C5a de 15 adultos sometidos a procedimientos con DCP en diferentes momentos (87). Los niveles de C3a no se modificaron con la estimulación quirúrgica, mientras que la activación del complemento sí aumentó significativamente durante la CEC. No se ha probado la relación de los valores altos del complemento y el mal pronóstico postoperatorio. No hay datos de que la activación del complemento produzca inflamación sistémica clínicamente significativa.

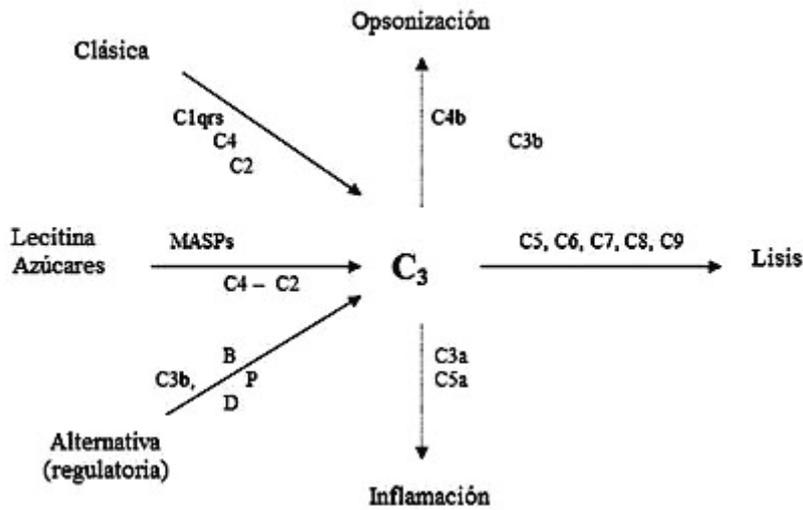


Figura 2. Cascada del complemento.

Un estudio reciente analiza un subgrupo del estudio PRIMO-CABG, en el que pacientes sometidos a revascularización coronaria y recambio valvular aórtico reciben placebo o el anticuerpo monoclonal fijador de C5 pexelizumab. En una fase inicial de este estudio multicéntrico con 914 pacientes no se encontraron efectos beneficiosos en la mortalidad, pero en un estudio posterior, se encontró que el pexelizumab redujo la muerte o en infarto de miocardio en los pacientes revascularizados aislados (90).

## 1.7. ENDOTOXEMIA.

Las bacterias gramnegativas tienen un componente en su membrana plasmática llamadas lipopolisacáridos (LPS) o endotoxinas (91) que son potentes activadores del complemento y de las citoquinas, además parecen ser uno de los factores desencadenantes iniciales de la inflamación sistémica (92,93).

Los conceptos bacteriemia y endotoxemia no son intercambiables. Mientras que la bacteriemia es la presencia de bacterias viables en sangre, la endotoxemia consiste en la presencia de endotoxinas en la sangre. La presencia de LPS no requiere de microorganismos viables. En pacientes intervenidos del corazón la incidencia de endotoxemia transoperatoria es alta, pese a la baja incidencia simultánea de bacteriemia. Los instrumentos y soluciones "estériles", incluidas las soluciones intravenosas y el mismo circuito de CEC, si estuviesen contaminados con endotoxinas, podrían justificar este hallazgo (94).

En pacientes quirúrgicos cardíacos es frecuente la endotoxemia o presencia de endotoxinas en la sangre (94-100).

La endotoxemia, relacionada en ocasiones con la translocación bacteriana asociada a la hipoperfusión esplácnica, puede activar la cascada inflamatoria. Aunque las concentraciones de endotoxina sistémica se relacionan con el grado de disfunción cardiovascular tras la CEC, su importancia en la estimulación de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca está en duda, sobre todo, en relación con la translocación transintestinal. Además, la endotoxemia puede ser un contaminante de fluidos que se usan de forma rutinaria durante la CEC. El único estudio diseñado para examinar la incidencia y la secuencia en el tiempo de la hipoperfusión esplácnica (cuantificada a través del pH intramucoso), permeabilidad intestinal y endotoxemia durante la cirugía cardíaca con CEC, no fue capaz de encontrar una asociación entre la acidosis mucosa y cualquier endotoxemia.

Algunos investigadores, no se sabe el por qué, no han sido capaces de detectarla durante la cirugía del corazón, si bien las diferencias en el método de estudios de la endotoxina podrían explicar esa discrepancia (101,102). Andersen midió los valores de endotoxina circulante en niños sometidos a cirugía cardíaca (90). Ninguna muestra de sangre del preoperatorio contenía toxinas, sin embargo, en el transoperatorio se detectaba en valores bastante considerables.

Cuando las endotoxinas llegan a la sangre, forman complejos con compuestos intravasculares: lipoproteínas de alta densidad, proteína ligadora de lipopolisacáridos e inmunoglobulinas con especificidad por endotoxinas. Además se las ha asociado a disfunción

de todos los sistemas y aparatos corporales, y serían el factor desencadenante clave de la inflamación sistémica (92,93,103,104).

### **1.8. PERFUSIÓN ESPLÁCNICA.**

Una causa importante de inflamación sistémica parece ser la disminución del flujo sanguíneo esplácnico (105,106). Una de las estructuras más susceptibles a la hipoperfusión en traumatismos o estrés es el tubo digestivo (107). Cuando se produce una hipovolemia hay una vasoconstricción en el tubo digestivo desviándose la sangre hacia órganos vitales, como el corazón y cerebro. La perfusión esplácnica además, disminuiría al liberarse vasoconstrictores, como la angiotensina II, tromboxano A2 y vasopresina, durante la derivación cardiopulmonar (108-111). Los anestesiólogos y perfusionistas suelen administrar vasoconstrictores, como la fenilefrina, para aumentar la presión arterial, así reducirían aún más la perfusión del tubo digestivo.

Si la hipoperfusión digestiva evoluciona a isquemia, aparecerían complicaciones después de muchas horas y días de un episodio de hipovolemia. Muchas complicaciones en cirugía mayor son compatibles con la exposición a la endotoxemia, que supuestamente se debe a translocación por solución de continuidad de la mucosa digestiva (97,105,112). En varios estudios, se ha observado incidencia alta de hipoperfusión esplácnica durante operaciones cardíacas, en algunos casos con relación entre la perfusión digestiva anormal en el transoperatorio cardíaco y las complicaciones posoperatorias (96,113-115).

## **1.9. COMPLICACIONES POSOPERATORIAS ATRIBUIBLES A LA INFLAMACIÓN**

### **1.9.1. TIPOS DE COMPLICACIONES**

La respuesta proinflamatoria sistémica excesiva al traumatismo quirúrgico y a la CEC parece ser la causa de muchas complicaciones postoperatorias. La disminución del flujo esplácnico que ocurre en cirugía cardíaca con CEC, no tiene solamente efectos nocivos sobre el aparato digestivo. Ésta hipoperfusión produciría lesión por endotoxemia e inflamación sistémica, es decir, se afectarían también otros órganos (116). Las endotoxinas tienen efectos adversos a nivel pulmonar, renal, cardíaco y vascular (93,104,116,117), afectan a la coagulación y podrían ser antihemostáticas, explicándose de esta forma los estados hemorrágicos y protrombóticos (93,118). Los efectos protrombóticos producirían accidentes cerebrovasculares postoperatorios, trombosis venosas profundas, embolias pulmonares y trombosis de injertos coronarios. Las endotoxinas y los mediadores del SRIS serían desencadenantes de la expresión de factores hísticos, que son agentes protrombóticos potentes, en los monocitos y endotelio. Además en algún estudio parece demostrarse que la inflamación sistémica empeoraría las lesiones neurológicas (119).

No son infrecuentes tras la cirugía cardíaca las infecciones, que aumentan la estancia hospitalaria con gran impacto económico (120). La translocación bacteriana a través de la pared de aparato digestivo son fuente de entrada de bacterias (120,121). Las heridas quirúrgicas (externales y de miembros inferiores) y las vías respiratorias son focos habituales de infecciones postoperatorias (122). La endocarditis sobre prótesis valvulares cardíacas, a pesar de ser infrecuente, es una complicación muy grave (123). Es probable que las infecciones no se deban directamente a efectos de las endotoxinas e inflamación, sino a efectos secundarios en la inmunidad del huésped (124).

Al activarse el sistema del complemento se produce depleción de sus factores, necesarios para la opsonificación de las bacterias patógenas (125,126). La activación y desgranulación sistémicas de los neutrófilos alteran la capacidad de estas células para destruir a las bacterias por fagocitosis. La derivación cardiopulmonar disminuye los niveles de inmunoglobulinas por desnaturalización de éstas y otras proteínas (126,127). En el postoperatorio cardíaco disminuye la producción de anticuerpos en los linfocitos B. También se altera la inmunidad mediada por células, reduciéndose la función de los linfocitos T (128). La disminución de los títulos de anticuerpos y de la función de las células B y T en el postoperatorio de la DCP aumentaría la incidencia de infección postquirúrgica cardíaca.

### **1.9.2. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES**

La mortalidad (1) y morbilidad (4,5,129) continúan siendo frecuentes en la cirugía cardíaca. Además. Muchos estudios sólo citan la insuficiencia orgánica franca, sin contar con formas más leves de disfunción orgánica que, no conllevan ingreso en la UCI, pero sí sufrimiento y largos periodos de hospitalización. En un estudio de Huddy y colaboradores, de 4.473 casos de derivación cardiopulmonar, hubo incidencia muy baja (0,78%) de "complicaciones gastrointestinales" (130). Christenson y su grupo objetivaron en 3.129 pacientes una incidencia de complicaciones gastrointestinales de 2,3% tras el injerto coronario (131). La baja incidencia de complicaciones gastrointestinales mayores (perforación, necrosis intestinal y hemorragia gastrointestinal de consideración) hacen dudar de la conveniencia clínica de la hipoperfusión esplácnica. Formas menos graves de disfunción esplácnica (p.ej., íleo paralítico, náuseas, anorexia y distensión abdominal) son frecuentes en el postoperatorio de la cirugía cardíaca.

Corwin y colaboradores objetivaron en un estudio con 572 pacientes quirúrgicos, una tasa de insuficiencia renal que precisó diálisis de 1% y que no la requirió de 6,3% (132). Demuestran que la disfunción orgánica es frecuente en el postoperatorio, a pesar de la tasa baja de insuficiencia orgánica. También es muy baja la incidencia del síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SIRA) en el postoperatorio cardíaco, menos de un 2% (133). La disfunción pulmonar menos grave es bastante frecuente, hasta un 7% de los pacientes necesitan oxígeno terapia hasta 11 días después de la operación. Esto refuerza la hipótesis de que muchos enfermos tienen fisiología pulmonar anormal, posiblemente atribuible a inflamación sistémica (134-136).

Existen multitud de complicaciones postquirúrgicas después de intervenciones cardíacas, que más adelante, en la discusión de los resultados de esta tesis, iremos analizando con más detenimiento.

### **1.9.3. POTENCIALES TRATAMIENTOS PREVENTIVOS DE LAS COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA INFLAMACIÓN.**

Para disminuir la severidad y frecuencia de la inflamación se han estudiado diferentes métodos y distintos fármacos. Se ha podido demostrar en múltiples estudios, la disminución parámetros intermedios, como índices de activación del complemento y niveles de citoquinas. Pero la mayoría de las poblaciones estudiadas son pequeñas como para encontrar una mejoría significativa de los resultados postoperatorios. Además, la mejoría del pronóstico con alguna

estrategia que en teoría disminuye la inflamación, no parece acompañarse de menor inflamación sistémica, según varios estudios. Es imposible atribuir el mejor pronóstico a una menor inflamación y no a otros mecanismos. No existen actualmente protocolos clínicos para tratar o prevenir la disfunción orgánica por inflamación sistémica, lo que sí hay, son algunas intervenciones en estudio, que vamos a desarrollar a continuación.

### **1.9.3.1 ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES.**

En la literatura encontramos distintas publicaciones que intentan, con los corticoides, prevenir el aumento de las citocinas proinflamatorias y la activación del complemento en el transoperatorio de las intervenciones cardíacas (38,137-142).

La administración de dexametasona (1 mg/Kg a la inducción de la anestesia) de forma aleatoria a 25 pacientes quirúrgicos cardíacos, evitó el aumento del TNF y disminuyó la hipertermia e hipotensión postoperatorias (137). El mejor pronóstico fue para el grupo tratado, aunque al ser un número pequeño de pacientes no se pudieron obtener conclusiones relevantes con los resultados del estudio.

En un estudio de Inaba y colaboradores se distribuyen al azar placebo o a metilprednisolona (30 mg/Kg inmediatamente antes del inicio de la DCP) a 17 pacientes operados(138). El glucocorticoide minimizó el aumento transoperatorio de los niveles de endotoxinas e IL-6. No se ha comunicado mejoría del pronóstico postoperatorio. Cavarocchi estudió a 91 pacientes sometidos a CEC, distribuidos en tres grupos al azar, un grupo 1 con oxigenador de burbujas sin metilprednisolona, un grupo 2 con oxigenador de burbujas con 30 mg/Kg/ de metilprednisolona y un grupo 3 con oxigenador de membrana (143). Los valores de C3a aumentaron en los 3 grupos durante la DCP, siendo más altos en el grupo 1. Según este estudio la activación del complemento disminuiría con intervenciones médicas específicas. Andersen y colaboradores distribuyeron aleatoriamente 16 pacientes al tratamiento con metilprednisolona (30 mg/Kg) o placebo en el momento de inducción de la anestesia. Se demostró menor activación del complemento en el grupo de protocolo (144).

Chaney y colaboradores recientemente estudiaron los efectos de la metilprednisolona (30 mg/Kg) o placebo en pacientes quirúrgicos cardíacos distribuidos aleatoriamente (145,146). Los pacientes del grupo de corticoide presentaron un aumento del tiempo de extubación y necesitaron más vasoconstrictores. También se demostró un aumento de la glucemia significativamente mayor en el postoperatorio del grupo de metilprednisolona. Los resultados indican que los corticosteroides aportarían beneficios escasos e incluso podrían ser perjudiciales.

En definitiva, múltiples estudios demuestran que los corticoides administrados en diferentes pautas antes de la intervención cardíaca con CEC producen una disminución de distintos marcadores inflamatorios (147-150).

Whitlock Rp. y colaboradores randomizaron a 60 pacientes que iban a ser sometidos a intervención cardíaca con CEC en 2 grupos, uno al que se le administraron 250 mg de metilprednisolona iv en 2 ocasiones y otro grupo placebo. El grupo de corticoides tuvo cifras de IL-6 significativamente menores que el grupo placebo, además de presentar normotermia, mayor estabilidad hemodinámica, menos tiempo de intubación y menor estancia en UCI (147).

Yeager MP. y colaboradores estudiaron a 60 pacientes intervenidos del corazón, dividiéndolos en un grupo placebo y otro al que se le administró hidrocortisona antes, durante y 6 horas después de la cirugía. Observaron una disminución de IL-6 y aumento de IL-10 significativas en el grupo a tratamiento corticoideo (148).

Bourbon A. y colaboradores en un trabajo con 36 pacientes, demostraron una disminución significativa de IL-6 y TNF $\alpha$  con dosis de 5 mg/Kg de metilprednisolona y con dosis mayores (10 mg/Kg) además se consigue una reducción de las cifras de radicales libres de oxígeno (149).

### **1.9.3.2. TIPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

No se ha demostrado que los circuitos cubiertos de heparina usados en cirugía cardíaca reduzcan de forma significativa las complicaciones, aunque teóricamente poseen muchas ventajas. Steinberg y colaboradores no objetivaron diferencias en los valores de citoquinas o marcadores de activación del complemento entre pacientes distribuidos aleatoriamente al circuito recubierto con heparina o al circuito convencional (67). Sí, Boroweic, demostró niveles mieloperoxidasa y lactoferrina (marcadores de inflamación) más bajos en pacientes con DCP con el circuito recubierto de heparina (151). En otros estudios se ha encontrado disminución de los niveles plasmáticos de citoquinas y proteasas de neutrófilos al utilizar los circuitos recubiertos de heparina, sin clara mejoría del pronóstico en estos estudios con poblaciones pequeñas (16,54,76,151,152). Heyersí comprobó cierta mejoría en la valoración cognitiva postoperatoria de 61 pacientes distribuidos aleatoriamente con circuito recubierto de heparina (153).

La bomba de sangre con vórtice centrífugo no evitó aumentos significativos de las citoquinas en 17 pacientes pediátricos distribuidos al azar a esta técnica de derivación (60), pero sí disminuyó la activación del complemento y neutrófilos y la hemólisis, comparada con la bomba de sangre convencional de rodillos (154,155).

En un estudio de Taylor aumentaron los niveles del vasoconstrictor endógeno angiotensina II en pacientes distribuidos aleatoriamente (n=24) a la derivación de flujo no pulsátil, en comparación con el flujo pulsátil (108). Watkins y colaboradores obtuvieron menos alteraciones significativas de los valores de tromboxano B2 y prostaciclina en pacientes (n=16) distribuidos de manera aleatoria a la DCP de flujo pulsátil (105). Estos estudios de evaluación del flujo pulsátil parecen mostrar que la perfusión esplácnica se conservaría mejor con dicho flujo, debido a la vasoconstricción mediada por factores endógenos. Sin embargo, Quigley y colaboradores objetivan ausencia de endotoxemia y presencia de valores patológicos de citoquinas en un estudio sin grupo control de pacientes sometidos a DCP de flujo no pulsátil (53). El uso de presiones de flujo y perfusión adecuadas durante la derivación explica estos resultados. En uno de los estudios de distribución aleatoria más reciente, de Martínez-Pellus y colaboradores, se comprobó que la CEC de flujo pulsátil causa menos endotoxemia que la de flujo no pulsátil (156).

Es también controvertido el uso del oxigenador de membrana para disminuir las complicaciones relacionadas con la inflamación sistémica. Se ha observado menos activación del complemento con este tipo de oxigenador, pero en algunos estudios no ha habido diferencias (67,157-159). El oxigenador de membrana mejoró la función pulmonar, comparado con el de burbujas; pero no es seguro si las diferencias observadas reflejan menor inflamación sistémica en el grupo de estudio. Butler y colaboradores estudiaron una distribución aleatoria de 20 pacientes de operaciones cardíacas a oxigenadores de membrana o burbujas. Los valores de IL-6 fueron máximos a las 4 horas del postoperatorio, sin diferencias significativas entre los grupos en los valores de IL-1 o IL-6 ni en lo concerniente a cortocircuitos pulmonares (67).

Se discute también si la hipotermia durante la DCP, empeora la inflamación sistémica (41,52,89,160-162). Se sabe que la hipotermia disminuye los marcadores de la activación del complemento (89) y se demostró la disminución de marcadores de inflamación, como el TNF e IL-6, así como de la activación de neutrófilos, en el grupo de hipotermia (161). En un estudio en que 30 pacientes quirúrgicos cardíacos se distribuyeron aleatoriamente a CEC normotérmica o hipodérmica no se encontró relación entre la temperatura de la DCP y los valores plasmáticos de TNF en ningún momento del perioperatorio, por lo que la temperatura tendría una función limitada como causa de la liberación de citoquinas proinflamatorias (41). No se encontraron diferencias en el pronóstico a corto o largo plazo en 300 pacientes de injerto coronario asignados aleatoriamente a la CEC normotérmica (35,5 a 36,5° C) o hipotérmica (28 a 30°C) (163). Este es uno de los estudios clínicos de poblaciones más numerosa que se ha realizado y hace pensar en el escaso beneficio de la hipotermia

transoperatoria. Sí existen datos de que la hipertermia perioperatoria ejerce efectos nocivos en el cerebro (164). En estos estudios también se encontró relación entre los valores más altos de la citoquina proinflamatoria IL-6 y la hipertermia postoperatoria, lo que podría demostrar el papel de la inflamación en el aumento de la temperatura corporal que se observa después de cirugía mayor.

El uso de la CEC en operaciones cardíacas no sería más nocivo que sin la DCP. Estudios de distribución aleatoria recientes no objetivan diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes sometidos a revascularización coronaria con bomba o sin bomba (56,72,73,165-170).

Recientes estudios parecen apuntar a ciertas mejorías en el perfil inflamatorio con el uso de sistemas especiales de derivación cardiopulmonar, como la mini CEC con circuito cerrado (72,169,171).

Bical OM. y colaboradores demostraron que la mini CEC con circuito cerrado en pacientes intervenidos de recambio valvular aórtico produce menor aumento de TNF $\alpha$  e IL-10 que el sistema de CEC convencional (171).

Wippermann J. y colaboradores realizaron un estudio con 30 pacientes intervenidos de revascularización coronaria, 20 pacientes con CEC (la mitad con el sistema tradicional y la otra mitad con mini CEC con circuito cerrado) y otros 10 pacientes sin bomba. Los pacientes que utilizaron el circuito cerrado y la revascularización sin bomba demostraron menos daño eritrocitario, menor activación de la coagulación y de la fibrinólisis. Por el contrario, el grupo que utilizó el sistema de mini CEC con circuito cerrado obtuvo cifras de IL-6 significativamente más altas (72).

Murakami T. y colaboradores no encontraron diferencias significativas en el perfil inflamatorio entre la mini CEC y la cirugía de revascularización miocárdica sin bomba (169).

Berdar PA. y colaboradores demostraron en pacientes pediátricos que la ultrafiltración con filtros de polisulfona presentan menos elevación de los niveles de IL-6, IL-10 y TNF $\alpha$  (76).

En un reciente trabajo de revisión, publicado hace varios meses (172), estudian mediante un metanálisis los efectos beneficiosos de los circuitos recubiertos con heparina, concluyendo que estos pacientes necesitaron significativamente menor número de transfusiones, menor incidencia de re-esternotomías, menor tiempo de ventilación mecánica y menor estancia hospitalaria.

### **1.9.3.3. ULTRAFILTRACIÓN.**

La ultrafiltración es un método de extracción de líquido que se ha utilizado para eliminar mediadores proinflamatorios en cirugía cardíaca, sobre todo en pacientes pediátricos (47,173). En los estudios realizados hasta la fecha, no se ha podido demostrar si los efectos beneficiosos de la ultrafiltración se deben a uno o varios de los siguientes factores: inhibición del comienzo de la inflamación, extracción de mediadores inflamatorios o eliminación del exceso de líquido en sí. Journis y colaboradores distribuyeron al azar a 20 pacientes pediátricos de operaciones cardíacas: un grupo control o ultrafiltración de alto volumen con equilibrio hídrico cero (174). Los valores medidos de TNF, IL-1, IL-10, mieloperoxidasa y C3a fueron menores en el grupo de estudio, en comparación con el grupo control. Concluyen que la hemofiltración tendría efectos favorables no solamente por la extracción de líquido. El grupo de ultrafiltración presentó menos fiebre postoperatoria, pérdida hemática perioperatoria, tiempo hasta la extubación y gradiente alveolo-arterial postoperatorio, por lo que se cree que existiría una cierta relación causal de la citoquinemia proinflamatoria con distintos criterios clínicos significativos. Los resultados no son concluyentes debido a la pequeña población estudiada.

#### **1.9.3.4. LEUCORREDUCCIÓN.**

La leucorreducción durante la derivación cardiopulmonar con un filtro leucocitario en línea disminuiría la concentración de leucocitos activados y podría prevenir complicaciones postoperatorias mediadas por la inflamación (175-180), pero todavía no se han podido demostrar sus beneficios de forma significativa.

#### **1.9.3.5. DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA.**

La descontaminación selectiva del aparato digestivo limita la incidencia y gravedad de la inflamación sistémica, intenta disminuir la exposición a endotoxinas disminuyendo sus reservas en el tubo digestivo. En un estudio clínico prospectivo (70) se distribuye 160 pacientes quirúrgicos cardíacos de forma aleatoria a un grupo control o a tres días de descontaminación perioperatoria digestiva selectiva mediante la administración oral de antibióticos no absorbibles (polimixina E, tobramicina o anfotericina B). Los pacientes sometidos a tratamiento antibiótico tuvieron recuentos bacterianos del tubo digestivo y valores sanguíneos más bajos de endotoxinas y de la citoquina proinflamatoria IL-6 en el quirófano y en la unidad de reanimación. El grupo de estudio tuvo un cierto mejor pronóstico

(mortalidad y tiempo de hospitalización), aunque no se puede concluir que la técnica modifique la morbimortalidad.

### **1.9.3.6. FÁRMACOS**

#### **1.9.3.6.1. APROTININA.**

La aprotinina es un inhibidor de la proteasa de serina de 58 aminoácidos aislado de pulmón bovino del que se ha demostrado que disminuye la hemorragia relacionada con intervenciones cardíacas. Antagoniza muchas enzimas proteolíticas, como la plasmina y calicreína, y tendría efectos antiinflamatorios (18,181). Mientras se valoraba su efecto antiinflamatorio en pacientes quirúrgicos cardíacos se descubrieron sus acciones antihemorrágicas.

En dosis altas, no así en dosis bajas, la aprotinina mejora el flujo microvascular, lo que también explicaría la reducción de la tasa de apoplejía en pacientes tratados con aprotinina (182-184). Sin embargo, este resultado debe confirmarse en un estudio clínico prospectivo de numerosos pacientes.

Desde el 19 de Noviembre de 2007, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acordó, como medida de precaución, suspender la comercialización del medicamento Trasylo<sup>®</sup>, que contiene aprotinina por vía parenteral. Se produjo la interrupción del ensayo clínico BART, que se estaba realizando en Canadá, al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina.

El ensayo clínico BART, promovido por el Ministerio de Salud de Canadá, estaba siendo llevado a cabo en casi 3.000 pacientes, con el objetivo de demostrar una posible ventaja de aprotinina respecto a la reducción de sangrado clínicamente relevante, sobre otros medicamentos en la misma indicación, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea. Se observó un incremento del 50% de la mortalidad a 30 días en el grupo de pacientes tratados con aprotinina, en comparación con los grupos tratados con ácido tranexámico o ácido aminocaproico (Riesgo relativo, RR=1,5; p=0,06), una diferencia, cercana a los límites de significación estadística convencionales. Además, una tendencia de una mayor mortalidad global en el grupo con aprotinina ha estado presente durante todo el desarrollo del ensayo clínico. En el estudio, la aprotinina muestra, por otra parte, un menor riesgo de sangrado post-operatorio grave que los comparadores, aunque este resultado no compensa el mayor riesgo de mortalidad global encontrado (185-187).

#### 1.9.3.6.2. *ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.*

Se ha visto que en ratones, las proteínas receptoras solubles del TNF antagonizan los efectos tóxicos de la mortalidad inducida con LPS (188). Sin embargo, parecen poco útiles para tratar la septicemia y el shock séptico y se desconocen sus efectos en las intervenciones cardíacas (189). Los anticuerpos monoclonales anti-TNF se han estudiado también en pacientes de UCI (190). No se ha estudiado como tratamiento preventivo en pacientes quirúrgicos cardíacos; podría ser beneficioso o empeorar el pronóstico de estos pacientes, al ser el TNF junto con otras citoquinas, esencial para la cicatrización. Son necesarios estudios bien diseñados con grandes poblaciones.

#### 1.9.3.6.3. *INMUNIZACIÓN PASIVA CONTRA ENDOTOXINAS MEDIANTE ANTISUERO.*

Se podría utilizar plasma de donantes con títulos elevados de anticuerpos anti-endotoxina "protectores" para elevar la concentración sérica de estos anticuerpos (124,191) lo que produciría una mejoría en la defensa contra los efectos indeseables de los LPS, al neutralizar su actividad biológica o al intensificar la opsonificación y fagocitosis de células bacterianas. Ningún estudio prospectivo aleatorio, ha demostrado que algún plasma "hiperinmunitario", proteja contra formas de LPS probables en clínica (192).

La inmunización pasiva es cara y es difícil disponer de plasma hiperinmunitario, además existe un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

En un estudio de Pilz y colaboradores 66 enfermos cardíacos con alto riesgo de complicaciones o mortalidad postoperatoria recibieron inmunoglobulina por vía IV en el postoperatorio(193). Se utilizó el APACHE II para clasificar el nivel de riesgo de los pacientes. La mortalidad fue más baja en los pacientes que recibieron inmunoglobulinas que en un grupo control.

#### 1.9.3.6.4. *INMUNIZACIÓN ACTIVA CONTRA ENDOTOXINAS.*

La inmunización activa o vacunación sería otro posible método para reducir las complicaciones inflamatorias que median las endotoxinas. Las vacunas no deben tener efectos tóxicos. Las vacunas antiendotoxinas no deberían ocasionar los efectos adversos que

aparecen con frecuencia con las vacunas que contienen endotoxinas, como fiebre y malestar general(194).

Los anticuerpos formados con la vacunación deben proteger al huésped contra formas de LPS probables en clínica. No se ha probado ninguna vacuna en humanos sometidos a operaciones cardíacas.

#### 1.9.3.6.5. *ERITORAN (E5564).*

El E5564 es un análogo del lípido A derivado sintéticamente y antagonista potente de la endotoxina de receptores tipo Toll (195). No tiene propiedades de agonista del lípido A y en dosis altas, no produce endotoxemia o inflamación sistémica. Se administró a voluntarios sanos E5564 antes de una dosis estándar de la endotoxina de referencia (4 ng/Kg). La dosis única de E5564 de 60 a 250 µg bloqueó o atenuó los efectos de los LPS en forma dependiente de la dosis. En los que recibieron E5564, se redujo de forma estadísticamente significativa la hiperexia, frecuencia cardíaca, valores de proteína C activa, recuento leucocitario y concentraciones de citoquinas (TNF e IL-6), en comparación con el placebo (195).

En 2007 se publicó un ensayo clínico en fase II, en el que se concluyó que la administración del antagonista del lípido A, no se asocia a toxicidad pero tampoco aporta beneficio a pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (196).

#### 1.9.3.6.6. *PENTOXIFILINA.*

La pentoxifilina inhibe de forma inespecífica la fosfodiesterasa. tiene propiedades reológicas y antiinflamatorias, pero es poco conocido su mecanismo de acción farmacológico. La FDA aprobó su indicación como tratamiento de la claudicación intermitente, ya que al aumentar la deformabilidad de los eritrocitos, aumentaría el aporte de oxígeno a los tejidos isquémicos. Se ha demostrado en animales de experimentación que la pentoxifilina disminuye el daño endotelial y la formación de radicales de oxígeno después de la isquemia-reperfusión, previene la fiebre tras la administración de LPS e impide la translocación de bacterias del tubo digestivo durante el choque hemorrágico.

40 pacientes de cirugía cardíaca con calificación APACHE II >19 se distribuyeron al azar en un estudio de Hoffman y colaboradores. Un grupo recibió placebo y otro pentoxifilina (1,5 mg/Kg/h durante 48 h) (197). Los que recibieron pentoxifilina tuvieron

duración significativamente menor del tiempo de ventilación mecánica, menor necesidad de hemofiltración y estancia más breve en UCI.

Boldt y colaboradores estudiaron a 30 ancianos mayores de 80 años distribuyéndolos aleatoriamente al placebo o pentoxifilina (300 mg en bolo inmediatamente tras la inducción de la anestesia general, seguido de la infusión continua de 1,5 mg/K/h durante 48 h) (198). La pentoxifilina minimizó el aumento transoperatorios y postoperatorios de la proteína C reactiva plasmática, elastasa de leucocitos polimorfonucleares y valores de IL-6 e IL-8. El tiempo de la ventilación mecánica fue significativamente menor en los pacientes que recibieron la pentoxifilina.

En un estudio prospectivo, randomizado, con pacientes mayores de 80 años se valora los efectos sobre la inflamación de la pentoxifilina administrada antes, durante y después de la cirugía de revascularización miocárdica. Se objetivó una atenuación en los niveles de IL-6, IL-8 e IL-10 significativa respecto el grupo control (199).

Otro estudio también prospectivo y randomizado(200), concluye como con una sólo dosis de pentoxifilina antes de la cirugía de revascularización miocárdica se disminuye de forma significativa los niveles de TNF- $\alpha$  y se reduce el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI, aunque ésto sin significación estadística.

#### 1.9.3.6.7. FUNCIÓN DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS Y VASOACTIVOS.

Ningún estudio de los múltiples realizados ha demostrado que los anestésicos reduzcan de forma significativa la inflamación tras intervenciones de cirugía cardíaca. Se ha evaluado su efecto sobre el sistema inmunitario con resultados diferentes; pero no se han encontrado diferencias de pronóstico con ninguna de las técnicas. La Ketamina es uno de los agentes más esperanzadores en estudio. Al administrarse a dosis bajas (0,25 mg/Kg) antes de la cirugía previno el aumento de la IL-6 durante siete días del postoperatorio (201). También, inhibió la producción de TNF y la adherencia leucocitaria en modelos de experimentación animal y eliminó la producción de radicales de oxígeno *in vitro*.

Los anestésicos generales disminuyen indirectamente la perfusión esplácnica al deprimir la función miocárdica y reducir el gasto cardíaco, y con ello, el aporte de oxígeno a la mucosa esplácnica (202,203). Parece que, el isoflurano sería mejor que el halotano, enflurano o propofol, por su efecto vasodilatador, que ayuda a conservar el flujo y volumen sanguíneos espláncnicos (202-205). En un estudio aleatorio prospectivo de pacientes quirúrgicos cardíacos se objetivó mejor perfusión crónica en los tratados con isoflurano, frente al propofol y enflurano (206).

La hipoperfusión esplácnica e inflamación debidas a endotoxinas podrían prevenirse en el quirófano con estrategias que suelen usar los cirujanos, como la sobrecarga de líquidos para optimizar el volumen sistólico (114) y la administración de concentraciones adecuadas de anestésicos vasodilatadores volátiles. La milrinona, inamrinona, dopexamina y dobutamina que son inodilatadores protegerían la perfusión esplácnica más que los agentes inoconstrictores, como la epinefrina, norepinefrina y dopamina.

La amrinona, in vitro, es un potente inhibidor de la producción del TNF inducida por endotoxinas a dosis habituales, esto supone un beneficio del uso de este inhibidor de la fosfodiesterasa (207). La dopamina conserva el flujo sanguíneo esplácnico; su efecto puede ser impredecible, aumentando la resistencia vascular en algunos pacientes incluso a dosis bajas (3 a 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ).

#### 1.9.3.6.8. *ESTATINAS.*

Son los medicamentos debate de la presente tesis. Además de los efectos hipolipemiantes bien conocidos por todos, han surgido teorías de la acción antiinflamatoria de estas moléculas, que podrían desempeñar un papel crucial, junto a otras estrategias, en la disminución de la respuesta inflamatoria originada en las intervenciones cardíacas con CEC, y por ende, en la mejoría del pronóstico de estos pacientes. A lo largo de la revisión de la literatura, se desarrollarán las bases teóricas en relación a las estatinas, que han dado origen al argumento de esta tesis.

## **2. ESTATINAS Y SUS EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS**

Tradicionalmente el concepto de aterosclerosis sería el resultado del depósito pasivo de lípidos en la pared vascular. Por ésta razón, el tratamiento fundamentalmente se centraba en el metabolismo lipídico. El panorama actual de la aterosclerosis ha cambiado sustancialmente en los últimos años, desempeñando la inflamación un papel muy relevante y activo en su etiopatogenia, orquestado en parte por el sistema inmune. Asumiendo ésto, nos debemos plantear si las intervenciones antiinflamatorias pueden proporcionar una nueva estrategia en el tratamiento de la aterosclerosis. Las dudas acerca el tipo de tratamiento antiinflamatorio y la apropiada selección de pacientes es motivo de investigación clínica actualmente. Los inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A HMG-CoA reductasa (estatinas) han surgido como herramientas prometedoras con funciones duales. Diseñadas originalmente para contrarrestar los niveles elevados de lípidos, causa "tradicional" de aterosclerosis, las estatinas podrían también proporcionar un beneficio cardiovascular adicional, modulando de forma directa o indirectamente el componente inflamatorio de esta enfermedad tan prevalente.

### **2.1. BENEFICIOS CARDIOVASCULARES DE LAS ESTATINAS MÁS ALLÁ DE LA DISMINUCIÓN DE LÍPIDOS.**

En 1994, el Estudio Escandinavo de supervivencia con Sinvastatina (45) estableció los beneficios de los inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A HMG-CoA reductasa (estatinas) en la mortalidad de pacientes con aterosclerosis (208). Siguiendo la línea tradicional de que la aterosclerosis es consecuencia de la dislipemia, en análisis posteriores al estudio 45 se sugirió que el beneficio individual proporcionado por la sinvastatina se relacionaba con la magnitud de la disminución del colesterol de baja densidad (LDL-C) (209). En estudios posteriores, como en el Estudio de prevención coronaria de la población del oeste de Escocia (WOSCOPS), se concluye que el modelo de Framingham de enfermedad coronaria predijo de forma exacta el riesgo del grupo placebo, pero infravaloró el beneficio cardiovascular del grupo tratado con estatinas previsto para el grado de disminución del LDL-C (210). En el estudio de colesterol y eventos coronarios (CARE), la disminución del colesterol y triglicéridos mediante pravastatina parece ser la responsable de la mayoría, pero no de todos los beneficios, dando más apoyo a la hipótesis de que las estatinas proporcionan un beneficio cardiovascular más allá de lo que es la propia disminución lipídica

(211). De hecho, el análisis del Estudio de la reducción de la isquemia miocárdica mediante disminución agresiva del colesterol (MIRACL) (212), el ensayo clínico de la intervención a largo plazo con pravastatina en la cardiopatía isquémica (LIPID) (213) y el Estudio de protección cardíaca (HPS) (214), sugieren que los efectos del tratamiento en ciertos grupos podría no depender de la disminución del LDL-C solamente y que el beneficio proporcionado por las estatinas es independiente de los niveles de LDL-C, incluso aquellos con cifras < 100 mg/dl (215-218). La observación de que la disminución de lípidos por otros medios diferentes al uso de estatinas, como tras una resección ileal, requiere significativamente más tiempo para manifestar los beneficios clínicos, da relevancia a las potenciales funciones "pleiotrópicas" de esta clase de medicamentos (219).

Finalmente, la hipótesis de que las estatinas reducen el riesgo cardiovascular mediante otros mecanismos diferentes a la mera disminución de lípidos, se refuerza desde el reconocimiento de que la inflamación y la inmunidad son contribuyentes centrales de la aterosclerosis, y que la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas puede derivar de la modulación de la composición y biología de la placa, más que la simple disminución de la estenosis luminal. Estas modulaciones podrían dejar el ateroma menos propenso a la ruptura, y así, disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas de la aterosclerosis, independientemente de las alteraciones del calibre luminal (220-223). De hecho, los sujetos con inflamación persistente, diferenciados por niveles elevados de proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6), amiloide A, molécula-1 de adhesión intercelular soluble (ICAM-1) o selectina-P, tienen elevado riesgo cardiovascular, sacando a la luz preguntas e incluso confusión acerca del papel de los marcadores inflamatorios como objetivos terapéuticos (224-229). Las estatinas parecen disminuir notablemente los niveles de los marcadores inflamatorios, independientemente de sus funciones hipolipemiantes (230-232).

A pesar de estos primeros indicios, no disponemos de evidencia clínica directa que distinga la función de las estatinas dependiente, de la independiente de la reducción lipídica. Por otra parte, aún está por determinar si las funciones autónomas de la disminución lipídica se deben a la inhibición de la HMG-CoA reductasa o más bien a la interferencia directa de vías inflamatorias.

## **2.2. ESTUDIOS IN VITRO DE LAS FUNCIONES ANTIINFLAMATORIAS INDEPENDIENTES DE LA ACCIÓN HIPOLIPEMIANTE DE LAS ESTATINAS.**

En contraste a los datos clínicos reseñados anteriormente, los estudios in vitro apoyan uniformemente el papel antiinflamatorio de las estatinas. La administración de esta clase de drogas a cultivos de células que participan en la aterosclerosis, incluyendo células endoteliales (ECs) y células de músculo liso (SMCs), monocitos/macrófagos, y linfocitos T, disminuyen la función proinflamatoria implicada en la aterogénesis.

La interacción célula endotelial/leucocito y la acumulación de células inflamatorias ocurre precozmente durante la aterogénesis. Las estatinas pueden interferir en esta vía proinflamatoria de adhesión y migración a niveles de expresión de proteína y función. Por ejemplo, lovastatina y cerivastatina disminuyen la expresión del dímero integrina CD11b (Mac-1, el ligando de ICAM-1 en el endotelio y otras células) en los monocitos e inhiben la adhesión de leucocitos a las células endoteliales (Tabla 1) (233-235). La reducción de la síntesis de moléculas de adhesión también afecta a otro tipo de células (p.e. Selectina-E y molécula-1 de adhesión vascular de células endoteliales) (233-235). Recientes estudios nos brindan algo más de luz de cuales son los potenciales mecanismos moleculares que producen índices reducidos de la adhesión de células inflamatorias en el endotelio tras el tratamiento con estatinas (236). Las estatinas pueden inhibir selectivamente la adhesión leucocitaria por medio de interacciones directas con EL antígeno-1 de función leucocitaria (LFA-1); evidencia definitiva de las funciones de las estatinas independientes de la disminución de lípidos (236). Las estatinas bloquean suficientemente la adhesión de linfocitos al endotelio para suprimir la respuesta inflamatoria en las peritonitis de ratones, uniéndose a una nueva localización alostérica de la integrina [2].

Tabla 1. Vías y mediadores inflamatorios afectados por los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Proceso/Vía	Mediador	Cell type		
Adhesion ↓	↓Mac-1	MØ and células T		
	↓LFA-1			
	↓ICAM-1 (también sICAM-1)			
	↓VCAM-1 (también sVCAM-1)			
	↓E-selectina			
Migración ↓	↓L-selectina	EC, SMC, MØ, células T		
	↓MCP-1			
	↓IL-8			
Proliferación ↓	↓RANTES	EC, SMC, MØ		
	↓SMC			
Función endotelial ↑↑	↓EC (via ↑p21 [Waf1/Cip1 ])	EC		
	↑eNOS			
	Oxidación LDL			
Degradación Matrix ↓	↓Endotelina-1	EC, MØ		
	↓Colagenasas intersticiales MMP-1/-13			
	↓Gelatinasas MMP-2/-9			
	↓Estromelisinina MMP-3			
	↑TIMP-1			
Apoptosis ↑↑	↑Caspasa-3	EC, SMC, MØ		
	↑Caspasa-9			
	↓prenilación de p21RhoB			
	↓Bcl-2			
Trombosis ↓	↓Factor tisular	EC, MØ, plaquetas		
	↓Factor VIIa			
	↓t-PA			
	↓Agregación plaquetaria			
	↑Fibrinógeno			
	↑PAI-1			
	↓PGI2			
	↓TxA2, TxB2			
	Mediadores inflamatorios ↓		↓CD40/CD40L, sCD40L	EC, MØ
			↓IL-1β	
↓IL-6				
↓TNF-α				

↓Proteína C reactiva  
↓Ciclooxigenasa 2  
↔FERUM amiloide A  
↑PPAR-g  
↔T<sub>H</sub>1 (IFN- $\gamma$ , IL-12)  
↑T<sub>H</sub>2 (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ )  
↓MHC II

Las flechas indican aumento (↑) o disminución (↓) de la activación/expresión de vías o mediadores tras la administración de estatinas. EC: célula endotelial; ENOS: sintetasa del óxido nítrico endotelial; ICAM-1: molécula-1 de adhesión intercelular; IL-8: interleuquina-8; LDL: lipoproteína de baja densidad; LFA-1: antígeno-1 de función leucocitaria; MCP-1: proteína-1 quimiotáctica del monocito; MHC II: complejo de histocompatibilidad mayor de clase II; MMP: metaloproteínasa de matriz; M $\phi$ : macrófago; PAI: inhibidor-1 del activador del plasminógeno; PGI2: prostaglandina I2; PPAR- $\gamma$ : receptores activados del proliferador del peroxisoma; RANTES: regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; sCD40L: CD40L soluble; SMC: célula muscular lisa; sVCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular soluble; TGF- $\beta$ : factor-beta de crecimiento de transformación; TIMP-1: inhibidores tisulares de metaloproteínasa; TNF- $\alpha$ : factor-alfa de necrosis tumoral; t-PA: activador del plasminógeno tisular; TxA2: thromboxano A2; y VCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular.

Las funciones de las estatinas independientes de la inhibición de la HMG-CoA reductasa podrían extenderse más allá de las interacciones de la LFA-1. En un modelo de enfermedad autoinmune murínica, la atorvastatina redujo significativamente la infiltración inflamatoria, inhibió las respuestas inmunes de la TH1 (una vía que opera en el ateroma humano y experimental) (237), y disminuyó la proliferación de las células T, probablemente, uniéndose directamente al receptor de células T (238). Este tipo de respuesta inmune podría también depender de la capacidad de las estatinas para inducir la liberación de los TH2 promoviendo citocinas (p.e. IL-4, IL-5, IL-10 o transformando el TNF- $\alpha$ ) y disminuir la secreción de los subtipos TH1 (p.e. IL-2, IL-12, o interferón  $\gamma$ ) (239). Las TH2 citocinas IL-4 y IL-10 tienen propiedades antiaterogénicas, y su superexpresión protege contra la aterosclerosis (240-243). A favor de esta hipótesis, las estatinas disminuyen la expresión y función de las citocinas proaterogénicas como la IL-6, IFN- $\gamma$ , o el TNF- $\alpha$  en los macrófagos (244-246). Las estatinas también pueden reprimir la activación de los linfocitos T inhibiendo la expresión del antígeno clase II del complejo histocompatibilidad mayor (247).

Después de la adhesión al endotelio vascular, los leucocitos migran a los puntos de inflamación subendoteliales, un proceso controlado por una subclase de citocina conocida como quimiocinas (248, 249). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también regulan considerablemente la expresión y función de estos mediadores. Atorvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, y simvastatina reducen la quimiocina proteína-1 atrayente de monocitos (MCP-1), IL-8, y regulada normalmente por la activación de células T, expresadas y liberadas en cultivos de monocitos, ECs, y SMCs y también en el ateroma experimental, junto a una acumulación reducida de macrófagos (250-254).

La inhibición de la síntesis de esteroides vía escualización en estos estudios no es comparable, sugiriendo que la regulación in vivo de producción de citocinas/quimiocinas por las estatinas depende de la biosíntesis de los componentes no esteroides que surgen del mevalonato (252).

Además de la infiltración inflamatoria, la migración y proliferación de ECs (p.e. promoviendo la formación de neovasos) y SMCs (promoviendo la formación de la capa fibrosa de la placa) ocurre durante la formación y progresión de las lesiones ateroscleróticas. Actualmente, sin embargo, las implicaciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en la neovascularización son controvertidas. Tras estudios iniciales que demostraban que la simvastatina promovía la angiogénesis (255), estudios posteriores implicaban la inhibición de este proceso con la cerivastatina (256, 257). Esta contradicción podría ser el resultado de la

administración de diferentes concentraciones de estatinas, más que a las funciones específicas de sus componentes (258). La atorvastatina o cerivastatina (a concentraciones entre 10 a 100 nmol/L) promovían la migración de ECs y la formación de neovasos, mientras que las concentraciones en rangos superiores (>100 nmol/L) limitaban los factores de crecimiento inductores de angiogénesis. Por el contrario, la modulación de la proliferación y migración vascular de SMC debido a estatinas parece ser más consistente. Cerivastatina y sinvastatina disminuyen la migración de las SMCs de las arterias y venas (259, 260). Sin embargo, la interpretación de estos datos debe ser tomada con cautela, dado el potencial efecto tóxico y proapoptótico de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre estas células.

Tras estudios iniciales que reflejaban que las estatinas inducían apoptosis en la línea de las células tumorales, varios estudios extendieron este concepto para incluir al tipo de células implicadas en la aterogénesis, originalmente las SMCs, y, más recientemente, ECs y macrófagos (261-263). Sin embargo, existen dudas sobre la especificidad de las funciones proapoptóticas de las estatinas. En los primeros estudios se utilizaron concentraciones muy altas de estas drogas (en el rango milimolar), lo que sugería toxicidad, más que un proceso específico, como explicación del aumento de la muerte celular. Sin embargo, más recientes perspectivas sugieren que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa podrían mediar apoptosis específicamente. Concentraciones de estatinas tan bajas como 10 nM inducen la expresión de las enzimas proapoptóticas caspasa-3 y -9, y además, limitan la expresión de Bcl-2, un inhibidor de la apoptosis (262, 264). Además, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sensibilizan las SMCs a FasL (CD95) induciendo apoptosis por mecanismos todavía no conocidos (265). Aunque el papel de las estatinas en la apoptosis todavía no está claro, el ácido mevalónico, el producto de la HMG-CoA reductasa, sirve como precursor de los isoprenoides que se requieren para la activación de la proteína G Ras, un promotor de la supervivencia celular. De hecho, las estatinas podrían promover la muerte celular programada interfiriendo con la prenilación Ras. La exposición de las SMCs a la atorvastatina, sinvastatina o lovastatina disminuye la prenilación de RhoB-p21, un regulador central de la apoptosis (261). La consideración de que las estatinas inducen muerte celular podría tener importancia por los múltiples papeles en la aterogénesis: eso probablemente induce la formación de un núcleo lipídico por la muerte de las células espumosas y también influye a las SMCs contenidas en la capa fibrosa (266-267). Es de reseñar, que la inducción de la apoptosis se restringe a las estatinas lipofílicas, como la sinvastatina, lovastatina, fluvastatina y atorvastatina, porque las estatinas hidrofílicas como la pravastatina no tiene

esta función in vitro, e incluso, parece disminuir la muerte celular en placas de carótidas humanas (221,261).

La migración de monocitos/macrófagos así como células de la pared vascular, como las células endoteliales y SMCs, además de las moléculas de adhesión y las quimocinas, depende de la actividad de las enzimas que degradan la matriz, llamadas metalproteinasas de matriz (MMPs) (269,270). Esta familia de proteasas puede participar en el debilitamiento de la capa fibrosa, provocando tendencia a la ruptura de la placa aterosclerótica (271,272). Estas enzimas se localizan principalmente en el hombro de la placa, donde se suele producir la ruptura (273-275). Las citocinas proinflamatorias, como la IL-1, TNF- $\alpha$ , o CD40L, regulan la expresión y activación de MMPs. De acuerdo con los estudios que sugieren que las estatinas reducen la migración de las células encontradas en el ateroma, y además, vuelven las lesiones menos propensas a la ruptura, estas drogas disminuyen la expresión de muchas enzimas que degradan matriz implicados en estos procesos (260,276). De hecho, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la expresión y la función de un amplio rango de MMPs, incluyendo colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-13), gelatinasas (MMP-2 Y MMP-9), y estromelisin (MMP-3), en la mayoría de los tipos celulares implicados en la aterogénesis, incluyendo macrófagos (277-282), la mayor fuente de MMPs en las lesiones (273-275). Además, la reducción de la expresión de MMP por estatinas podría implicar a los animales y humanos in vivo(221,282-284). La actividad enzimática de MMPs depende no sólo de la expresión de la proteasa, sino también de su interacción con los inhibidores tisulares endógenos de MMPs (TIMPs). Las estatinas aumentan la expresión de TIMP-1 en SMCs vasculares humanas, así como en macrófagos, una función que debería limitar que la matriz extracelular se rompiera y de esa manera volver las lesiones menos propensas a la ruptura (221). Los mecanismos que regulan la expresión y actividad de MMP/TIMP se desconocen pero podrían tener que ver con la modulación de la actividad del factor nuclear -  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y la prenilación de las proteínas Rho (277,280,285).

La ruptura de las placas ateroscleróticas expone el núcleo lipídico procoagulante en la sangre, desencadenando el proceso del tromboisis. Las estatinas pueden interferir en muchos niveles de este proceso, modulando la actividad procoagulante lesional y la función plaquetaria. La simvastatina, cerivastatina y fluvastatina disminuyen la expresión de la mayoría de los factores tisulares procoagulantes en los macrófagos y ECs in vitro e in vivo en estudios con animales experimentales (282,286,287). Además, las estatinas promueven la actividad fibrinolítica disminuyendo la expresión del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y aumentando el activador del plasminógeno tisular en células endoteliales y SMCs (288,289). Las estatinas también modulan la función plaquetaria. Aunque los

mecanismos subyacentes continúan sin conocerse, las estatinas inhiben la expresión del fibrinógeno y la formación de trombina *in vitro* y reducen la agregación y depósito plaquetario en los vasos dañados *in vivo* (290-296). La expresión disminuida de la cicloxigenasa 2 (COX-2), tromboxano (TxA<sub>2</sub>) o TxB<sub>2</sub> y la síntesis aumentada de la prostaciclina originada por el tratamiento con estatinas, puede contribuir a disminuir la activación plaquetaria (297-299).

Las estatinas pueden regular otros aspectos de la respuesta inflamatoria relacionadas con la aterogénesis, incluyendo vasodilatación endotelial por medio del aumento de la expresión del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), de la reducción de la viscosidad sanguínea y de la modificación oxidativa de la LDL por medio de sus potenciales propiedades antioxidantes.

### **2.3. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LA MODULACIÓN DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS MEDIANTE ESTATINAS.**

El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en los procesos proinflamatorios y aterogénicos de las estatinas continúa incompleto. Sin embargo, existe información de las distintas vías de señalización afectadas, incluyendo la prenilación de las proteínas portadoras de GTP.

La inhibición proximal de la vía desde el mevalonato al colesterol por las estatinas reduce el contenido intracelular de isoprenoides tales como pirofosfato farnesil (FPP) y pirofosfato geranilgeranil (GGPP) (300). El término "prenilación" describe modificaciones lipídicas relacionadas con la adición covalente, de tanto de los isoprenoides farnesil como geranilgeranil, a los residuos conservados de cisteína de las proteínas. Esta modificación postranslacional promueve las interacciones membrana y proteína-proteína e influye en numerosas vías de señales inflamatorias. (301,302) De hecho, las estatinas disminuyen la formación de proteínas isopreniladas y geranilgeraniladas a través de la vía del mevalonato, y el suministro de proteínas geranilgeranil y/o farnesil pirofosfato puede invertir muchas de las funciones hipolipemiantes (funciones antiinflamatorias independientes). Estas funciones incluyen la adhesión leucocitaria (235,303,304), la apoptosis y proliferación celular (261,305), la actividad fibrinolítica (288), y la producción eNOS (306) (todo bloqueando la geranilgeranilación). Los mecanismos para aumentar la expresión de las proteínas respectivas podrían incluir la modulación de la estabilidad del RNAm. por ejemplo, el mevalonato desestabiliza eNOS RNAm y las estatinas incrementan su vida media mediante el bloqueo de la síntesis de mevalonato (307).

Sin embargo, la estatinas también inducen directamente expresión eNOS por vía de la activación de la kinasa 3 fosfatidilinositol y la proteína kinasa Akt (387,308). Esta vía de señalización puede involucrar a otras funciones de las estatinas, tal como la angiogénesis (mediante la diferenciación de células progenitoras endoteliales) (309), (probablemente actuando sobre p21 (Wif1/Cip1), y p27 (Kip1) (310) o la expresión del factor tisular (actuando en la señalización Rho) (287).

Además, recientes estudios sugieren que las estatinas podrían proporcionar beneficios para la aterosclerosis mediante la disminución de la actividad de NF- $\kappa$ B y AP-1, la transcripción de factores implicados en la regulación de genes envueltos en gran número de vías inflamatorias consideradas centrales para la patología aterosclerótica (286,311-315). Sin embargo, se desconoce si las estatinas disminuyen la NF- $\kappa$ B directamente o a través de la modulación de los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPAR)  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (316,317), tal y como sugieren recientes estudios (318). Este receptor nuclear modula numerosos procesos inflamatorios que caracterizan la aterogénesis (319,320).

#### **2.4. BENEFICIO CARDIOVASCULAR DE LAS ESTATINAS: ¿UNA COMBINACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DEL LDL Y MECANISMOS PLEIOTRÓPICOS?**

Una revisión de estudios recientes in vivo e in vitro apoyan la hipótesis de la función antiinflamatoria de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa independiente de la disminución del LDL:

1. El grado de beneficio cardiovascular observado en pacientes tratados con estatinas en la mayoría de análisis parece no explicarse únicamente por la reducción de los niveles de LDL.
2. Las estatinas parecen beneficiar a los pacientes independientemente del perfil lipídico basal. Además, la protección mediada por las estatinas contra el ictus y la vasculopatía asociada al trasplante está inconsistentemente asociada con niveles elevados de lípidos pero modulada por los mediadores del sistema inmune e inflamación.
3. Las estatinas disminuyen los niveles plasmáticos de marcadores de la inflamación sin aparente relación con el grado de disminución lipídica conseguido.
4. Las estatinas modulan los procesos inflamatorios relacionados específicamente con la aterogénesis, aumentando la expresión y actividad de los mediadores antiinflamatorios, y por otra parte, disminuyen la función proinflamatoria in vitro y en animales experimentales, sin alterar los perfiles lipídicos.

5. Las estatinas pueden interferir en los procesos proaterogénicos directamente uniéndose a mediadores proinflamatorios (LFA-1, receptor de célula T), independientemente de su interacción con la reductasa HMG-CoA.

Sin embargo, a pesar de estas evidencias, la hipótesis de que las estatinas tienen efectos antiinflamatorios independientes de su función hipolipemiente, aún no está probada. Estudios futuros deberán enfocarse para confirmar este tema y resolver dudas e incertidumbres pendientes.

1. Algunos de los atributos de las estatinas antiinflamatorias (y estabilizadoras de placa), tales como la expresión disminuida de MMPs y procoagulantes, así como la migración de SMCs, ocurren también en animales como respuesta a la disminución de lípidos (en ausencia de estatina) (321-324).

2. La concentración de estatinas que se necesita para producir los efectos *in vitro* probablemente no se consigan en la clínica.

3. Las estatinas lipofílicas e hidrofílicas confieren los dos beneficios clínicos, aunque difieren en sus capacidades antiinflamatorias *in vitro*, por ejemplo, la inducción de la apoptosis (de acuerdo con la predicción de que los componentes hidrofílicos entrarán en las células lentamente) (261-265).

4. La administración de regímenes antiinflamatorios diferentes de las estatinas (p.e. inhibidores de la COX-2) no parecen proporcionar beneficio cardiovascular (325), un tema que requiere de interpretaciones cuidadosas porque el rango de componentes antiinflamatorios medidos y el conocimiento del espectro funcional aún se desconocen.

Se interpreta según la información disponible que las estatinas, probablemente, disminuyen los eventos cardiovasculares gracias a las dos vías, la relacionada con la disminución de la LDL y la de la función independiente de la reducción de LDL. Las funciones hipolipemiantes de las estatinas probablemente van más allá de LDL-C, afectando al colesterol requerido para la fluidez y función de membranas. De hecho, estudios recientes demostraron que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuían el contenido de colesterol de la membrana plaquetaria, lo cual puede alterar las capacidades de señales (326). Por lo tanto, parece necesario distinguir de las funciones de las estatinas dependientes o independientes de la disminución de lípidos en plasma, colesterol celular o isoprenoides celulares, de funciones que son irrelevantes respecto de las interacciones de la reductasa HMG-CoA reductasa. Todas o varias de estas funciones antiaterogénicas se pueden aplicar al mismo camino, como se señala a continuación.

## **2.5. LA SEÑALIZACIÓN DE CD40 COMO CASO ESTUDIO POR LA POSIBLE DUALIDAD DE LOS BENEFICIOS DE LAS ESTATINAS.**

El ejemplo de la señalización de CD40 ilustra la operación de disminución de LDL-C y las funciones pleiotrópicas. CD40L, a través de su receptor CD40, media un amplio rango de procesos proaterogénicos que promueven la formación y progresión de lesiones ateroscleróticas, así como de complicaciones trombóticas (327-330). La interrupción de la señalización CD40 disminuye la progresión de lesiones ateroscleróticas en ratones hipercolesterolémicos (331,332), modula la composición y biología de la placas existentes hacia lesiones fenotípicamente más estables, y afecta a la formación de trombos (333-336). De acuerdo con el papel potencial fundamental en la aterogénesis, los niveles elevados en plasma de CD40L soluble (CD40Ls) predicen el futuro riesgo cardiovascular (337).

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa interfieren con la señalización CD40/CD40L en diferentes niveles. La administración de estatinas disminuye los niveles elevados de CD40Ls en pacientes con hipercolesterolemia (338-340). La mayoría de CD40Ls probablemente deriva de las plaquetas, aunque también otras fuentes podrían también contribuir (328-330). De hecho, las estatinas también disminuyen la expresión de la superficie celular CD40L y CD40 en ECs y SMCs, monocitos/macrófagos y linfocitos T (335,338). De acuerdo con los niveles plasmáticos elevados de CD40Ls en la hipercolesterolemia, el LDL aumenta la expresión de CD40L y CD40 en estos tipos de células (335), así como el los megacariocitos, precursores de las plaquetas.

Estos hallazgos implican que las estatinas podrían afectar la expresión del ligando CD40/CD40L de una manera dual. Disminuyendo los lípidos y la oxidación de la lipoproteína se reduce la expresión de una categoría de estimuladores de CD40 y/o CD40L, mientras que la reducción de citocinas inducidas por la expresión de CD40/CD40L probablemente requiere de las funciones de las estatinas independientes de la reducción de lípidos, probablemente incluyendo señalizaciones por medio de la vía NF- $\kappa$ B (314). La reducción de CD40L en la superficie celular y en plasma parece seguir diferentes etapas (335,338,340). Las estatinas reducen la expresión de la superficie celular de CD40 entre una horas in vitro y entre al menos 12 semanas del tratamiento in vivo (335,338,339). En contraste, la reducción en plasma de los niveles de CD40Ls requieren 6 meses o más de tratamiento con estatina. Curiosamente, los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-C se correlacionan con las concentraciones de CD40L soluble, pero no con el CD40 de la superficie celular del monocito

(338), sugiriendo que las estatinas modulan la liberación de (presintetizada) CD40L (p.e. en las plaquetas) y la síntesis de novo de las formas asociadas a membrana del receptor.

## CONCLUSIONES

Aunque las estatinas ciertamente ejercen funciones antiinflamatorias, tanto las funciones dependientes como las independientes de la disminución de lípidos parecen ser las responsables. La disminución de los niveles de LDL en sangre atenúan las funciones de las lipoproteínas en su forma nativa o forma oxidativamente modificada, estímulo aterogénico. Por otra parte, las propiedades antiinflamatorias de las estatinas "independientes de la disminución de lípidos" probablemente incluyen varios mecanismos distintos que pueden o no implicar la vía de la HMG-CoA reductasa/mevalonato. Estas funciones incluyen esas que requieren la síntesis de colesterol (p.e. regulando la función de membrana), esas que requieren la prenilación proteínica (p.e. por FPP o GGPP), o esas que no incluyen interacciones con la HMG-CoA reductasa (p.e. por la interacción directa con LFA-1, receptor de célula T). El papel antiinflamatorio de las estatinas se convierte incluso confuso al entender que muchas o todas las vías pueden invertirse por CD40/CD40L. El LDL-C, indudablemente, representa un modificable factor de riesgo llave para la aterosclerosis, y la disminución de los niveles en sangre de LDL-C reduce el riesgo cardiovascular a largo plazo. La actual racha de interés en las llamadas funciones pleiotrópicas de las estatinas no deberían desalentar a los médicos del tratamiento intensivo de la dislipemia, un factor de riesgo a largo plazo. La perspectiva de que algunos de los beneficios conferidos por las estatinas puede acumularse independientemente de su efecto en los perfiles lipídicos parece intelectualmente intrigante. Futuros estudios de las funciones pleiotrópicas de las estatinas determinarán una nueva percepción de la biología de la aterosclerosis que podrán proporcionar beneficios, tanto en términos de nuevos objetivos terapéuticos como del desarrollo de nuevas estrategias, que dirigirán el peso residual de las complicaciones ateroscleróticas que incluso afectan a aquellos individuos que ya han conseguido cifras normales de lípidos.

## **3. ESTATINAS EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y EN CIRUGÍA CARDÍACA.**

### **3.1. EFECTOS CLÍNICOS BENEFICIOSOS DE LAS ESTATINAS EN DIVERSAS ENFERMEDADES.**

Los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima-A (HMG-CoA), conocidas simplemente como "estatinas", se utilizan desde hace muchos años de forma efectiva para el control de la hipercolesterolemia. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado mediante el bloqueo de la conversión de la HMG-CoA a mevalonato.

Las estatinas han demostrado su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria en multitud de poblaciones, incluidas las quirúrgicas (208,341-352). Mejoran la supervivencia y reducen los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria conocida. Previenen de eventos coronarios agudos y reducen la mortalidad después de infarto agudo de miocardio (353).

Estos efectos beneficiosos se dan, independientemente de la edad, los niveles basales de LDL, y la presencia o ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Hoy en día se sabe, que las estatinas, donde mejor proporcionan sus efectos cardioprotectores es en grupos de alto riesgo. Por ejemplo, las estatinas han demostrado su eficacia disminuyendo eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos, independientemente de sus niveles de colesterol iniciales (348). Los efectos sobre el endotelio de diabéticos son más favorables y beneficiosos que en pacientes sanos (354).

No todos los beneficios clínicos de las estatinas se pueden explicar por el efecto de la simple disminución de los lípidos, por lo que en los últimos años han surgido teorías de la acción antiinflamatoria de estos medicamentos (355-356).

Por ejemplo, el Estudio de Protección del Corazón, un ensayo clínico controlado randomizado con más de 20.000 pacientes, demostró sin lugar a dudas la capacidad de las estatinas para poder reducir eventos cardiovasculares mayores. Es de remarcar de este último estudio, la demostración de que el beneficio del tratamiento con estatinas es tan importante en aquellos pacientes con niveles de colesterol-LDL normales como en los que tenían hipercolesterolemia (357,358).

En otros estudios se sugiere que las estatinas podrían tener un efecto beneficioso en la función endotelial en el contexto de la cardiopatía hipertensiva y la diabetes (354-356). Otras publicaciones sugieren que la estatinas podrían modificar la liberación de moléculas biológicamente activas (como por ejemplo el TNF- $\alpha$ ) durante y después de la isquemia miocárdica (357).

Por otra parte, también se ha demostrado que los beneficios atribuidos a las estatinas van más allá de las alteraciones asociadas al perfil lipídico e incluso al diámetro luminal coronario (358-360).

## **3.2. EFECTOS CLÍNICOS BENEFICIOSOS DE LAS ESTATINAS PREOPERATORIAS EN CIRUGIA CARDÍACA.**

### **3.2.1. MEJORÍA DE LA MORBI-MORTALIDAD POSTQUIRÚRGICA.**

Entre los procedimientos quirúrgicos cardíacos comunes hoy en día, se incluyen la revascularización miocárdica con injerto de derivación coronaria (RMIDC), así como la reparación y reemplazo valvular. A pesar de los grandes avances en la técnica quirúrgica y en los cuidados postoperatorios que han logrado una disminución de la morbilidad y mortalidad para estos procedimientos (361-364), todavía la incidencia de complicaciones es significativa. Además, un curso postoperatorio complicado siempre implica un importante gasto de recursos económicos (365). Por lo tanto, el hallazgo de cualquier estrategia prequirúrgica (tratamientos farmacológicos, preparación de los pacientes, etc...) que pudiesen afectar a la morbi-mortalidad después de la intervención quirúrgica cardíaca, es un campo de gran interés clínico.

Las estatinas han demostrado su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria en multitud de poblaciones, incluidas las quirúrgicas (344,349,351,366-368).

Cada vez parece más claro que las estatinas tienen unos efectos pleiotrópicos independientes de sus efectos hipolipemiantes que podrían conllevar una reducción de los eventos adversos postquirúrgicos. Estos efectos incluirían la capacidad de mejorar la función endotelial, reducir la vasoconstricción, suprimir la respuesta inflamatoria y reducir la trombosis (369-371).

A raíz de estos efectos pleiotrópicos, se ha postulado que el tratamiento con estatinas podría tener efectos beneficiosos en el contexto de la cirugía cardíaca (367-370).

Algunos estudios sugieren que las estatinas tras la cirugía de revascularización coronaria podrían ser beneficiosas en cuanto a morbi-mortalidad a largo plazo (344). Otros 3 estudios, asocian la administración preoperatoria de estatinas con un beneficio perioperatorio tras la revascularización miocárdica (349,366,367).

Tanto en estudios observacionales como en estudios con modelos animales han mostrado que la terapia con estatinas administradas antes de la cirugía, puede tener efectos beneficiosos en el período perioperatorio (349,351,366,368,372).

En un estudio con cerdos, el tratamiento durante 3 semanas con atorvastatina antes de la revascularización coronaria quirúrgica proporcionó mayor protección miocárdica, demostrando una mayor disminución del tamaño del infarto, mejoría de la motilidad regional cardíaca, y preservación de la función endotelial. Todos estos cambios ocurrieron independientemente de los cambios en los niveles del colesterol (372).

Clark y colaboradores (367) concluyen en su estudio que el pretratamiento con estatinas antes de la cirugía cardíaca disminuye la morbilidad y mortalidad perioperatoria. Los efectos beneficiosos de las estatinas se observan sobre todo en los pacientes revascularizados quirúrgicamente. Aunque la mortalidad perioperatoria fue menor en los pacientes operados de válvulas, ésta no fue significativa, probablemente por ser un tamaño de muestra demasiado pequeña.

Otro estudio de Collard et al., prospectivo, multicéntrico (368), también publicado en el 2006, concluye que el tratamiento preoperatorio con estatinas está asociado a una disminución de la mortalidad después de CRC primaria. Además, relaciona el aumento de la mortalidad intrahospitalaria con la discontinuidad del tratamiento con estatinas postquirúrgico.

Otro reciente estudio observacional de Pan W. y colaboradores (366), se demostró que el tratamiento preoperatorio con estatinas antes de la RMIDC, reduce la mortalidad a los 30 días significativamente, aunque para ello se analizase una población más pequeña que en el trabajo de Clark (367) y sólo con pacientes sometidos a cirugía coronaria.

El papel antiinflamatorio de las estatinas podría proporcionar una explicación a estas observaciones.

Los 2 estudios más importantes y recientes en relación con el beneficio perioperatorio de la administración de estatinas en pacientes intervenidos del corazón, son el de Clark LL y colaboradores (367), y el de Collard et al. (368). A continuación vamos a analizar un poco más en profundidad dichos trabajos.

Clark LL y colaboradores (367) recogieron retrospectivamente los resultados y datos demográficos de 3829 pacientes ingresados para cirugía cardíaca programada entre Febrero de 1994 y Diciembre de 2002. Los pacientes a tratamiento con estatinas (n=1044) previa a la cirugía se compararon al grupo sin estatinas (n=2785) en relación con el sexo, raza y edad. Los resultados examinados incluían mortalidad postquirúrgica (30 días) y la

morbilidad compuesta asociada (englobando infarto de miocardio, ictus, reoperación, fallo renal e infección).

En cuanto a los resultados: hubo una tendencia clara al aumento del uso de estatinas desde el primer año del estudio (< 20%) al último (> 60%). El tipo de estatinas y su dosis utilizada fue la siguiente:

Atorvastatina (40,06%) con 10 mg un 24,14%, 20 mg un 10,92% y 40 mg un 5%.

Simvastatina (44,74%) con 10 mg un 20,11%, 20 mg un 22,81% y 60 mg un 1,82%.

Lovastatina (6,8%) con 20 mg un 5,75%, 40 mg un 1,05%.

Fluvastatina (2,87%) con 20 mg 2,39%, 40 mg 0,48.

Pravastatina (5,56%) con 10 mg un 0,38%, 20 mg un 3,93%, 40 mg un 1,25%.

No hubo diferencias en la mortalidad o morbilidad encontradas según el tipo de estatina usada.

En cuanto a las características clínicas de los 2 grupos: la edad (en torno a 63 años) y sexo tuvieron distribuciones similares en ambos grupos. El área de superficie corporal fue significativamente mayor en el grupo tratado con estatinas. Además este grupo tuvo una tendencia significativa a haber tenido previamente un infarto de miocardio o a ser diabético, hipertenso o hipercolesterolémico.

El uso de otras medicaciones previas a la intervención quirúrgica también fue diferente entre los 2 grupos. El grupo tratado con estatinas tuvo un mayor porcentaje de pacientes tratados con beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima de angiotensina (IECA), nitratos orales y aspirina. El grupo no tratado con estatinas tuvo una mayor incidencia de uso de digital o de diurético.

La proporción de pacientes que tuvo morbilidad dentro de los 30 primeros días fue significativamente menor en el grupo tratado con estatinas (5,9% vs 8,3%). Además este grupo obtuvo menos mortalidad en el período de los primeros 30 días (2,5% vs 5,6%).

Los resultados ajustados al riesgo también demostraron que los pacientes tratados con estatinas presentaban menor odds de morbilidad y mortalidad operatoria. Esto es verdad para el modelo estándar ajustado al riesgo, con una odds ratio de 0,55 (95% de intervalo de confianza-IC, 0,32-0,93) para la mortalidad, y de 0,76 (95% de IC, 0,62-0,94) para la morbilidad.

De toda la muestra, aproximadamente un 80% (n=3113) fue cirugía de revascularización coronaria (CRC) o CRC con procedimientos valvulares, mientras que un 20% (n=716) fueron reparaciones o recambios valvulares aislados. El análisis multivariado demostró que la mortalidad a los 30 días fue mayor para el grupo valvular aislado (7,5% vs 2,0%). El uso de estatinas fue menor en el grupo valvular (7% vs 32%). Además, la mortalidad fue menor en el

grupo valvular que estaba a tratamiento con estatinas (1,96% vs 7,5%). Este resultado no fue significativo, probablemente como resultado de la pérdida de poder al ser una muestra más reducida.

Clark LL y colaboradores (367) encontraron en su estudio que el uso prequirúrgico de estatinas estaba asociado independientemente con una reducción de la mortalidad a los 30 días aproximadamente del 40%, y un efecto similar pero de menor magnitud se observó en relación con la morbilidad compuesta (aproximadamente una reducción del 20%). Por lo tanto, este estudio proporciona fundamento para el desarrollo de un régimen con estatinas previa a la cirugía cardíaca.

También observaron que la incidencia de condiciones comórbidas (diabetes, HTA e hipercolesterolemia) era mayor en el grupo tratado con estatinas; sin embargo, a pesar de este incremento del riesgo quirúrgico para este grupo, obtuvieron una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad en el primer mes.

El grupo tratado con estatinas tomaban más beta-bloqueantes, IECAS y aspirina. Posiblemente esto se deba a la mayor incidencia previa de este grupo de IAM. En grandes estudios observacionales, tanto los beta-bloqueantes como la aspirina, han demostrado un beneficio en la supervivencia en pacientes revascularizados.

El trabajo de Clark estudió y demostró la asociación independiente de las estatinas con la reducción de la mortalidad y morbilidad postquirúrgica. Sin embargo, podría ser que el mayor uso de medicamentos cardioprotectores en el grupo tratado con estatinas, indicase que estos pacientes estaban mejor preparados para la intervención quirúrgica y que recibiesen más cuidados preoperatorios que el grupo que no tomaba estatinas. En una cohorte de pacientes con un mayor uso combinado de estatinas, aspirina y beta-bloqueantes después de un evento coronario, se demostró la menor recurrencia de infarto y mortalidad cardíaca (373).

Aunque Clark y colaboradores claramente demostraron el efecto positivo del tratamiento con estatinas, la dosis para conseguir este efecto está todavía por definir. Un estudio observacional pequeño demostró que el tratamiento a corto plazo con estatinas (3-5 días) previamente a la cirugía de revascularización coronaria disminuía los eventos adversos cardiovasculares (349). Además, las estatinas han demostrado efectos rápidos tanto en la función endotelial como en los marcadores inflamatorios, produciendo dichos resultados desde 24 horas hasta 1 semana (355). En cualquier caso, se necesitan más estudios para definir cual es la ventana óptima temporal de pretratamiento con estatinas antes de los procedimientos cardíacos.

Clark y colaboradores tampoco pudieron determinar las cifras de LDL pre y postquirúrgicas. Si no hubiese habido diferencias en los niveles de LDL entre los 2 grupos, apoyaría la hipótesis de los efectos beneficiosos pleiotrópicos de las estatinas.

El grupo de Collard (368) fue el encargado de dirigir el estudio multicéntrico de isquemia perioperatoria II (McSPI). Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, de 5436 pacientes sometidos a CRC desde Noviembre de 1996 a Junio de 2000 de 70 centros y 17 países. El estudio al que nos referimos está compuesto de un subgrupo específico de estos sujetos, dividido en pacientes que recibían ( $n = 1352$ ) y no recibían ( $n = 1314$ ) tratamiento preoperatorio con estatinas. Se realizó un estudio de regresión múltiple, multivariado, para controlar los factores de confusión.

Aquellos pacientes que recibían tratamiento preoperatorio con estatinas, tuvieron significativamente mayor frecuencia de antecedentes de hiperlipemia ( $p = 0,001$ ), tabaquismo activo ( $p = 0,001$ ), implante de stent ( $p = 0,002$ ), y angioplastia transluminal coronaria ( $p = 0,001$ ), que los paciente que no recibían ningún tratamiento hipolipemiente.

El grupo a tratamiento con estatinas, tuvo mayor proporción significativa de tratamiento previo con betabloqueantes y aspirina.

No se recogió el tipo ni la dosis de estatina, pero sí la proporción de pacientes coronarios de cada país que tomaba estatinas antes de la cirugía. Hubo una tendencia a un mayor uso de estatinas en los pacientes coronarios cuanto más desarrollado fuese el país o el continente; p.e. en Asia sólo 1/3 de los pacientes coronarios tomaba estatinas antes de la cirugía, y en Inglaterra esta proporción se invierte a favor de los pacientes con cardiopatía isquémica.

El tratamiento con estatinas estuvo asociado independientemente a una reducción significativa (ajustada odds ratio [OR] 0,25; intervalos de confianza del 95% [IC] 0,07-0,08) del riesgo de muerte precoz (antes del tercer día postoperatorio) por causas cardíacas, en pacientes sometidos a CRC (0,3% vs 1,4%;  $p < 0,03$ ), pero no se relacionó con una disminución de infarto de miocardio postquirúrgico de consecuencias no mortales (7,9% vs 6,2%;  $p$  no significativa). La interrupción del tratamiento con estatinas después de la cirugía estuvo asociado independientemente con el incremento significativo de la mortalidad tardía (a partir del cuarto día postoperatorio hasta el alta) por cualquier causa (OR ajustada de 2,64; CI de 95% 1,32-5,26) comparado con los que no interrumpieron el tratamiento estatinas (2,64% vs 0,6%;  $p < 0,01$ ). Esto fue cierto, incluso, en aquellos pacientes que en los que también se interrumpió el tratamiento postquirúrgico con aspirina, betabloqueantes o IECAS. Esta interrupción del tratamiento postquirúrgico con estatinas también se asoció a

un aumento de la mortalidad cardíaca (OR 2,95; CI 95% 1,31-6,66) comparado con aquéllos que siguieron tomando estatinas en el postquirúrgico (1,91% vs 0,455;  $p < 0,01$ ).

Por lo que de este trabajo se concluye que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia a una reducción de la mortalidad cardíaca en la CRC primaria y electiva. La interrupción del tratamiento con estatinas postquirúrgico se asoció con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Aunque se necesitan más ensayos clínicos randomizados para confirmar estos hallazgos, este trabajo, una vez más sugiere la importancia del tratamiento perioperatorio con estatinas antes de la cirugía cardíaca, y sobre todo, en este caso de la CRC.

Todos estos estudios proporcionan fundamento para futuros estudios prospectivos que estudien el régimen de estatinas óptimo antes de las intervenciones cardíacas.

### **3.2.2. EFECTOS SOBRE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA.**

Sólo existe un estudio en la literatura que haya valorado los efectos de las estatinas prequirúrgicas sobre la disfunción cognitiva encontrada tan frecuentemente tras intervenciones cardíacas con CEC (374).

Mathew JP. y colaboradores (374) en un estudio observacional retrospectivo no encontraron diferencias significativas en la disfunción cognitiva comúnmente vista después de la cirugía cardíaca en los pacientes tratados con estatinas antes de la intervención.

### **3.2.3. DISMINUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE FA POSTQUIRÚRGICA.**

Existen estudios que han demostrado la capacidad de la atorvastatina en disminuir la recurrencia de fibrilación auricular (FA) tras cardioversión eléctrica (375) en paciente no sometidos a cirugía cardíaca.

La fibrilación auricular es una complicación común tras la cirugía cardíaca, ocurriendo en un 40% de los pacientes sometidos a cirugía coronaria y en > 50% de los pacientes operados de válvulas. Aunque no es una amenaza vital inminente, está asociado con una ventilación asistida prolongada y el uso de apoyo inotrópico, costos y estancias hospitalarias incrementadas, y morbilidad crónica significativa. Esta fibrilación auricular asociada a la cirugía cardíaca se ha relacionado con la inflamación; dado a los efectos antiinflamatorios de las estatinas se ha postulado su efecto sobre esta arritmia.

Patti G. y colaboradores (376), demuestran por primera vez en un estudio randomizado que el tratamiento con estatinas antes de la cirugía coronaria, disminuye la incidencia de fibrilación auricular postquirúrgica.

ARMYDA-3 (376) es un estudio prospectivo, a doble ciego, en el que se randomizó a 200 pacientes pendientes de cirugía de revascularización coronaria, en un grupo de pacientes a tratamiento prequirúrgico con atorvastatina (40 mg/día; n=101) y en otro grupo placebo (n=99). Los pacientes que estaban o estuvieron a tratamiento previamente con estatinas y aquellos con antecedentes de fibrilación auricular se excluyeron del estudio. La media de edad de los pacientes fue de 67 años; aproximadamente el 40% de todos los pacientes eran diabetes mellitus, y otro 40 % había tenido infarto de miocardio. Se evaluó la incidencia de FA postquirúrgica en el hospital, definida ésta como un episodio de FA de más de 5 minutos de duración, registrada por electrocardiograma o monitorización telemétrica continua. También se valoró la incidencia de eventos cerebrovasculares y de complicaciones cardíacas (muerte, ictus, infarto de miocardio, reoperación) a los 30 días.

En el grupo de la atorvastatina se observó una incidencia significativamente menor de FA postquirúrgica en el hospital (35% vs 57%), y en un análisis multivariado se demostró una reducción del 60% en el riesgo de FA postquirúrgica en el grupo de las estatinas. Además, también tuvieron una estancia hospitalaria más corta (6,3 días vs 6,9 días).

Los niveles plasmáticos de PCR medidos cada 24 horas desde la cirugía hasta el día del alta fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron FA respecto a los que no, independientemente del grupo a que perteneciesen. Esto indica el mayor estado inflamatorio correlacionado con el aumento de riesgo de FA. Las complicaciones descritas anteriormente a los 30 días fue baja y no hubo diferencias en ninguno de los grupos.

### **3.2.4. PREVENCIÓN DEL ICTUS POSTQUIRÚRGICO.**

A pesar de las grandes mejorías en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados críticos postquirúrgicos, el ACV sigue siendo una de las complicaciones más devastadoras en cirugía cardíaca.

Abollans V et al. (377) realizaron un trabajo recientemente publicado, en el que demuestran por primera vez en la literatura, como la estatinas tienen un papel protector en la prevención del ACV tras CRC.

Se trata de un trabajo prospectivo, en el que se incluyen 810 pacientes candidatos a, únicamente, CRC, en una base de datos de pacientes incluyendo todos las variables pre y

perioperatorias. Para determinar los factores predictivos independientes se utilizaron test univariados y luego análisis de regresión logística múltiple.

Durante el primer mes postquirúrgico, hubo 11 casos de ictus y 4 de AIT (proporción acumulativa de 1,85%). Después del análisis multivariado, permanecieron significativos ( $p < 0,05$ ), con OR entre paréntesis, los siguientes factores: reoperación de cirugía cardíaca (7,45), angina inestable (4,74), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (4,14), antecedentes de enfermedad vascular periférica (3,55); por otra parte, la presencia del tratamiento preoperatorio con estatinas fue protector (0,24, 95% de IC: 0,07-0,08).

Este trabajo, por primera vez en la literatura, sugiere que las estatinas tienen un papel protector en la prevención del ACV tras CRC.

### **3.2.5. JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO PREQUIRÚRGICO CON ESTATINAS ANTES DE LA CIRUGÍA CARDÍACA.**

#### **3.2.5.1. EN CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.**

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas mejora la supervivencia y reduce los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria conocida. Estos efectos beneficiosos se dan, independientemente de la edad, los niveles basales de LDL, y la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular. En vista a esto, las recientes guías clínicas para el tratamiento del adulto, actualmente, recomiendan disminuir los niveles de LDL por debajo de 100 mg/dl en pacientes con enfermedad coronaria conocida y tratamiento más agresivo todavía para disminuir estos niveles hasta  $<$  de 70 mg/dl en aquellos pacientes con enfermedad coronaria conocida con además los mayores factores de riesgo cardiovascular, que incluyen diabetes, hipertensión, obesidad, fumadores, síndrome metabólico y síndromes coronarios agudos (SCA) (377). En base a estas guías, todos los pacientes tras haber sido revascularizados quirúrgicamente deberían recibir tratamiento con estatinas antes de la intervención quirúrgica, independientemente de los niveles basales de LDL. Además, como acabamos de ver, empiezan a existir numerosas evidencias científicas, que sugieren que el tratamiento con estatinas previo a la **CRC** tiene beneficios sobre la morbimortalidad postquirúrgica global (367,368) y otras complicaciones en concreto (376, 378) como la fibrilación auricular y los ACV postquirúrgicos .

Otra cuestión es si es necesario el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes sometidos a **CRC de forma urgente o emergente**.

En un metaanálisis con 300.823 pacientes hospitalizados por IAM, el inicio del tratamiento con estatinas entre las 24 horas del infarto, se asoció con tasas menores de mortalidad y morbilidad significativas (379). La mortalidad se redujo de un 15,4% a un 4% y hubo una menor incidencia de shock cardiogénico, arritmias, parada cardíaca y ruptura ventricular. Una reciente revisión de 6 ensayos clínicos randomizados controlados que englobaban a pacientes con SCAs concluyeron que el inicio de tratamiento con estatinas a altas dosis (80 mg/d de atorvastatina) reducía los eventos isquémicos recurrentes comparado a regímenes con dosis moderadas (40 mg de pravastatina) (380). Los regímenes con intensidad moderada de estatinas (40 mg de simvastatina, 20-40 mg de pravastatina, 80 mg de fluvastatina y 0,4 mg de cerivastatina) proporcionan mínimo beneficio comparado con el placebo. Las propiedades antiinflamatorias del tratamiento "intensivo" con estatinas podría ser responsable de estos efectos beneficiosos porque las altas dosis de atorvastatina (80 mg) redujeron en un 35% la proteína C reactiva y produjeron una mayor disminución de los niveles de LDL. Estos estudios sugieren que todos los pacientes que sufren un SCA se beneficiarán del tratamiento intensivo con estatinas, incluso si se inicia el tratamiento en menos de 24 horas desde el inicio del infarto.

Por tanto, los pacientes que requieren una revascularización miocárdica quirúrgica urgente podrían beneficiarse de la cardioprotección proporcionada por el tratamiento con estatinas, incluso si esta terapia se inicia inmediatamente antes de la intervención quirúrgica.

### 3.2.5.2. ESTATINAS Y CIRUGIA VALVULAR

Aunque está claro el beneficio de las estatinas en aquellos pacientes que van a ser sometidos a la cirugía de revascularización coronaria, no está tan claro este beneficio para los pacientes con cirugía valvular aislada. Existe evidencia suficiente para sugerir que la respuesta inflamatoria vista en la enfermedad vascular aterosclerótica podría ser la responsable de la progresión de los depósitos de calcio vistos en las válvulas nativas y en las bioprótesis. Los pacientes con niveles séricos de colesterol elevados tienen una más rápida progresión de la calcificación valvular aórtica y disminución del área del orificio valvular. Además, la calcificación valvular aórtica se ha asociado con niveles elevados de PCR y con disfunción endotelial. En el pasado, la causa de calcificación valvular se ha pensado que eran procesos degenerativos, pero existe, hoy en día, evidencia suficiente para sugerir que las proteínas receptoras de LDL podrían jugar un papel importante en la diferenciación de osteoblastos y en la formación de hueso. La atorvastatina redujo la calcificación valvular aórtica significativamente en animales alimentados con colesterol reduciendo las proteínas

relacionadas con el receptor de la LDL responsable de la formación de osteoblastos. Algunos estudios sugieren que las estatinas podrían restringir la progresión de la esclerosis aórtica, valorada ésta por medio de ecocardiograma, mediante dosis que tienen poco efecto en la disminución de LDL. La disfunción de bioprótesis valvulares también está relacionada con la calcificación e inflamación que encontramos en la enfermedad valvular nativa. Farivar y colaboradores (381) encontraron que los pacientes con bioprótesis valvulares explantadas tenían niveles altos de colesterol y menor incidencia del uso de estatinas. Antonini Canterin F y colaboradores (382) describieron una disminución anual en los gradientes medios y una menor progresión de la disminución del área efectiva valvular en aquellos pacientes con bioprótesis aórtica que tomaban estatinas. Sin embargo, estos dos estudios fueron retrospectivos y no randomizados, y el tipo de estatinas y sus dosis utilizadas, así como su duración no estuvieron controlados. Tampoco se registraron los niveles de LDL. Las válvulas bioprotésicas mostraron su mayor incidencia de deterioro después de 7 años; sin embargo, ninguno de estos estudios sobrepasó un seguimiento de 4 años. Por lo tanto, la verdad del tratamiento con estatinas en cuanto a la durabilidad de las bioprótesis valvulares todavía se desconoce.

Por otra parte, Clark et al. (367), como acabamos de comentar, en el estudio retrospectivo de morbilidad más amplio realizado en relación al uso de estatinas preoperatorios en cirugía cardíaca, demuestra una disminución significativa de la mortalidad a los 30 días en pacientes sometidos a CRC que tomaban estatinas, y una disminución de la mortalidad a los 30 días (1,96% vs 7,5%) en el grupo valvular a tratamiento con estatinas. Este resultado, en el grupo valvular, no fue significativo, probablemente en relación a la pérdida de poder estadístico al ser una muestra más reducida.

### 3.2.5.3. DOSIS , EFECTOS SECUNDARIOS Y TIPOS DE ESTATINAS.

Dosis de 80 mg de atorvastatina (que es la más común de las estatinas), se asocia a mejores resultados en los pacientes comparado con dosis moderadas de otras estatinas.

El efecto secundario más serio asociado a las estatinas es la rabdomiolisis. El mayor riesgo para esta complicación se da con la cerivastatina (3,16 por millón de prescripciones); los riesgos de otras estatinas por millón de habitantes es de 0,19 para la lovastatina, 0,12 para la simvastatina y pravastatina, 0,04 para la atorvastatina y 0 para la fluvastatina. El riesgo de la rabdomiolisis se asocia con factores que incrementan las concentraciones séricas de las estatinas, tales como un índice de masa corporal pequeño, edad avanzada, disfunción hepática y renal, diabetes, hipotiroidismo, y drogas que interfieren con el metabolismo de las

estatinas, como la ciclosporina, los agentes antifúngicos, antagonistas del calcio y amiodarona.

Las dosis altas de atorvastatina no parecen relacionarse con mayores efectos secundarios. En 44 ensayos clínicos con atorvastatina, los eventos adversos, tales como disfunción hepática o miopatía, ocurrieron con la misma frecuencia que en el grupo placebo. Sin embargo, 80 mg de simvastatina se asocian con poco, pero mayor riesgo de miopatía (0,4%).

Las estatinas se asocian a una elevación de transaminasas en el 1 - 3 % de los pacientes tratados. Los estudios previos a la comercialización mostraron signos de hepatotoxicidad en animales y en los estudios clínicos que fueron elevaciones pequeñas de los valores de alanina amino transferasa (ALT), por lo que se recomendó hacer determinaciones durante el tratamiento con estatinas. La experiencia post-comercialización indican que la hepatotoxicidad es un efecto adverso raro y que el aumento de ALT es reversible sin suspender el tratamiento, lo que es probablemente debido a la disminución del colesterol.

En definitiva, los beneficios del tratamiento con estatinas a altas dosis parece compensar los potenciales riesgos.

### **3.3. CONCLUSIONES**

Múltiples datos de ensayos clínicos randomizados nos sugieren que todos los pacientes que van a ser sometidos a revascularización coronaria quirúrgica deberían tomar estatinas antes de la intervención quirúrgica. Los pacientes que van a ser intervenidos de manera programada deberían recibir dosis de estatinas suficientes para conseguir niveles de LDL < de 100 mg/dl e incluso menos (<70 mg/dl) para los casos de alto riesgo. Los pacientes que requieren cirugía de revascularización urgente o emergente deberían recibir altas dosis de estatinas, empezándolas tan pronto se haya decidido que se va a realizar la intervención. La atorvastatina a 80 mg/dl parece ser la estatina de elección para estos pacientes en base a su superior resultado en ensayos relacionados con SCAs. El tratamiento con estatinas debería iniciarse en estos pacientes independientemente de los niveles basales de LDL.

En base a previos ensayos clínicos de RMIDC en los que se demuestra una mejoría de la permeabilidad del injerto, disminución de la reintervención para revascularización, y una menor incidencia de eventos cardiovasculares, todos los pacientes que va a ser intervenidos de revascularización quirúrgica coronaria deberían estar a tratamiento con estatinas de por vida. Los beneficios superan los mínimos riesgos de toxicidad con estas drogas.

El papel de la terapia con estatinas está menos claro en los pacientes pendientes de cirugía valvular aislada. Se sospecha que las estatinas tendrán efecto cardioprotector en pacientes que van a ser intervenidos de reemplazo valvular aórtico y mitral por estenosis y mejorará la longevidad de la bioprótesis en estos pacientes. Sin embargo, sólo estudios multicéntricos, prospectivos y randomizados con específicas dosis de estatinas pueden proporcionar las respuestas definitivas para saber el papel que desempeñan las estatinas en estos pacientes. Aunque se necesitan más datos, el aumento de beneficios de la cardioprotección precoz y la mejoría potencial en la durabilidad bioprotésica, parece superar a los mínimos riesgos en relación con la administración de estas drogas.

Todos estos estudios presentados proporcionan fundamento para futuros estudios prospectivos que estudien el régimen de estatinas óptimo antes de las intervenciones cardíacas.

## **4. PAPEL DE LAS ESTATINAS PREOPERATORIAS SOBRE LOS EFECTOS DE LA RIS EN CIRUGÍA CARDÍACA.**

### **4.1. INTRODUCCIÓN.**

La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) ha sido ampliamente descrita tras la cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea (383,384). La RIS se caracteriza por la liberación de los factores proinflamatorios tales como IL-6, IL-8, y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) (385,386), y su incremento se ha correlacionado con el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas (387,388). Las citocinas producen una activación de los neutrófilos, los cuales producen daño de la microvasculatura endotelial pulmonar y coronaria, y la liberación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas (389,390). Dado que la RIS se correlaciona muy estrechamente con el riesgo de la morbilidad operatoria (391), es de vital importancia tratar de reducir esta activación.

Los pacientes tratados con estatinas han demostrado presentar una disminución de marcadores inflamatorios como la PCR (392,393), moléculas de adhesión (394-396) y otros mediadores inflamatorios, como se ha ido demostrando a lo largo de la revisión de la literatura de esta tesis, pero realmente se sabe poco de cuales son los efectos de estas estatinas sobre de citoquinas proinflamatorias en la respuesta inflamatoria tras la CEC en cirugía cardíaca.

### **4.2. ANÁLISIS DE LA BIBLIOGRAFÍA.**

Existen 5 estudios hasta la fecha (397-401) en los que se analiza el efecto del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre las interleuquinas tras la CRC con CEC en humanos. No hay ningún estudio publicado hasta la actualidad, en el que se valore ese mismo efecto de las estatinas sobre las interleuquinas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, englobando CRC y cualquier otro tipo de cirugía cardíaca con CEC en humanos. A lo largo de este apartado, iremos desglosando parte de la metodología, resultados y conclusiones de estos 5 trabajos.

Mássimo Chello y colaboradores (397) realizaron un estudio randomizado con 40 pacientes, en el que se demuestra que el tratamiento con atorvastatina durante 3 semanas

antes de la cirugía, produce una disminución significativa de los niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 medidas en las primeras horas postquirúrgicas.

Se trata de un estudio a doble ciego en el que se randomizan a 40 pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea con atorvastatina (20 mg/día, grupo A, n=20) o placebo (grupo B, n=20) 3 semanas antes de la cirugía. Los niveles séricos postquirúrgicos de la IL-6 y de la IL-8 se incrementaron significativamente en los 2 grupos, pero el nivel pico observado tras 4 horas de la cirugía fue significativamente menor en el grupo de la atorvastatina. De la misma manera, la expresión CD11b en los neutrófilos fue significativamente menor en el grupo de las estatinas a las 4 y a las 24 horas postquirúrgicas. Además, la adhesión de neutrófilos endotelial fue significativamente menor en el grupo de estatinas comparado con el grupo control. La duración de la intervención, la pérdida hemática, la necesidad apoyo inotrópico, el tiempo de intubación, el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos o en el Hospital no fue diferente en ninguno de los dos grupos. La puntuación en el Score del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el primer y segundo día postquirúrgico fue similar en los dos grupos.

Se deduce como conclusión, que el pretratamiento con atorvastatina reduce significativamente la liberación de citocinas y la adhesión neutrofilar al endotelio venoso, en pacientes sometidos a CRC con CEC.

Los pacientes se reclutaron desde Mayo de 2003 hasta Septiembre de 2004. Se excluyeron aquellos pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedades inflamatorias o inmunomoduladoras, historia de infarto de miocardio de menos de 6 meses y mujeres en estado de gestación. Aquellos que cumplían los criterios de inclusión se randomizaron a tratamiento con atorvastatina (20 mg/d, grupo A, n=20) o placebo (grupo B, n=20) 3 semanas antes de la cirugía. Un reciente estudio indica que muchos de los efectos pleiotrópicos a corto plazo del tratamiento con atorvastatina ocurren a las 2 semanas, lo cual podría ser importante a la hora de valorar los beneficios precoces del tratamiento con estatinas (355). Los pacientes no habían tomado otro tipo de estatinas por lo menos durante 1 año. El estudio fue aprobado por el comité ético. De cada paciente se obtuvo un consentimiento informado.

El procedimiento quirúrgico y cuidados postoperatorios fueron los habituales.

Se tomaron muestras sanguíneas para medir niveles de interleuquinas del catéter en la arteria radial de la siguiente manera: inmediatamente antes de la inducción anestésica, al final de la intervención quirúrgica con circulación extracorpórea y a las 4, 24, 48 y 72 horas

postquirúrgicas. Se determinaron IL-6, IL-8, y TNF- $\alpha$ . Las muestras fueron inmediatamente centrifugadas a 4°C y almacenadas a -80°C antes de analizarlas.

Las características preoperatorias de los pacientes en ambos grupos fueron similares en cuanto a tratamientos previos, antecedentes patológicos, sintomatología, medicación previa, tiempo de circulación extracorpórea y de clampaje aórtico. El perfil lipídico en el grupo de las estatinas se benefició significativamente, con disminución de las cifras de colesterol total (colesterol total 5,4 mmol/L vs 6,2 mmol/L ) y aumento de las lipoproteínas de alta densidad (1,7 mmol/L vs 1,2 mmol/L).

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos para la frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión venosa central e índice cardíaco. La infusión media de vasodilatadores o dopamina durante ese periodo también fue el mismo en los dos grupos.

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la pérdida total sanguínea y la necesidad de transfusiones sanguíneas. Un paciente requirió de reintervención por sangrado. Ninguno murió en quirófano.

En cuanto al curso postoperatorio no hubo diferencias significativas en el tiempo de intubación, tasa de infecciones o estancia en UCI o estancia hospitalaria. 2 grupos en el grupo placebo tuvieron una ventilación prolongada.

No hubo diferencias significativas en el SIR score del día 1 y 2 en ninguno de los grupos.

Las diferencias a lo largo del tiempo en los 2 grupos fueron significativas para el TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 si se comparan a los valores basales normales. El pico de IL-6 se dio a las 4 horas de la cirugía, mostrando desde entonces una disminución continua durante las siguientes 72 horas postquirúrgicas. El grupo de atorvastatina demostró cifras menores de IL-6 en todas la mediciones, pero esta diferencia sólo fue significativa en la toma de las 4 horas (60 pg/ml vs 92 pg/ml). La IL-8 se comportó de manera similar a la IL-6, siendo significativamente mayor a las 4 horas de la cirugía en el grupo placebo que en el grupo de atorvastatina (49 pg/ml vs 68 pg/ml). El TNF- $\alpha$  se incrementó progresivamente en los 2 grupos, alcanzando el pico en los 2 grupos a las 4 horas, para disminuir progresivamente desde entonces hasta valores basales a las 72 horas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en ninguna de las mediciones (pico máximo 11 pg/ml vs 12 pg/ml).

No se pudo demostrar ninguna correlación entre los niveles plasmáticos de IL-6 o IL-8 y diferentes variables clínicas postoperatorias como la necesidad de vasopresores, tiempo de intubación, índices funcionales pulmonares, estancia en UCI y morbilidad postquirúrgica.

De la misma manera, la expresión CD11b en los neutrófilos fue significativamente menor en el grupo de las estatinas a las 4 y a las 24 horas postquirúrgicas. Además, la adhesión de neutrófilos endotelial fue significativamente menor en el grupo de estatinas comparado con el grupo control.

Por lo tanto, Máximo Chello y colaboradores presentan un estudio randomizado en el que se demuestra que el tratamiento con atorvastatina durante 3 semanas antes de la cirugía produce una disminución significativa de los niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 medidas en las primeras horas postquirúrgicas, así como una disminución de la expresión de CD11b neutrofilar con una consecuente reducción de la adherencia celular endotelial del injerto venoso. Estos efectos protectores de la atorvastatina fueron independientes de los bien conocidos efectos hipolipemiantes de las estatinas.

Se sabe que las citoquinas proinflamatorias juegan un papel importante en el daño pulmonar.

La IL-8 poseen un fuerte poder de atracción de los neutrófilos, favorece la adhesión de moléculas neutrófilas y estimula la degranulación neutrófila con liberación de enzimas proteolíticas .

La IL-6 es responsable de la coordinación de la fase aguda (402), que consiste en fiebre, taquicardia, leucocitosis, alteración de la permeabilidad vascular e incremento de las proteínas de fase aguda. Los niveles plasmáticos de IL-6 se han podido relacionar con la severidad de la respuesta inflamatoria tras la CEC (387). Por tanto, la IL-6 parece ser responsable de la morbilidad responsable de la respuesta inflamatoria asociada a la CEC. El efecto del tratamiento de las estatinas en los niveles de IL-6 es todavía un tema de debate, con algunos autores mostrándonos disminución (403) y otros demostrando poco (404) o ninguna modificación (363), quizás dependiendo de la población estudiada.

En este trabajo se encontraron niveles de IL-6 significativamente menores en el grupo tratado con estatinas en las muestras recogidas a las 4 horas de la cirugía.

El TNF- $\alpha$  es uno de los factores proinflamatorios más importantes para activar la síntesis de otras citoquinas e inducir la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (402). Sin embargo, en este estudio no se demostraron diferencias significativas entre los 2 grupos en la producción de esta citoquina.

Es muy posible que el tamaño de la muestra utilizada para este estudio no sea suficiente para valorar los resultados clínicos, como el tiempo de intubación, la estancia en UCI, y la morbilidad postquirúrgica pulmonar, ya que todos los pacientes eran de poco riesgo. La atorvastatina, como dijimos, posiblemente sea más beneficiosa en pacientes con mayor riesgo quirúrgico (mayores factores de riesgo cardiovascular) y a mayores dosis.

Brull DJ. y colaboradores (398) demuestran por primera vez que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia a una disminución de los niveles de IL-6 tras cirugía de revascularización miocárdica electiva.

Se trata de un estudio prospectivo con una cohorte de pacientes estudiados desde Octubre de 1999 a Septiembre de 2000. Se incluyeron pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria de forma electiva. Los pacientes intervenidos previamente de otros procedimientos cardiovasculares se excluyeron de este estudio. Todos los pacientes recibían tratamiento con 75 mg/día de aspirina, la cual se suspendió 10 días antes de la cirugía. Cualquier otra medicación se suspendió la misma mañana de la cirugía. El tratamiento con estatinas se administraba hasta la noche anterior de la cirugía de forma habitual. Ningún paciente tenía evidencia clínica de enfermedad inflamatoria activa (p.e. malignidad, infección intercurrente, fallo renal, enfermedad autoinmune) en el momento del reclutamiento, y ninguno estaba tomando medicación antiinflamatoria. Se realizó RMIDC vía esternotomía media por alguno de los 4 cirujanos del staff de Servicio de Cirugía Cardíaca, CEC con hipotermia mediante canulación de aurícula derecha y aorta ascendente. La protección miocárdica se realizó utilizando cardioplejia hemática anterógrada intermitente, y la anticoagulación con heparina, posteriormente revertida con protamina.

Se retiró una muestra de sangre antes de la cirugía y 6 horas después de la CEC, en la que se midieron las concentraciones en plasma de IL-6.

De 269 casos de cirugía de revascularización coronaria, 160 cumplían los criterios de inclusión, de éstos 155 eligieron participar. 107 pacientes (69%) estaban tomando estatinas. 70 pacientes de éstos (45,2%) tomaban simvastatina, 29 (18,7%) atorvastatina, 6 (3,9%) pravastatina, 1 (0,6%) cerivastatina, y 1 (0,6%) fluvastatina.

Las características clínicas de los dos grupos fueron similares. La edad media estuvo en torno a 64 años. Los 2 grupos presentaron la misma proporción de hombres y mujeres y de factores de riesgo cardiovascular. Aunque los niveles de colesterol total fueron similares en los 2 grupos (Grupo con estatinas 176 mg/dl vs 190 mg/dl), el perfil lipídico preoperatorio fue mejor en el grupo a tratamiento con estatinas, con menores cifras de LDL (97 mg/dl vs 118 mg/dl) y mayores de HDL (51 mg/dl vs 45 mg/dl).

El tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI y en el postquirúrgico global fue igual en los 2 grupos.

En cuanto a los niveles de IL-6, el grupo que tomaba estatinas tuvo menores niveles preoperatorios de IL-6; sin embargo, tras el análisis multivariado esta asociación se perdió. Los niveles de IL-6 aumentaron en los 2 grupos significativamente después de la cirugía; sin

embargo, la media fue significativamente menor en el grupo a tratamiento con estatinas (211 pg/ml vs 269 pg/ml). También los picos de IL-6 se correlacionaron con los niveles preoperatorios de HDL, la duración de la cirugía y de la CEC.

Liakopoulos OJ y colaboradores (399) en un reciente estudio con 36 pacientes, demostraron una disminución de la IL-6 y un aumento de la IL-10 significativos en un grupo tratado con estatinas previo a cirugía coronaria con CEC.

Un grupo de 36 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria con CEC, se dividieron en dos grupos (grupo a tratamiento con estatinas, n=18; grupo control, n=18). Se midieron las concentraciones plasmáticas de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) y la antiinflamatoria IL-10, antes y 1, 4, 10 y 24 horas después de la CEC. Los parámetros basales y durante la intervención no eran diferentes entre los 2 grupos. El grupo con estatinas tenía menores niveles de LDL comparado con el grupo control (73 vs 92 mg/dl). La liberación de IL-6 se atenuó en el grupo a tratamiento con estatinas a las 4h (2270 vs 5120 pg/ml) y a las 10 h (1295 vs 3116 pg/ml) comparado con el grupo control. La IL-10 aumentó en los 2 grupos tras la cirugía cardíaca, pero fue en el grupo de las estatinas a la 1h (66 vs 26 pg/ml). El TNF- $\alpha$  y la IL-8 no variaron con las estatinas.

En otro estudio realizado también por Máximo Chello et al. (400), randomizado, a doble ciego, se demuestra que el tratamiento con estatinas antes de la cirugía de revascularización con CEC, se asocia a una disminución de los marcadores de la inflamación, un aumento de la apoptosis de los neutrófilos y una disminución de la actividad funcional neutrofilar.

Chello M y colaboradores (400) realizaron un trabajo con 30 pacientes en el que randomizaron a cardiopatas que iban a ser sometidos a revascularización coronaria con CEC a 40 mg/día de simvastatina o placebo durante 3 semanas antes de la cirugía. Un grupo de 15 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria sin bomba se utilizó como controles. Se excluyeron los pacientes con diabetes, daño renal o hepático, fallo cardíaco congestivo, o historia de infarto de miocardio 6 meses antes.

Se obtuvieron muestras sanguíneas de la arteria radial para la detección de los niveles de citoquinas antes de la cirugía, al final de la cirugía, a las 4,24,48 y 72 horas postquirúrgicas. Se valoraron la apoptosis y los índices de activación en cultivos de neutrófilos.

En cuanto a los resultados, las características clínicas y quirúrgicas de los grupos fueron similares. Ningún paciente recibía tratamiento con AINES ni corticoides. El perfil lipídico prequirúrgico tras el inicio de la simvastatina mejoró, pasando de niveles de

colesterol total de  $6,2 \pm 1$  mmol/L a  $5,4 \pm 0,6$  mmol/L ( $p = 0,01$ ), HDL de  $1,3 \pm 0,4$  mmol/L a  $1,7 \pm 0,3$  mmol/L ( $p = 0,004$ ).

La simvastatina redujo significativamente los valores pico de interleuquinas IL-6 e IL-8 y del TNF- $\alpha$ . Es decir, las diferencias sólo fueron significativas a las 4 horas. La cinética de los valores de interleuquinas fue siempre el mismo en todos los grupos; aumento progresivo con el pico máximo a las 4 horas, y a partir de ahí, disminución progresiva hasta las 72 horas, sin llegar a alcanzar los valores mínimos basales; los valores más altos de la curva siempre los obtuvo el grupo que no estaba a tratamiento con simvastatina, después el grupo a tratamiento con estatinas y los niveles más bajos de interleuquinas el grupo de cirugía sin bomba. Por otra parte, la proporción de neutrófilos apoptóticos fue significativamente mayor entre los neutrófilos obtenidos del grupo pretratado con simvastatina ( $p < 0,05$  a las 8 y 24 horas) en comparación al grupo placebo. Los neutrófilos del grupo de las estatinas tuvieron una actividad funcional disminuida, como se demuestra por unos valores de CD11b medidos por citometría significativamente menores ( $p < 0,01$  a las 24 horas) y un porcentaje significativamente menor de células positivas para el tetrazolio nitroazul ( $p < 0,01$  a las 12 y 24 horas) comparados con el placebo.

La supervivencia prolongada de los neutrófilos en el periodo postquirúrgico puede producir un desbalance en la carga tisular de polimorfonucleares y una liberación incontrolada de metabolitos tóxicos, que repercuten en un mayor daño en los tejidos.

En el proceso de apoptosis de los neutrófilos, éstos pierden moléculas de adhesión de superficie y la capacidad de liberar su contenido granular (405), por lo que son rápidamente fagocitados por macrófagos y retirados del área de la inflamación con mínimos daños en el tejido. Una apoptosis retardada podría, por tanto, potencialmente alargar la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la cirugía cardíaca con CEC.

Varios estudios previos demostraron que el retraso de la apoptosis de los neutrófilos está íntimamente relacionado con el incremento de las concentraciones plasmáticas de IL-6 y de IL-8 (406,407).

Los neutrófilos activados son la mayor fuente de citoquinas proinflamatorias en el SRIS; la IL-6 y la IL-8 favorecen la supervivencia de los neutrófilos por medio de la inhibición de la apoptosis (408). De alguna forma, se puede especular que el incremento de la apoptosis de los neutrófilos vista en el grupo de la simvastatina podría deberse a 2 procesos: (1) una reducción significativa en la disponibilidad de los mediadores proinflamatorios, y (2) una disminución funcional de los neutrófilos.

Por último, Radaelli A et al. (401) realizaron un trabajo publicado en diciembre de 2007 en el que demuestran que la respuesta inflamatoria en pacientes revascularizados quirúrgicamente con CEC puede ser parcialmente atenuada mediante el tratamiento precoz con altas dosis de IECAS y estatinas.

Es un estudio en el que randomizan a 22 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con bomba con una combinación de IECAS/estatinas a dosis standard (ramiprilo 2,5 mg/ simvastatina 20 mg, o atorvastatina 10 mg) o a dosis altas (ramiprilo 10 mg o enalaprilo 20 mg/ simvastatina 80 mg o atorvastatina 40 mg). Se midieron los niveles plasmáticos de IL-6, TNF- $\alpha$ , E-selectina y factor de von Willebrand, antes, durante y después de la cirugía de revascularización miocárdica. La sangre fue extraída de la una arteria, sangre venosa y el seno coronario. Los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  se incrementaron tras la cirugía en los dos grupos, pero en el grupo en el que combinaban dosis altas de IECA y estatinas la elevación de estas interleuquinas fue significativamente menor que el grupo que utilizó dosis standard.

#### **4.3. CONCLUSIONES.**

En los 5 estudios publicados hasta la fecha (397-401) en los que se analiza el efecto del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre la RIS tras la CRC con CEC en humanos, se demuestra como las interleuquinas proinflamatorias, fundamentalmente, la IL-6, disminuyen de manera significativa en los grupos a tratamiento con estos medicamentos respecto a aquéllos que no los tomaban. En ninguno de los trabajos se pudo demostrar diferencias entre los grupos en el curso clínico postquirúrgico, probablemente, por ser todas las muestras insuficientes en número.

No hay ningún estudio publicado hasta la actualidad, en el que se valore ese mismo efecto de las estatinas sobre las interleuquinas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, englobando CRC y cualquier otro tipo de cirugía cardíaca con CEC.

## **5. EFECTOS DE LAS ESTATINAS PREQUIRÚRGICAS SOBRE LA TROPONINA EN CIRUGÍA CARDÍACA.**

A pesar de la moderna protección miocárdica intraoperatoria y de las mejoras de la técnica quirúrgica, durante las intervenciones de cirugía cardíaca, especialmente en la CRC, se produce casi siempre algún grado de isquemia. Sin embargo, sólo una minoría de pacientes (5-10%) experimentan, realmente, un infarto de miocardio postoperatorio.

El diagnóstico de infarto de miocardio después de la cirugía cardíaca es más difícil que en otros momentos, debido a las anomalías inespecíficas de la onda T y el segmento ST en el ECG, y a la elevación casi universal de los niveles de la creatina cinasa (CPK) en el postoperatorio. Para poder diagnosticarlo, es necesaria la interpretación cuidadosa de un conjunto de variables diagnósticas (síntomas, electrocardiograma, enzimas específicas miocárdicas y ecocardiograma).

Las cifras altas de CPK en el postoperatorio pueden proceder de múltiples fuentes, entre ellas músculos esqueléticos del tórax y las pantorrillas, además del miocardio.

La CPK-mb es específica del miocardio y es posible su liberación por isquemia durante la CEC, así como por las incisiones miocárdicas y aórticas durante la operación (p.e., aurícula derecha para la canulación de las cavas). Debido a la liberación casi universal de la CPK-mb, el diagnóstico de IM no se debe establecer a menos que la CPK-mb esté significativamente aumentada (p.e. > 30 Unidades/litro).

Troponinas cardíacas específicas: el complejo troponina está formado por 3 subunidades que regulan el proceso contráctil mediado por calcio en el músculo estriado. Se trata de la Troponina C que se une al calcio, Troponina I que se une a la actina e inhibe la interacción actina-miosina y Troponina T que se une a la tropomiosina uniéndose así el complejo troponina al filamento delgado. La experiencia sugiere que la Troponina I específica del corazón y la Troponina T están elevadas después de la operación en prácticamente todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC (409,410). Los pacientes con infarto de miocardio perioperatorio liberan mayores cantidades de troponina, de forma que la cifra sérica puede permanecer entre 10 y 20 veces por encima del límite superior del intervalo de

referencia, durante al menos, 4 o 5 días después de la operación. Incluso en los pacientes que no sufren un infarto de miocardio perioperatorio según los criterios diagnósticos convencionales, el aumento relativo de las proteínas como la troponina I cardíaca, por encima de los valores basales preoperatorios, es mayor que el de la CPK-mb, lo que sugiere que las mediciones de troponina pueden detectar pequeñas cantidades de daño tisular miocárdico, no detectadas por la CPK-mb.

Existen estudios que sugieren que diferentes niveles de troponina cardíaca medidos de 18 a 24 horas después de la cirugía están asociados a mayor proporción de muerte postquirúrgica y a una mayor estancia hospitalaria (411-417). Es más, las guías prácticas clínicas de la American Heart Association/American College of Cardiology de 2004, dicen que los biomarcadores cardíacos medidos las primeras 24 horas tras CRC pueden ayudar en predecir el pronóstico (418).

La mayoría de estos estudios y conclusiones están basados en poblaciones de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y pocos en pacientes de cirugía cardíaca abierta no coronarios, por lo tanto, todavía está por determinar si las cifras de troponinas tienen implicaciones pronósticas en cirugía cardíaca con CEC no coronaria. Precisamente, en un reciente trabajo de hace pocos meses del grupo de A. Selcuk (419), parecen haber demostrado como niveles de la Troponina I cardíaca postquirúrgica por encima de 13 ng/mL, medida 24 horas después de la cirugía cardíaca (coronaria y valvular), está independiente asociada a muerte postquirúrgica e infarto de miocardio, y mejora la capacidad de predecir la mortalidad operatoria en comparación con las escalas de riesgo quirúrgico.

Por otro lado, Vemes E. et al. (81) demostraron como los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca abierta con CEC con coronarias sanas tenían el mismo perfil de liberación de troponina I cardíaca que los pacientes sometidos a CRC en ausencia de infarto de miocardio (pico postquirúrgico a las 12 horas de  $6,35 \pm 6,5$  para la CRC y  $5,38 \pm 8,55$  ng/mL para la cirugía cardíaca abierta). Curiosamente, si hubo una correlación, en el grupo de cirugía cardíaca abierta, entre los niveles de Troponina I y el tiempo de isquemia (tiempo de clampaje aórtico) y el tiempo de CEC. Sin embargo, en el grupo de coronarios, los niveles de Troponina I sólo se correlacionaron con la aparición de infarto de miocardio. Este trabajo sugiere que la Troponina I puede ser un marcador de isquemia miocárdica después de cirugía cardíaca abierta no coronaria (420).

Sólo existen dos trabajos en la literatura, en los que intentan asociar una relación entre el uso preoperatorio de estatinas y los niveles plasmáticos de troponina.

Pascual DA y colaboradores (421) en un reciente estudio prospectivo no randomizado, demostraron que el tratamiento con estatinas preoperatorio disminuye las complicaciones en los primeros 30 días después de la cirugía coronaria y que ofrece protección adicional en pacientes con elevación de troponina > de 0,01 ng/ ml sin relación con marcadores inflamatorios.

Se incluyeron 141 pacientes prospectivamente desde febrero de 2002 hasta julio de 2003 pendientes de revascularización miocárdica, estratificándolos en 2 grupos según si estaban a tratamiento con estatinas o no (87 con estatinas y 54 sin ellas). Se recogieron muestras para lípidos, PCR, interleuquina-6 y troponina T. El criterio principal de valoración estaba compuesto por el infarto de miocardio y la muerte a los 30 días. Los pacientes a tratamiento prequirúrgico con estatinas presentaron menor incidencia de muerte (2,3% vs 13%), infarto de miocardio (5,7% vs 18,5%) y criterio principal de valoración (8% vs 22,2%). En el análisis multivariado, la troponina T preoperatoria > de 0,01 ng/ ml y el grupo sin estatinas predijeron un mayor riesgo de presentar el criterio principal de valoración. Las estatinas mostraron gran interacción con el estado de la troponina T y se beneficiaron aquellos pacientes que presentaban troponina T positiva. Entre los 19 pacientes con niveles de troponina T > de 0,01 ng/ ml, el criterio principal de valoración ocurrió en todos de los 6 pacientes del grupo sin estatinas, pero sólo en 1 de los 13 pacientes del grupo de las estatinas.

Estudios recientes han demostrado la correlación entre la inflamación y la presencia de fibrilación auricular y la elevación de los niveles plasmáticos de troponina I en el contexto de cirugía no cardíaca. En un reciente estudio de hace varios meses (422) el objetivo fue examinar la relación entre parámetros asociados a la inflamación y la elevación de troponina I y la fibrilación auricular en cirugía cardíaca.

Se estudiaron 156 pacientes sometidos a CRC de forma consecutiva y se les extrajo una única muestra de sangre para medir los niveles plasmáticos de troponina I. De igual forma, se midieron prospectivamente parámetros clínicos, quirúrgicos y postquirúrgicos, así como otros datos asociados a la inflamación (hipofosfatemia, tratamiento con estatinas previo, fiebre postquirúrgica inmediata y ventilación mecánica prolongada). En cuanto a los resultados, los niveles medios de troponina I fueron de 14,4 +/- 12,4 ng/mL. En las dos muertes intrahospitalarias que hubo (1,2%) la concentración de troponina I fue menor a 12 ng/mL. Los

niveles de troponina I fueron significativamente mayores en aquellos pacientes que no estaban a tratamiento previo con estatinas (21,6 +/- 4,1 ng/mL vs. 13,3 +/- 0,9 ng/mL,  $p=0,05$ ), en los pacientes que necesitaron cardioversión intraoperatoria (16,7 +/- 2,2 ng/mL vs. 12,2 +/- 0,9 ng/mL,  $p=0,07$ ), en pacientes con hipofosfatemia postquirúrgica (16,9 +/- 10 ng/mL vs. 11,1 +/- 13,7,  $p=0,04$ ), fiebre postquirúrgica (18,6 +/- 3 ng/mL vs. 13,7 +/- 1 ng/mL,  $p=0,07$ ) y complicaciones respiratorias postquirúrgicas (23,9 +/- 4,3 ng/mL vs. 13,5 +/- 1 ng/mL,  $p=0,04$ ). El estudio de regresión logística reveló como predictores independientes de la elevación de troponina I, a los siguientes parámetros: tratamiento preoperatorio sin estatinas, hipofosfatemia, fiebre postquirúrgica y las complicaciones respiratorias postquirúrgicas. De los 156 pacientes, 50 (32,1%) tuvieron fibrilación auricular postquirúrgica. El primer episodio de fibrilación auricular ocurrió entre el primer y el sexto día postquirúrgico (media de 2 días). La duración media de la FA fue de 21,8 +/- 8,1 horas. La FA postquirúrgica estuvo significativamente asociada a la edad > de 75 años (50% vs. 29,4%,  $p=0,01$ ), hipertensión (37% vs. 18%,  $p=0,02$ ), tratamiento previo con antagonistas del calcio (44% vs. 26%,  $p=0,02$ ), tratamiento con furosemida (58% vs. 30%,  $p=0,05$ ), diámetro de aurícula izquierda prequirúrgico > de 40 mm (56% vs. 29%,  $p=0,01$ ). Postquirúrgicamente, la FA se relacionó de manera significativa con la insuficiencia renal (70% vs. 29%,  $p=0,01$ ), las complicaciones respiratorias (61% vs. 29%,  $p=0,02$ ), la estancia hospitalaria prolongada (OR 1,1; CI 1-1,3;  $p<0,05$ ). No se encontró asociación entre los niveles de troponina I y la FA. Un análisis multivariado demostró que sólo fueron predictores independientes de FA, el agrandamiento de la aurícula izquierda y la estancia hospitalaria prolongada.

A modo de conclusión, podríamos decir que existe una correlación significativa entre los parámetros asociados a la inflamación y la elevación de los niveles plasmáticos de troponina I después de la cirugía cardíaca. No existe correlación entre estos parámetros y la FA postquirúrgica, y no existe correlación entre los niveles plasmáticos de troponina I postquirúrgicos y la aparición de FA postquirúrgica. Deducimos de este estudio, que el tratamiento con estatinas prequirúrgico podría ser beneficioso en reducir la respuesta inflamatoria postquirúrgica y la elevación de la troponina I.

**OBJETIVOS**

1. Demostrar que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia a una disminución de las interleucinas proinflamatorias (fundamentalmente la IL-6) tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, independientemente de si se trata de cirugía de revascularización coronaria o de cirugía no coronaria.
2. Demostrar que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia a una disminución de los niveles postquirúrgicos de CPK mb y Troponina I tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, sugiriendo un menor daño miocárdico.
3. Analizar las variables clínicas y de laboratorio tras la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, intentando hallar diferencias en los resultados dependiendo del tratamiento preoperatorio con o sin estatinas.
4. Analizar la morbi-mortalidad postquirúrgica en función del uso prequirúrgico de estatinas.
5. Postular en base a éste y otros estudios la justificación del uso de estatinas en todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. PROTOCOLO DE ESTUDIO.**

Realizamos un estudio prospectivo con una cohorte de pacientes incluidos desde Noviembre de 2005 a Abril de 2006 en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña, España. La cohorte a estudio comprendía, de forma consecutiva, 138 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. En nuestro estudio incluimos todos los pacientes sometidos a cirugía coronaria (cirugía coronaria aislada o cirugía coronaria + cirugía valvular) y cirugía no coronaria (cirugía valvular aislada) en ese período de tiempo, con excepción de los casos reseñados más adelante.

De un total de 138 pacientes incluidos en el estudio, diferenciamos dos grupos de enfermos en función de si, previamente a la cirugía, fueron tratados con estatinas (grupo A: 72 pacientes ) o no recibían este tratamiento (grupo B: 66 pacientes). Todos los pacientes del grupo A tomaban estatinas previamente a la cirugía por prescripción médica, según la guías clínicas terapéuticas de la hipercolesterolemia (423).

Todos los pacientes que recibieron estatinas, lo hicieron un mínimo de 3 semanas antes de la cirugía. La estatina se administró de la forma habitual, incluida la noche antes de la cirugía, y se reanudó la primera noche tras la intervención, continuando con la misma pauta durante todo el ingreso hospitalario. En ambos grupos los antiagregantes se suprimieron 10 días antes de la cirugía. El resto de medicación se retiró la misma mañana de la intervención.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que se les había realizado cualquier tipo de transplante, los que estaban a tratamiento corticoideo o inmunosupresor, aquéllos con infecciones como endocarditis, tumores activos todavía no curados, enfermedades autoinmunes e insuficiencia renal aguda; tampoco se incluyeron los pacientes que se operaron como emergencias, considerando ésta, aquella cirugía realizada antes del siguiente día de trabajo.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético local. Obtuvimos el consentimiento informado de cada uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

## 2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

### 2.1. TÉCNICA ANESTÉSICA Y MONITORIZACIÓN.

Los pacientes con patología coronaria fueron premedicados con 1 mg de morfina/10 Kg de peso (Morfina 1%® Serra Palies S.A.), 5 mg de diazepam, (Valium® Almirall); 1 mg de escopolamina (Escopolamina Braun®, Braun, España) administrados por vía intramuscular y 5 mg de nitroglicerina transdérmica en forma de parches (Minitran 5®, 3M, España) una hora antes de la inducción de la anestesia.

Los pacientes con patología valvular fueron premedicados con 100 µg/Kg de morfina (Morfina 1%® Serra Palies S.A., España); 5 mg de diazepam, (Valium®, Almirall, España), 1 mg de escopolamina (Escopolamina Braun®, Braun, España), por vía intramuscular.

Los sujetos fueron monitorizados en quirófano mediante electrocardiografía de 5 derivaciones, pulsioximetría y medida no invasiva de la presión arterial mediante esfigmomanometría. Se canuló una vena periférica con un cateter nº 16 (Abocath-T venisystems®, Abott, Ireland) y la arteria radial con un catéter nº 18 (Arrow Internacional Radial Artery catheterization set ®, Arrow, USA).

Posteriormente se procedió a la inducción anestésica con 1 mg de midazolam (Dormicum®, Roche Farma, España), 0.7 µg/kg/min de remifentanilo (Ultiva ®, Glaxo-Hithkline, España); un bolo de 0.1 mg/kg de bromuro de vecuronio (Norcurón®, Organon, España), y sevofluorane inhalado al 2% con oxígeno (Sevorane®, Abbot, España). Seguidamente se procedió a la intubación orotraqueal manteniendo parámetros de ventilación estándar con un volumen corriente de 8-10 ml/kg, tiempo inspiratorio del 33%, frecuencia de 10-12 ciclos/minuto para un CO<sub>2</sub> espiratorio de 32-38 mmHg. La anestesia se mantuvo con sevofluorane en una FIO<sub>2</sub> de 40-60% y una perfusión intermitente de remifentanilo de 0.2-0.6 µg/kg/min.

Después de la inducción anestésica, en los casos en los que nos interesaba medir la presión pulmonar, la presión en cuña y gasto cardíaco, se insertó un cateter de Swan-Ganz revestido de heparina (Opti-Q, Abbott-Critical Care System® , Abbott Laboratories, IL, USA) a través de la vena yugular interna derecha dotado de un dispositivo para medida de presiones, gasto cardiaco continuo mediante termodilución desde resistencia eléctrica y saturación venosa mixta mediante espectrofotometría. El catéter fue conectado a un

monitor de gasto cardiaco continuo y saturación venosa mixta (Q2 CCO/SvO<sub>2</sub> Computer®, Abbott Laboratories, IL, USA).

Durante la intervención se monitorizó la presión arterial sistémica, pulmonar y venosa central, pulsioximetría, electrocardiograma de 5 derivaciones, temperatura esofágica y uretral y parámetros ventilatorios, todos ellos a través de un dispositivo estándar de anestesia (Datex-Ohmeda Aestiva 3000®; AS/3 monitor®, Datex-Ohmeda Intrumentarium Corp., Helsinki, Finland).

## **2.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA.**

### **2.2.1. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

Todos los pacientes fueron intervenidos del modo habitual utilizando circulación extracorpórea con derivación cardiopulmonar, hipotermia ligera entre 32° y 33° C y paro electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de solución cardiopléjica.

Se utilizó una máquina de circulación extracorpórea (Stöckert SIII®, Germany) dotada de bomba centrífuga (Stöckert SCP Revolution®, Germany) a la que se acopló un intercambiador de calor (Stöckert SIII®, Germany). Previo a la conexión a circulación extracorpórea se procedió a heparinizar a los pacientes con 3 mg/kg de heparina sódica (Heparina Rovi®, S.A., España) manteniendo durante todo el procedimiento un tiempo de coagulación activado superior a 300 segundos (Hemotec ACT III®, Inc Medtronic, USA) añadiendo, en los casos necesarios, dosis complementarias de heparina. Se administraron 2 millones de unidades de aprotinina en el cebado (Trasylol®, Bayer, Germany) y/o una dosis por vía venosa de 16 mg de ácido épsilon-aminocaproico (Caproamín® Fides, España) según las preferencias del cirujano. Finalizada la circulación extracorpórea se procedió a la revertir completamente la heparina circulante con protamina (Protamina Rovi®, Rovi S.A., España).

Se utilizó un oxigenador de membrana (Dideco Avant 903 D®, Italia) cebando el circuito a base de 1000 ml de solución cristaloide de ringer lactato (Ringer Lactato Braun®, Braun, España), 0,5 mg/Kg de manitol, (Manitol Braun 20%®, Braun, España), 100 ml de bicarbonato de sodio 1 molar (Venofusin®, Fresenius Kabi, España) y 0,5 mg/kg de heparina sódica (Heparina Rovi®, Rovi S.A., España). Durante el procedimiento se mantuvo una presión parcial de oxígeno en sangre arterial entre 200 y 300 mmHg, iniciando la circulación extracorpórea con una FIO<sub>2</sub> de 100% que se fue disminuyendo a medida que se enfriaba el paciente.

### **2.2.2. PROTECCIÓN MIOCÁRDICA.**

En todos los pacientes se procedió a paro electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de 400-600 ml de solución cardiopléjica hipercalémica a 3°C preparada por la perfusionista y compuesta por:

47 mEq de Cl K, 25 mg de bicarbonato de Na, 18,5 ml de lidocaína al 2% y 5 mg de nitroglicerina (Solinitrina®, Berenguer Infale, Germany) diluidos en sangre del paciente a 33° C en una relación 4/1.

Las dosis sucesivas de solución cardiopléjica se administraron cada 20 minutos a 3° C y estuvo compuesta por: 37 mEq de Cl K, 18,5 ml de lidocaína al 2%, 5 mg de nitroglicerina (Solinitrina®, Berenguer Infale, Germany).

Se administró una dosis única de solución cardiopléjica (Cardioleja Braun®, Braun, España) caliente a 37 °C inmediatamente antes de la reperfusión compuesta por: trometamina: 856,2mg/100ml, citrato 2H<sup>2</sup>O: 619,63 mg/100ml, ácido cítrico: 77,3 mg/100ml, fosfato monosódico 2H<sub>2</sub>O: 59,13 mg/100ml, glucosa anhidra: 3687 mg/100ml, Cl K 234 mg/100ml, aspartato monosódico: 1027 mg/100ml, glutamato monosódico: 1119 mg/100ml, Na: 62 mmo/100ml, cloruros: 3,4 mmo/100ml, K: 3,14 mmo/100ml, fosfatos: 0,37 mmo/100ml, Ph aproximado: 8,3, osmolaridad: 672 mosmol/litro.

Asimismo, durante la inducción del paro electromecánico del corazón, se administró suero fisiológico a 4° C en el saco pericárdico. La administración de la solución de cardioleja se realizó por vía anterógrada (por raíz aórtica o directamente por los orificios coronarios) o retrógrada (por el seno coronario) según las necesidades de la cirugía en concreto.

### **2.2.3. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.**

El abordaje se realizó a través de esternotomía media convencional. En los pacientes con cardiopatía isquémica se procedió a la revascularización completa para lo que se extrajo simultáneamente la vena safena interna y/o la arteria radial izquierda y la arteria mamaria izquierda (esta última para revascularizar el territorio de la arteria coronaria interventricular anterior).

Se canuló la aorta ascendente y la aurícula derecha del modo habitual. Se utilizaron dos cánulas en la aurícula derecha para las intervenciones de patología mitral y tricuspídea, para aislar por completo la aurícula derecha, así como una sola cánula cavo-atrial en los pacientes coronarios y aórticos.

### 2.3. CUIDADOS CRÍTICOS POSTOPERATORIOS.

Finalizada la intervención quirúrgica los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Reanimación donde permanecieron, sedados con 0,5 ml/h propofol (Lipuro®, Braun, España), morfina, (morfina 1%®, Serra Palies S.A., España) y midazolam, (Dormicum®, Roche-Farma, España) administrados según necesidad. Los pacientes permanecieron intubados y conectados a un respirador mecánico (Servo Screen 390® Siemens, Germany) en modo SIMV sincronizado entre 6-10 ml/kg a una frecuencia respiratoria de 12 R/min, PEEP entre 5-7cm de H<sub>2</sub>O con un trigger entre -1 y 1 cm de H<sub>2</sub>O y con una FIO<sub>2</sub> ajustada según la gasometría arterial. El tiempo mínimo de ventilación mecánica fue de 6 horas, a partir de las cuales, todos los sujetos en los que las condiciones de estabilidad hemodinámica, ventilación, oxigenación y temperatura lo permitieron, fueron extubados. Se mantuvo la monitorización hemodinámica durante, al menos, las primeras 12 horas iniciales del postoperatorio. Inmediatamente después del ingreso en Reanimación, de la forma habitual, se procedió a extraer analítica completa incluidos marcadores de daño miocárdico, electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones, radiografía de tórax y gasometría arterial.

### 3. RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE MUESTRAS DE SANGRE.

Se recogieron muestras venosas para medir los niveles de TNF, IL-6, IL-8, receptor de la IL-2 (IL-2R), CH50, C3, C4 y proteína C reactiva, en suero como se muestra: antes de la inducción anestésica; al final de la intervención con circulación extracorpórea; a las 6 y 24 horas después de la intervención; varios días después de la intervención en planta, en una situación estable del paciente, antes del alta hospitalaria. También se midieron los niveles de CPK, CPK mb, troponina I, urea, creatinina y hematocrito, justamente después de la cirugía y a las 6 y 24 horas.

Biomarcadores de necrosis miocárdica: los niveles de CPK mb masa se midieron por enzimoimmunoensayo comercialmente disponible (sistema Dimension® de Laboratorios Behring Inc., con el módulo de inmunoensayo heterogéneo); el límite inferior detectable son cifras por debajo de 0,5 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ ); el umbral a partir del cual se considera diagnóstico de daño miocardio en nuestro centro es de 4 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ ). Los niveles de Troponina I cardíaca se midieron por inmunoensayo colorimétrico comercialmente disponible (sistema Dimension® de Laboratorios Behring Inc., con el módulo de inmunoensayo heterogéneo); el límite inferior detectable son cifras por debajo de 0,04 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ ) y el umbral a partir del cual se considera diagnóstico de infarto de miocardio en nuestro centro es de 1,5 ng/mL ( $\mu\text{g/L}$ ).

Interleuquinas: las muestras fueron recogidas por venopunción, en tubos con etilendiaminotetraacético (EDTA) e inmediatamente centrifugadas a 4°C y almacenadas a -20°C antes del análisis. El TNF- $\alpha$  y las IL-6, IL-8, IL-2R se midieron por el sistema IMMULITE® (DPC®) que es un análisis enzimoimmunométrico por quimioluminiscencia en fase sólida, para su uso con el analizador automático IMMULITE® (DPC®) y diseñado para la medida cuantitativa de estas interleuquinas.

También se recogieron analíticas antes de la cirugía y antes del alta hospitalaria con los niveles de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, urea, creatinina, bilirrubina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, hematocrito, VSG, hierro, transferrina, ferritina y TSH.

#### 4. RECOGIDA DE PARÁMETROS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTOPERATORIA.

Antes de la intervención se recogieron los siguientes parámetros clínicos de cada paciente: superficie corporal, medicación, tipo y dosis de estatinas, el riesgo prequirúrgico de los pacientes utilizando el Standard euroSCORE y Logistic euroSCORE (Tabla 2) (424,425), presencia y tipo de clínica (disnea según la NYHA, angina estable o inestable, otros), presencia y tipo de fibrilación auricular, antecedentes patológicos como diabetes, hipertensión, dislipemia, insuficiencia renal preoperatorio (cifras de creatinina > 2,5 mg/dl) y tabaquismo activo hasta el ingreso.

El EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) es hoy en día una de las mejores tablas de valoración de riesgo quirúrgico validado en los diferentes países de Europa y recientemente en Estados Unidos (424,425). A partir de factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios, se desarrolló un estudio europeo multicéntrico, con una recogida de datos entre los meses de septiembre y noviembre de 1995, que incluyó un total de 19.030 pacientes válidos, de los cuales España aportó el 10% de los casos. Se estudiaron 97 factores de riesgo, y de ellos se identificaron aquellos que se asociaban significativamente con una mayor mortalidad operatoria tras realizar un análisis estadístico de regresión logística. Con esta información se construyó un modelo de riesgo para poder predecir la mortalidad operatoria. La estimación del riesgo se puede realizar por el método aditivo, de cálculo fácil, incluso a pie de cama, aunque con el inconveniente de infraestimar el riesgo en pacientes en los que coexisten varios factores de riesgo. En estos casos, aunque de cálculo más complejo, el método logístico, basado en el modelo de regresión, ofrece una predicción más ajustada a cada paciente en concreto. Hoy en día, es el modelo a elegir en nuestro país por varias razones: en su elaboración España aportó más del 10% de los casos, se ha validado a nivel europeo y americano, es sencillo de usar y de incorporar, está siendo usado de forma sistemática por un gran número de grupos europeos lo que hace que se puedan realizar comparaciones sobre la epidemiología de los pacientes intervenidos (424,425).

También se recogieron datos quirúrgicos como: el modo de cirugía (programada desde el Servicio de Cirugía Cardíaca, intervenida desde la Planta de Cardiología o intervenida desde la Unidad de Coronarias o Intermedios); el tipo de cirugía, es decir, si el paciente es coronario (coronario aislado o coronario + otra intervención valvular) o no coronario (intervenciones únicamente sobre válvulas, válvula aórtica y/o mitral y/o tricuspídea y/o pulmonar); el nº de injertos en el caso de ser coronarios; el tipo de antifibrinolítico (ácido

aminocaproico y/o aprotinina); tiempo de circulación extracorpórea (CEC); tiempo de clampaje (o isquemia); el uso o no de balón de contrapulsación durante o después de la cirugía; y la necesidad de utilizar un choque eléctrico de 20 o 30J para poder revertir las arritmias ventriculares, generalmente fibrilación ventricular, antes de salir de bomba tras la intervención quirúrgica.

Para poder valorar la evolución clínica postquirúrgica se recogieron los siguientes parámetros clínicos postoperatorios de los pacientes incluidos en el estudio: cantidad de sangrado a las 3 y a las 24 horas; número de transfusiones requeridas en las primeras 48 horas postquirúrgicas y durante la intervención; necesidad o no de reoperación por sangrado excesivo; tiempo de ventilación mecánica; temperatura media las primeras 12 horas postquirúrgicas; insuficiencia renal aguda oligúrica con cifras de creatinina  $> 2$  mg/dl en Reanimación y la necesidad de la utilización de técnicas de depuración extrarrenales (hemofiltro); presencia de episodios de fibrilación auricular (definida ésta como un episodio de FA de más de 5 minutos de duración, registrada por electrocardiograma o monitorización telemétrica continua) durante el ingreso y al alta hospitalaria; aparición de bajo gasto durante su estancia en la Unidad de Reanimación, definido por un índice cardíaco  $<$  de 2,5 l/min/m<sup>2</sup> y caracterizado por hipotensión arterial (presión arterial media  $<$  a 65 mmHg), congestión pulmonar (presión de aurícula izquierda  $>$  a 18 mmHg), oliguria (diuresis  $<$  a 1 ml/Kg/h), acidosis metabólica y necesidad del uso de inotrópicos; presencia y tipo de infecciones (infección respiratoria o neumonía, mediastinitis, infección urinaria o endocarditis sobre prótesis); presencia de accidentes isquémicos cerebrovasculares (ACV); estancia media en días en la Unidad de Reanimación y del postquirúrgico total ( desde la intervención hasta el día del alta hospitalaria).

**Tabla 2. EuroSCORE**

<i>Factores relacionados con el paciente</i>		<b>Score</b>
<b>Edad</b>	(cada 5 años o fracción a partir de 60 años)	<b>1</b>
<b>Sexo</b>	Mujer	<b>1</b>
<b>EPOC</b>	Tratamiento crónico del uso de broncodilatadores y corticoides	<b>1</b>
<b>Arteriopatía cardíaca</b>	<b>no</b> Uno o más de uno de lo siguiente: claudicación, oclusión o estenosis > 50% carotidea, previsión de intervención o cirugía anterior de la aorta abdominal, arterias de MMII o carótidas.	<b>2</b>
<b>Disfunción neurológica</b>	Afectación severa de la deambulación o la actividad cotidiana.	<b>2</b>
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	Que haya requerido abrir el pericardio	<b>3</b>
<b>Creatinina sérica</b>	>200m micromol/L preoperatoria	<b>2</b>
<b>Endocarditis activa</b>	El paciente todavía bajo tratamiento antibiótico en el momento de la cirugía.	<b>3</b>
<b>Estado preoperatorio</b>	<b>crítico</b> Uno o más de lo siguiente: fibrilación o taquicardia ventricular o muerte súbita abortada, masaje cardíaco preoperatorio, ventilación mecánica antes de la intervención, apoyo inotrópico preoperatorio, balón de contrapulsación intraaórtico, or insuficiencia renal aguda preoperatoria (anuria u oliguria<10 ml/hora).	<b>3</b>
<i>Factores relacionados con el corazón</i>		
<b>Angina inestable</b>	Angina de reposo que requiere nitratos iv hasta la llegada a quirófano.	<b>2</b>
<b>Disfunción ventricular</b>	FE 30-50% o disfunción moderada	<b>1</b>
	FE <30 o severa	<b>3</b>
<b>Infarto de miocardio reciente</b>	(<90 días)	<b>2</b>
<b>Hipertensión pulmonar</b>	Presión sistólica >60 mmHg	<b>2</b>
<i>Factores relacionados con la operación</i>		
<b>Emergencia</b>	Cirugía realizada antes del próximo día de trabajo	<b>2</b>
<b>Cirugía distinta a la coronaria aislada</b>		<b>2</b>
<b>Cirugía de aorta torácica</b>	Por afectación de la aorta ascendente, arco o descendente.	<b>3</b>
<b>Rotura postinfarto</b>	<b>septal</b>	<b>4</b>

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos cualitativos se expresan en forma de número absoluto (porcentaje). Los datos cuantitativos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, añadiéndose o sustituyéndose por mediana (rango intercuartil) cuando la distribución de los valores de esa variable está marcadamente alejada de la distribución normal, aspecto éste último valorado mediante las pruebas de Kolmogoroff-Smirnoff y Shapiro-Wilks.

Se realizaron análisis univariados, comparando las diferentes variables recogidas entre los grupos definidos según recibieran o no estatinas pre-cirugía. Para la comparación de datos cuantitativos se utilizó el test de la t-Student (paramétrico) o la U de Mann-Whitney (no paramétrico) según lo apropiado al caso. La comparación de los datos cualitativos se realizó mediante el test de la  $\chi^2$  (Chi-cuadrado), aplicando la corrección de Yates para obtener resultados más conservadores.

Para establecer el papel como posible predictor independiente de las estatinas pre-cirugía sobre los valores de IL-6 post-quirúrgicos se realizó un análisis multivariado de regresión lineal múltiple incluyendo como variable dependiente los valores medios de IL-6 post-quirúrgicos. Para no forzar en exceso el modelo se decidió incluir, como máximo, una variable independiente por cada 10 pacientes. Como variables independientes se incluyeron la toma de estatinas pre-cirugía (variable sobre la que gira todo el análisis) y aquellas cuya posible asociación con los valores de IL-6 y/o con la ingesta o no de estatinas pre-cirugía (por tanto, aquellas que podrían ser factores de confusión en la relación entre ambas variables) se estableció en base a la evidencia científica previa, el sentido común de los investigadores y la significación estadística obtenida en el análisis univariado. Para evitar fenómenos de colinealidad se determinó el grado de tolerancia de cada variable independiente con todas las demás de su tipo (cualitativas o cuantitativas); si dos variables presentaban una tolerancia  $<0.01$ , sólo se incluyó una de ellas en el modelo multivariado, en base al sentido clínico analizando la justificación teórica de cada una de las variables implicadas y la calidad con que fueron medidas. Para estudiar los fenómenos de interacción (modificadores del efecto) se incluyeron como variables de interacción todas las posibles variables de confusión; sólo aquellas estadísticamente significativas permanecieron en el modelo.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Se consideraron estadísticamente significativos aquellos valores de  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS**

## **1. RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON O SIN ESTATINAS.**

A continuación realizaremos una exposición comparativa de los grupos A y B en relación a las diferentes variables recogidas que describirán las características basales de los pacientes, la evolución analítica y el curso clínico postquirúrgico.

### **1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.**

#### **1.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES.**

En nuestro estudio participaron 138 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales, 72 estaban a tratamiento con estatinas (grupo A) y otros 62 pacientes no recibían ningún tratamiento para tratar la dislipemia (grupo B).

En la tabla 3 se muestran las características clínicas basales de los dos grupos de pacientes a tratamiento con o sin estatinas. Los 2 grupos son similares en cuanto al conjunto de características clínicas. Las distribuciones de edad, sexo y superficie corporal fueron prácticamente iguales en ambos grupos, con un mayor porcentaje de varones participando en el estudio (73,6% en los que recibían estatinas y 72,7% en los que no tomaban estatinas). La distribución en los 2 grupos de los diferentes grados de la clase funcional de la NYHA no tuvo diferencias significativas, siendo la clase funcional I la más frecuentemente encontrada (25,4% en el grupo de estatinas y 23,9% en el grupo sin estatinas). También, de entre los pacientes con síntomas de angor pectoris, presentaron similares porcentajes de angina estable e inestable. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en las escalas de riesgo prequirúrgico del Standard EuroSCORE y el Logistic EuroSCORE. Los grupos también fueron comparables en cuanto a factores de riesgo como tabaquismo al ingreso, hipertensión e insuficiencia renal crónica. Las únicas diferencias significativas encontradas fueron el mayor número de fibrilación auricular global (fibrilación auricular crónica y paroxística) encontrado en el grupo que no recibía estatinas (28,8% vs 13,9%,  $p = 0,03$ ) y el mayor porcentaje de diabéticos en el grupo a tratamiento con estatinas (37,5% vs 15,2%,  $p = 0,003$ ).

**Tabla 3. Características basales de los pacientes**Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

Variable	Tratamiento con estatinas n=72	Tratamiento sin estatinas n=66	Valor de p
Edad, años	67 $\pm$ 11	67 $\pm$ 10	0,83
Sexo			0,9
Hombres	53 (73,6%)	48 (72,7%)	
Mujeres	19 (26,4%)	18 (27,3%)	
Superficie corporal	1,81 $\pm$ 0,18	1,79 $\pm$ 0,17	0,64
Clase funcional NYHA, n (%)			0,92
I	35 (25,4%)	33 (23,9%)	
II	22 (15,9%)	17 (12,3%)	
III	12 (8,7%)	13 (9,4%)	
IV	3 (2,2%)	3 (2,2%)	
Angina			0,59
Estable	13 (18%)	11 (16,6%)	
Inestable	16 (22,2%)	10 (15,1%)	
Standard euroSCORE	5,31 $\pm$ 3,08	5,81 $\pm$ 2,65	0,32
Logistic euroSCORE	6,45 $\pm$ 7,64	6,54 $\pm$ 5,63	0,93
Fibrilación auricular	10 (13,9%)	19 (28,8%)	0,03 (*)
Crónica	8 (11,1%)	15 (22,7%)	0,06
Paroxística	2 (2,7%)	4 (6%)	0,34
Fumadores al ingreso	4 (5,6%)	8 (12,3%)	0,16
Diabetes	27 (37,5%)	10 (15,2%)	0,003 (*)
Hipertensión	52 (72,2%)	41 (62,1%)	0,2
Insuficiencia renal crónica	4 (5,6%)	4 (6,1%)	0,89

(\*) significación estadística p &lt; 0,05

**1.1.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREOPERATORIO.**

En la Tabla 4 se muestra la proporción de pacientes que estaban a tratamiento con diferentes fármacos, en los dos grupos a estudio (aquéllos a tratamiento con estatinas [grupo A] y sin estatinas [grupo B]).

El grupo A presenta respecto al grupo B, una mayor proporción de pacientes, previamente a la cirugía, a tratamiento con los nitratos (43,1% vs 18,2%), antiagregantes (41,7% vs 22,7%), protectores gástricos (47,2% vs 27,3%), antidiabéticos orales (23,6% vs 9,1%) y benzodiacepinas (36,1% vs 19,7%).

El uso del resto de medicación administrada fue igual en ambos grupos.

**Tabla 4. Uso prequirúrgico de fármacos.**

	Tratamiento con estatinas (n=72)	Tratamiento sin estatinas (n=66)	Valor de p
Inhibidores de la enzima Convertidora de angiotensina (IECA), %	33,3	27,3	0,44
Antagonistas receptores de angiotensina (ARA-II), %	18,1	12,1	0,33
Antagonistas del calcio, %	20,8	15,2	0,38
Digoxina, %	12,5	15,2	0,65
Amiodarona, %	6,9	4,5	0,54
Beta-bloqueante, %	34,7	25,8	0,25
Diurético, %	47,2	50	0,74
Nitratos, %	43,1	18,2	0,002 (*)
Protector gástrico, %	47,2	27,3	0,016 (*)
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), %	1,4	1,5	0,95
Antidiabéticos orales, %	23,6	9,1	0,022 (*)
Anticoagulantes orales, %	6,9	13,6	0,19
Antiagregantes, %	41,7	22,7	0,018(*)
Broncodilatadores inhalados, %	13,9	9,1	0,37
Corticoides inhalados, %	12,5	4,5	0,09
Antipsicóticos, %	1,4	0	0,33
Antidepresivos, %	5,6	0	0,052
Benzodiacepinas, %	36,1	19,7	0,032(*)

### **1.1.3. TIPO Y DOSIS DE ESTATINAS EN EL GRUPO TRATADO CON ESTATINAS.**

El tipo de estatina más utilizado fue la atorvastatina (63,9%), seguido de la simvastatina (22,2%), pravastatina (12,5%) y lovastatina (1,4%).

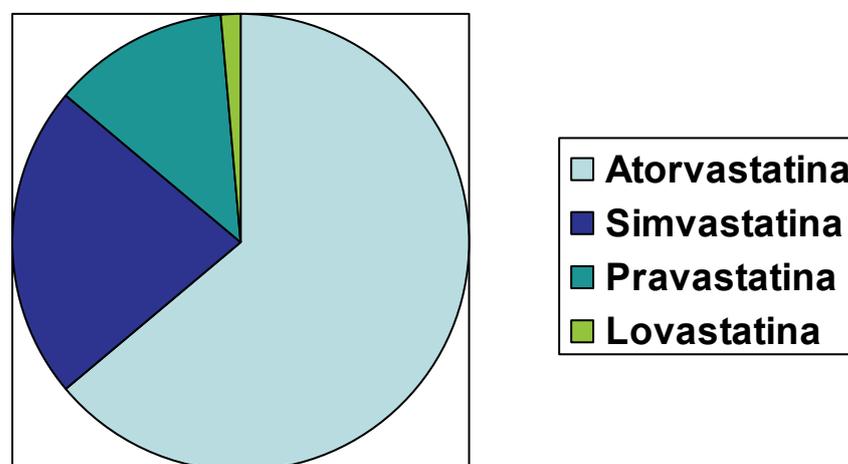
La dosis más utilizada de atorvastatina, simvastatina y lovastatina fue de 20 mg y la de pravastatina 40 mg (Tabla 5).

Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios atribuibles a la toma de estatinas.

Tabla 5. Tipo y dosis de estatina en el grupo tratado con estatinas

Tipo y dosis de estatina	Nº pacientes (%)
<b>Atorvastatina</b>	46 (63,9)
10 mg	4 (5,6)
20 mg	32 (44,9)
40 mg	8 (11,1)
80 mg	2 (2,8)
<b>Simvastatina</b>	16 (22,2)
10 mg	1 (1,4)
20 mg	10 (13,9)
40 mg	5 (6,9)
<b>Pravastatina</b>	9 (12,5)
20 mg	3 (4,2)
40 mg	5 (6,9)
80 mg	1 (1,4)
<b>Lovastatina</b>	1 (1,4)
20 mg	1 (1,4)

Figura 3. Clase de estatina



#### 1.1.4. TIPOS DE CIRUGÍA.

En la Tabla 6 se muestra la distribución de los diferentes tipos de cirugía en ambos grupos.

En la categoría de Cirugía coronaria están todos los casos en los que se ha practicado cirugía de revascularización con CEC, o bien, de forma aislada, o bien asociada a algún otro tipo de cirugía. En la categoría de Cirugía valvular o no coronaria están todos los casos que se operaron de cirugía valvular aórtica, mitral o tricuspídea con CEC. En el grupo denominado mitral, hemos englobado todas las cirugías mitrales aisladas y además 2 cirugías mitro-tricuspídeas y 1 cirugía mitro-aórtica.

Se observa una distribución homogénea cuando comparamos cirugía coronaria (aislada o asociada), con 44,4% para el grupo A y 33,3% para el grupo B, y cirugía no coronaria, con 55,6% para el grupo A y 66,7 para el B.

Cuando se analiza la cirugía coronaria aislada, objetivamos una proporción estadísticamente mayor en el grupo A que en el B (29,2% vs 13,6%).

La cirugía no coronaria o valvular fue más frecuente en ambos grupos que la cirugía coronaria.

También en ambos grupos la cirugía valvular aórtica fue la cirugía aislada más frecuentemente realizada.

De los 138 pacientes incluidos en el estudio, 12 fueron reoperaciones y 126 primeras intervenciones. De las reoperaciones 6 estaban a tratamiento con estatinas (3 recambios valvulares mitrales y 3 aórticos) y otros 6 no tomaban ningún tratamiento hipolipemiente (2 recambios valvulares mitrales y 4 aórticos).

Tabla 6. Tipo de cirugía

Tipo de cirugías	Tratamiento con estatinas (n = 72)	Tratamiento sin estatinas (n = 66)	Valor de <i>p</i>
<b>CIRUGÍA CORONARIA</b>			
Cirugía coronaria aislada, %	29,2	13,6	0,027 (*)
Cirugía coronaria + aórtica, %	13,9	15,2	0,83
Cirugía coronaria + mitral, %	1,4	4,5	0,27
<b>CIRUGÍA VALVULAR O NO CORONARIA</b>			
Cirugía valvular aórtica, %	41,8	45,4	0,78
Cirugía mitral, %	13,9	21,3	0,19
<b>CIRUGÍA CORONARIA-NO CORONARIA</b>			
Cirugía coronaria %	44,4	33,3	0,18
Cirugía no coronaria %	55,6	66,7	0,18

### 1.1.5. CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS DE LOS PACIENTES.

En la Tabla 7 se aprecia una distribución homogénea en cuanto al lugar de procedencia de los pacientes en ambos grupos. La mayoría de los casos, en torno al 60% fueron cirugías programadas de pacientes estables que ingresaban en nuestro Servicio de Cirugía Cardíaca procedentes directamente de la lista de espera. Alrededor del 30% de los pacientes que operamos y entraron en nuestro trabajo, provenían de la Planta de Cardiología. Eran, generalmente, pacientes recién diagnosticados de sus patologías o ya previamente diagnosticados que ingresaron en Cardiología por una descompensación de su estado basal (insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable,...), pero que en el momento de operarlos estaban estables e ingresados en la Unidad de Hospitalización del Servicio de Cardiología. Finalmente, un 10% de los pacientes, eran pacientes ingresados en la Unidad de Coronarias, es decir, graves en el momento del ingreso en dicha Unidad, pero estabilizados en el momento de la cirugía. Ninguno de estos pacientes fue intervenido de manera emergente.

La media del número de puentes coronarios en los pacientes revascularizados quirúrgicamente fue de  $2,04 \pm 0,61$  en el grupo a tratamiento con estatinas (grupo A) y de  $1,71 \pm 0,84$  en el que no recibió estatinas (grupo B), sin ser éstas diferencias significativas,  $p= 0,17$ . Tampoco hubo diferencias significativas en el uso de antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o aprotinina), tiempos de circulación extracorpórea y tiempos de clampaje aórtico (tiempo de isquemia), como puede verse reflejado en la Tabla 7. El uso del balón de contrapulsación prequirúrgico e intraquirúrgico fue similar también en ambos grupos; todos los pacientes que requirieron balón fueron pacientes con cardiopatía isquémica que iban a ser o fueron revascularizados quirúrgicamente.

**Tabla 7. Características operatorias de los pacientes.**

Variable	Tratamiento con estatinas n=72	Tratamiento sin estatinas n=66	Valor de p
<b>Tipo de ingreso</b>			
Cirugía Cardíaca	43 (59,7%)	39 (59,1%)	0,98
Cardiología	22 (30,6%)	20 (30,3%)	
Coronarias	7 (9,7%)	7 (10,6%)	
<b>Número de injertos</b>	2,04 ± 0,61	1,71 ± 0,84	0,17
<b>Uso de recuperador</b>	5 (7,1%)	3 (4,6%)	0,53
<b>Antifibrinolíticos</b>			0,43
Ácido aminocaproico	55 (76,3%)	54 (81,1%)	
Aprotinina	17 (23,7%)	12 (18,9%)	
<b>Tiempo de circulación Extracorpórea (min)</b>	93,03 ± 28,34	93,3 ± 39,7	0,96
<b>Tiempo de clampaje (min)</b>	67,4 ± 21,77	70,08 ± 29,45	0,56
<b>Balón de contrapulsación</b>	5 (7,1%)	3 (4,6%)	0,53

### 1.1.6. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS BASALES DE LOS GRUPOS.

Las características analíticas reflejadas en la Tabla 8, demuestran valores iguales de la mayoría de los parámetros medidos en los dos grupos a estudio. Existen diferencias significativas en los valores de bilirrubina total ( $0,64 \pm 0,4$  mg/dl en el grupo a tratamiento con estatinas y  $0,87 \pm 0,5$  mg/dl en el grupo que no recibía estatinas,  $p 0,02$ ), pero con valores dentro del rango de la normalidad.

Los niveles de colesterol total y LDL resultaron significativamente inferiores en el grupo sometido a tratamiento con estatinas (colesterol total  $160,43 \pm 39,5$  mg/dL vs  $183,69 \pm 50,5$  mg/dL,  $p 0,004$ , y LDL  $91,64 \pm 31,3$  mg/dL vs  $119,69 \pm 47$ ,  $p 0,001$ ). Las cifras de HDL y de triglicéridos fueron muy similares en ambos grupos.

La VSG en ambos grupos está basalmente por encima de los rangos considerados normales (25,68 mm para el grupo A y 22,97 mm para el grupo B). Los niveles de urea también están ligeramente por encima de los niveles habituales (61,03 mg/dl para el grupo A y 57,91 mg/dl para el grupo B). Ni con la VSG ni con la urea existen diferencias significativas entre ambos grupos. Como puede verse en la Tabla 8, los valores del resto de parámetros recogidos están todos en rangos de la normalidad y sin diferencias significativas entre los grupos a estudio.

**Tabla 8. Características analíticas basales de los grupos**

Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

	Tratamiento con estatinas (n=72)	Tratamiento sin estatinas (n=66)	Valor de p
VSG (mm)	25,68 $\pm$ 17	22,97 $\pm$ 18	0,39
Fe ( $\mu$ g/dL)	65,09 $\pm$ 28,5	76,70 $\pm$ 40,3	0,21
Transferrina (mg/dL)	263,38 $\pm$ 49,3	263,43 $\pm$ 80,2	0,99
Ferritina (ng/dL)	120,63 $\pm$ 164	167,30 $\pm$ 198,1	0,32
TSH (mUI/L)	3,98 $\pm$ 6	2,28 $\pm$ 1,4	0,09
Colesterol total (mg/dL)	160,43 $\pm$ 39,5	183,69 $\pm$ 50,5	0,004 (*)
LDL (mg/dL)	91,64 $\pm$ 31,3	119,69 $\pm$ 47	0,001 (*)
HDL (mg/dL)	35,20 $\pm$ 11,8	33,07 $\pm$ 10,8	0,34
Triglicéridos (mg/dL)	116,60 $\pm$ 48,5	104,53 $\pm$ 37,9	0,11
Bilirrubina total (mg/dL)	0,64 $\pm$ 0,4	0,87 $\pm$ 0,5	0,02 (*)
GOT (UI/L)	17,35 $\pm$ 13,4	21,91 $\pm$ 30,7	0,26
GPT (UI/L)	22,33 $\pm$ 13,3	23,32 $\pm$ 23,8	0,99
GGT (UI/L)	29,22 $\pm$ 28,8	43,28 $\pm$ 67,9	0,62
FAI (UI/L)	151,75 $\pm$ 46	158,93 $\pm$ 53,6	0,43
Htco (%)	37,796 $\pm$ 5,5	38,453 $\pm$ 6	0,50
Creatinina (mg/dL)	1,13 $\pm$ 0,3	1,11 $\pm$ 0,3	0,74
Urea (mg/dL)	61,03 $\pm$ 34,1	57,91 $\pm$ 28,8	0,56

**Valores en el rango de la normalidad.**

Velocidad de sedimentación globular (VSG) 5-10 mm; Hierro (Fe) 35-140  $\mu$ g/dL; Transferrina 170-290 mg/dL; Ferritina 20-300 ng/dL; Hormona estimuladora del tiroides o tirotropina (TSH) 0,4-4 mUI/L; Colesterol total 120-254 mg/dL; Lipoproteína de baja densidad (LDL) 80-140 mg/dL, Lipoproteína de alta densidad (HDL) 35-84 mg/dL; Triglicéridos 25-150 mg/dL; Bilirrubina total 0,2-1,2 mg/dL; Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) 0-25 UI/L; Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) 5-38 UI/L; ganmaglutamil-transpeptidasa (GGT) 1-70 UI/L; Fosfatasa alcalina (FAI) 65-195 UI/L; Hematocrito 37-54 mg/dL; Creatinina 0,4-1,3 mg/dL; Urea 12-44 mg/dL.

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

## 1.2. EVOLUCIÓN ANALÍTICA DE LOS PACIENTES.

### 1.2.1. EVOLUCIÓN ANALÍTICA POSTQUIRÚRGICA.

En la Tabla 9 se reflejan los valores de diversos parámetros analíticos medidos basalmente antes de la intervención quirúrgica y tras la intervención quirúrgica, una vez los pacientes estuviesen estabilizados en Planta.

No se objetivan diferencias significativas entre los dos grupos a estudio en ninguno de los valores de los parámetros observados .

La VSG sufre una elevación respecto a antes de la cirugía, rondando los 60 mm en los 2 grupos a estudio en la muestra retirada en la Unidad de hospitalización de CCA.

Los niveles de hierro plasmático como puede verse en la Tabla 9 disminuyen tras la intervención a cifras justo por debajo del límite inferior considerado normal ( $<35 \mu\text{g/dl}$ ). La transferrina también baja a cifras en el límite inferior de la normalidad. La ferritina sufre una elevación considerable por encima del rango de la normalidad tras la intervención cardíaca ( 418,88 ng/dl para el grupo A vs 452,27 ng/dl para el grupo B).

La GOT, GPT, GGT, y FAI se elevan ligeramente en ambos grupos tras la intervención con cifras un poco por encima del rango de la normalidad en el grupo a tratamiento con estatinas para la GPT (40,1 UI/L) y GOT (45,3 UI/L) sin existir diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B.

En ninguno de los parámetros medidos existen diferencias significativas al comparar el grupo a tratamiento con estatinas con el grupo sin estatinas.

Tabla 9. Evolución analítica postquirúrgica (PQ).

	Basal	PQ en Planta
<b>VSG (mm)</b>		
No estatinas	22,97 ± 18,05	59,20 ± 28,93
Estatinas	25,68 ± 17,05	63,93 ± 27,60
Valor de p	0,39	0,38
<b>Fe (µg/dL)</b>		
No estatinas	76,70 ± 40,39	33,02 ± 18,64
Estatinas	65,09 ± 28,57	32,96 ± 22,28
Valor de p	0,21	0,98
<b>Transferrina (mg/dL)</b>		
No estatinas	263,43 ± 80,24	174,40 ± 39,90
Estatinas	263,38 ± 49,35	177,73 ± 38,38
Valor de p	0,99	0,68
<b>Ferritina (ng/dL)</b>		
No estatinas	167,30 ± 198,17	452,27 ± 626,82
Estatinas	120,63 ± 164,01	418,88 ± 515,75
Valor de p	0,32	0,77
<b>TSH (mUI/L)</b>		
No estatinas	2,28 ± 1,42	2,30 ± 1,98
Estatinas	3,98 ± 6,07	3,53 ± 5,13
Valor de p	0,09	0,12
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>		
No estatinas	0,87 ± 0,58	0,64 ± 0,54
Estatinas	0,64 ± 0,49	0,63 ± 0,70
Valor de p	0,02 (*)	0,95
<b>GOT (UI/L)</b>		
No estatinas	21,91 ± 30,79	24,49 ± 45,75
Estatinas	17,35 ± 13,43	45,32 ± 230,9
Valor de p	0,26	0,47
<b>GPT (UI/L)</b>		
No estatinas	23,32 ± 23,81	34,31 ± 63,91
Estatinas	22,33 ± 13,30	40,16 ± 118,69
Valor de p	0,76	0,72
<b>GGT (UI/L)</b>		
No estatinas	43,28 ± 67,94	63,32 ± 80,56
Estatinas	29,22 ± 28,88	57,44 ± 57,51
Valor de p	0,12	0,62
<b>FAI (UI/L)</b>		
No estatinas	158,93 ± 53,64	221,92 ± 174,44
Estatinas	151,75 ± 46,06	200,81 ± 117,54
Valor de p	0,43	0,42

**Valores en el rango de la normalidad.**

Velocidad de sedimentación globular (VSG) 5-10 mm; Hierro (Fe) 35-140 µg/dL; Transferrina 170-290 mg/dL; Ferritina 20-300 ng/dL; Hormona estimuladora del tiroides o tirotrópica (TSH) 0,4-4 mUI/L; Colesterol total 120-254 mg/dL; Lipoproteína de baja densidad (LDL) 80-140 mg/dL; Lipoproteína de alta densidad (HDL) 35-84 mg/dL; Triglicéridos 25-150 mg/dL; Bilirrubina total 0,2-1,2 mg/dL; Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) 0-25 UI/L; Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) 5-38 UI/L; gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) 1-70 UI/L; Fosfatasa alcalina (FAI) 65-195 UI/L; Hematocrito 37-54mg/dL; Creatinina 0,4-1,3 mg/dL; Urea 12-44 mg/dL.

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

### 1.2.2. COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS PREQUIRÚRGICO Y POSTQUIRÚRGICO.

En la Tabla 10 realizamos un análisis comparativo entre el grupo A y b con respecto a las cifras de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, antes de la intervención quirúrgica y después de la intervención quirúrgica con el paciente hospitalizado, pero ya en la Unidad de Hospitalización de Cirugía Cardíaca.

Los niveles de colesterol total y LDL prequirúrgicos, como se reflejan en la Tabla 10, resultaron significativamente inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas (colesterol total  $160,43 \pm 39,5$  mg/dL vs  $183,69 \pm 50,5$  mg/dL,  $p 0,004$ , y LDL  $91,64 \pm 31,3$  mg/dL vs  $119,69 \pm 47$ ,  $p 0,001$ ). Las cifras de HDL y de triglicéridos prequirúrgicas fueron muy similares en ambos grupos. Sin embargo, los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos postquirúrgicos no difieren significativamente entre los dos grupos a estudio.

Es de destacar la disminución de las cifras postquirúrgicas de colesterol total, LDL y HDL respecto a los niveles basales en ambos grupos.

**Tabla 10. Colesterol prequirúrgico y postquirúrgico.**

	Basal	PQ en planta
<b>CT Colesterol total (mg/dL)</b>		
No estatinas	183,69 ± 50,58	138,73 ± 36,40
Estatinas	160,43 ± 39,58	140 ± 40,13
Valor de <i>p</i>	0,004 (*)	0,85
<b>LDL (mg/dL)</b>		
No estatinas	119,69 ± 47,04	79,02 ± 27,16
Estatinas	91,64 ± 31,372	82,63 ± 28,58
Valor de <i>p</i>	0,001 (*)	0,52
<b>HDL(mg/dL)</b>		
No estatinas	33,07 ± 10,80	29,08 ± 9,15
Estatinas	35,20 ± 11,84	31,04 ± 16,56
Valor de <i>p</i>	0,34	0,47
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>		
No estatinas	104,53 ± 37,95	116,19 ± 40,25
Estatinas	116,60 ± 48,52	122,17 ± 46,88
Valor de <i>p</i>	0,11	0,45

Valores en el rango de la normalidad.

Colesterol total 120-254 mg/dL; Lipoproteína de baja densidad (LDL) 80-140 mg/dL, Lipoproteína de alta densidad (HDL) 35-84 mg/dL; Triglicéridos 25-150 mg/dL.

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

### 1.2.3. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL HEMATOCRITO, UREA Y CREATININA.

En la Tabla 11 se muestran los niveles de hematocrito, urea y creatinina medidos antes de la intervención quirúrgica, después de la cirugía con la llegada del paciente a la Unidad de Reanimación, a las 6 y 24 horas , y una última medición en Planta de Cirugía Cardíaca antes del alta hospitalaria.

En ningún caso se observan diferencias significativas de dichos niveles entre los pacientes a tratamiento con estatinas (grupo A) con respecto el grupo que no las tomaba (grupo B).

En las Figuras 4,5 y 6 puede observarse con mayor claridad la evolución cronológica de las cifras de estos parámetros. Se objetiva una primera caída inicial de los valores del hematocrito, para luego iniciar un ascenso progresivo que en el momento del alta aún no ha recuperado los valores iniciales. Con la creatinina y la urea, durante las primeras 24 horas tras la cirugía cardíaca con CEC, existe una mínima disminución inicial, justamente al finalizar la cirugía, para aumentar ligeramente hasta las 24 horas, sin alcanzar las cifras iniciales de las que partíamos. La medición realizada en la Planta de hospitalización de Cirugía Cardíaca, antes del alta hospitalaria, refleja cifras de creatinina iguales a las basales y las cifras de urea, incluso, por debajo de los niveles iniciales prequirúrgicos.

Tabla 11. Evolución cronológica del Hematocrito, urea y creatinina.

	Tratamiento con estatinas	Tratamiento sin estatinas	Valor de p
<b>Hematocrito (%)</b>			
Prequirúrgico	37,796 ± 5,51	38,45 ± 6,02	0,5
Después de la cirugía	28,33 ± 30,66	25,24 ± 3,13	0,42
A las 6 horas	26,32 ± 3,45	26,5 ± 3,26	0,77
A las 24 horas	28,4 ± 3,55	28 ± 3	0,49
En planta	30 ± 4,22	30,44 ± 4	0,53
<b>Creatinina (mg/dL)</b>			
Prequirúrgica	1,13 ± 0,37	1,11 ± 0,30	0,74
Después de la cirugía	0,97 ± 0,78	0,9 ± 0,26	0,5
A las 6 horas	0,98 ± 0,35	0,98 ± 0,29	0,97
A las 24 horas	1 ± 0,43	1 ± 0,38	0,85
En planta	1 ± 0,31	1,1 ± 0,65	0,38
<b>Urea (mg/dL)</b>			
Prequirúrgica	61 ± 34,17	57,91 ± 28,81	0,56
Después de la cirugía	49,98 ± 26,77	42,86 ± 15,08	0,06
A las 6 horas	47,65 ± 24,36	43,3 ± 15,94	0,23
A las 24 horas	47,21 ± 22,73	44,13 ± 17,25	0,38
En planta	45,65 ± 20,73	48,24 ± 25,93	0,51

Valores en el rango de la normalidad.

Hematocrito mg/dL; Creatinina 0,4-1,3 mg/dL; Urea 12-44 mg/dL.

Figura 4. Evolución cronológica del Hematocrito.

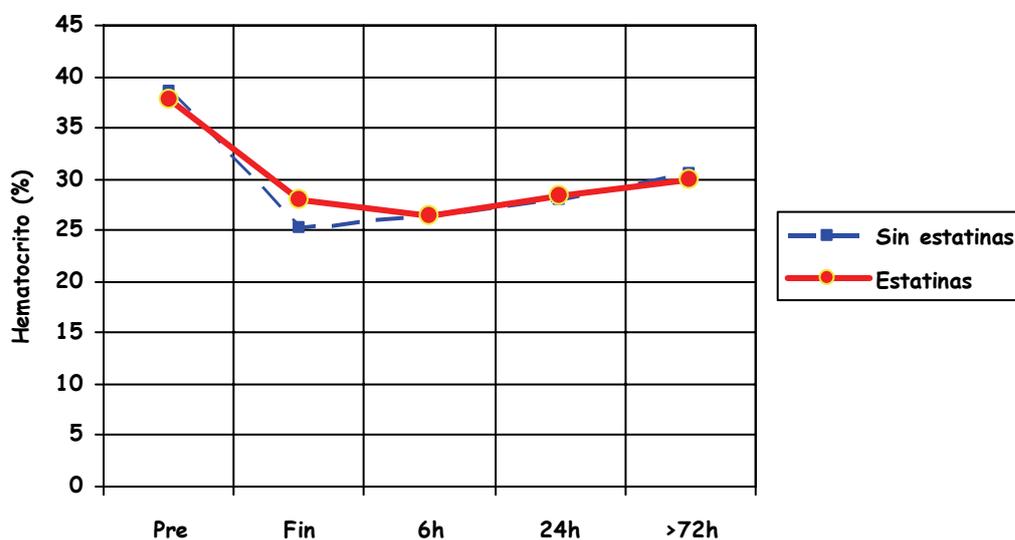


Figura 5. Evolución cronológica de la creatinina.

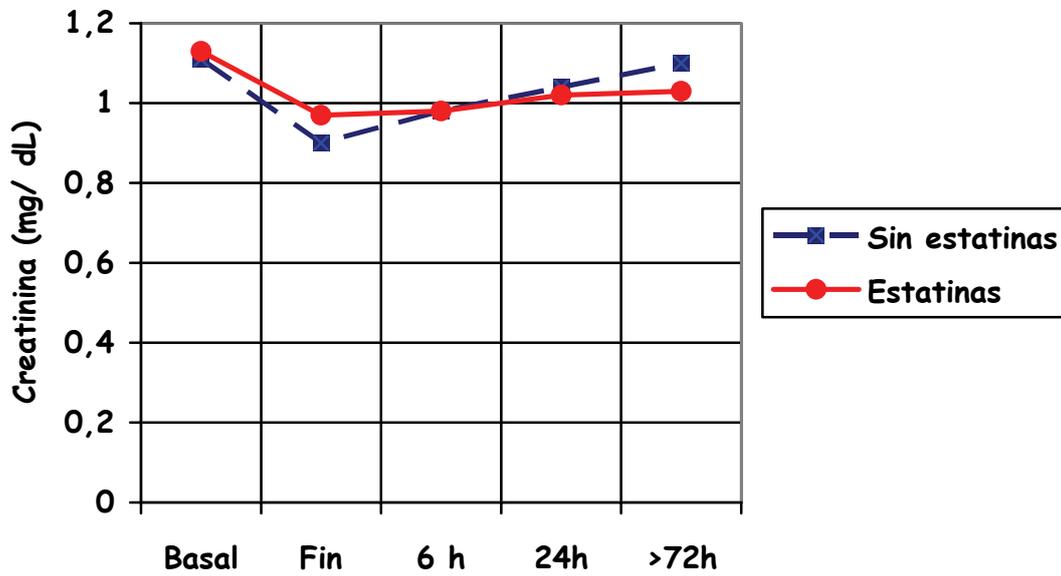
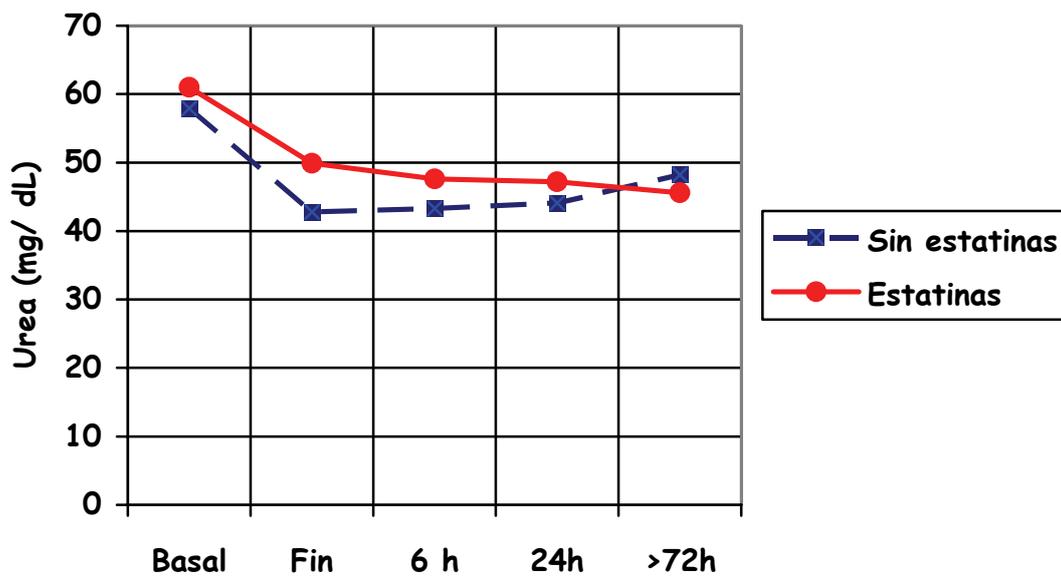


Figura 6. Evolución cronológica de la Urea.



#### 1.2.4. EVOLUCIÓN DE MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO POSTQUIRÚRGICOS.

Se midieron los niveles de CPK, CPK mb masa y troponina I tras finalizar la intervención al llegar el paciente a la Unidad de Reanimación, a las 6 horas y a las 24 horas desde que llega a Reanimación. La evolución enzimática se detalla en la Tabla 12.

Las cifras de CPK, CPK mb y de Troponina I están elevadas en todas las mediciones en ambos grupos a estudio.

Se observa un aumento progresivo de las cifras de CPK a las 6 y a las 24 horas, sin existir diferencias significativas entre el grupo no tratado y el grupo tratado con estatinas.

Los niveles de CPK mb obtienen un pico máximo a las 6 horas en ambos grupos. Como puede observarse la curva de la Figura 7, las cifras observadas en el grupo a tratamiento con estatinas son siempre inferiores a las del grupo que no recibía tratamiento, siendo esta diferencia únicamente significativa en la medición de las 24 horas ( $19,7 \pm 23$  vs  $33,1 \pm 32,6$ ,  $p = 0,02$ ).

Las cifras de Troponina I también se elevan en ambos grupos tras la llegada de los pacientes a la Unidad de Reanimación. En la curva de la Figura 8 se pueden observar valores inferiores de Troponina I en las tres mediciones realizadas en el grupo que estaba recibiendo estatinas, siendo esta diferencia significativa en la toma de las 24 horas ( $4,15 \pm 3,54$  vs  $6,64 \pm 8,08$ ,  $p = 0,04$ ).

**Tabla 12. Evolución enzimática postquirúrgica (PQ).**Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

	Rea	6 Hrs PQ	24 Hrs PQ
<b>CPK (UI/L)</b>			
No estatinas	193,4 $\pm$ 95,8	252,9 $\pm$ 167,1	375,4 $\pm$ 259,2
Estatinas	199,2 $\pm$ 142,5	245,4 $\pm$ 192,8	292,0 $\pm$ 223,8
Valor de <i>p</i>	0,78	0,81	0,056
<b>CPK mb (ng/mL)</b>			
No estatinas	31,7 $\pm$ 27,4	36,1 $\pm$ 27	33,1 $\pm$ 32,6
Estatinas	23 $\pm$ 16,6	30,8 $\pm$ 35,5	19,7 $\pm$ 23
Valor de <i>p</i>	0,61	0,39	0,02 (*)
<b>Troponina I (ng/mL)</b>			
No estatinas	3,32 $\pm$ 3,17	6,14 $\pm$ 5,78	6,64 $\pm$ 8,08
Estatinas	2,25 $\pm$ 2,21	4,85 $\pm$ 7,13	4,15 $\pm$ 3,54
Valor de <i>p</i>	0,03 (*)	0,29	0,04 (*)

**Valores en el rango de la normalidad.**

Isoenzima creatinquinasa (CPK) 1-110 UI/L; isoenzima MB de la CPK 0,1-3,2 ng/mL; Troponina I 0,01-0,07 ng/mL.

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

Figura 7. Evolución postquirúrgica de la CPK mb

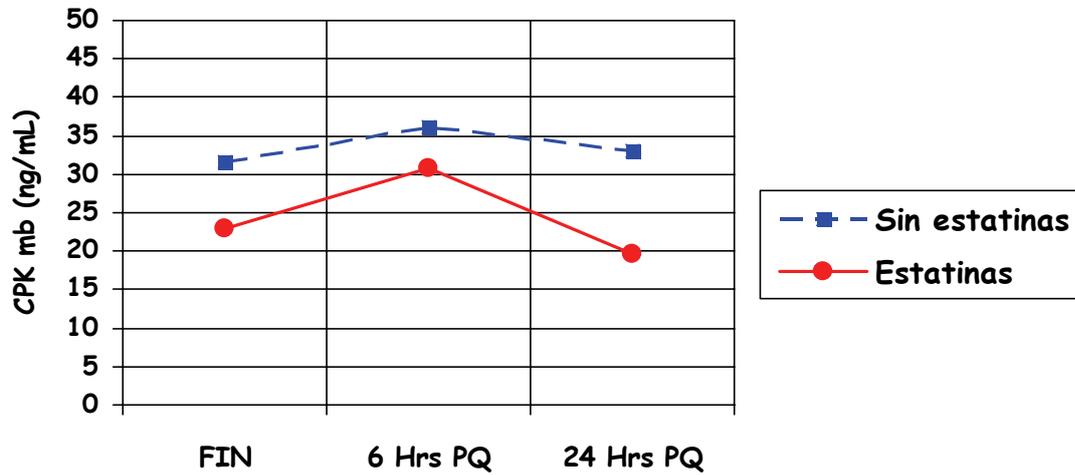
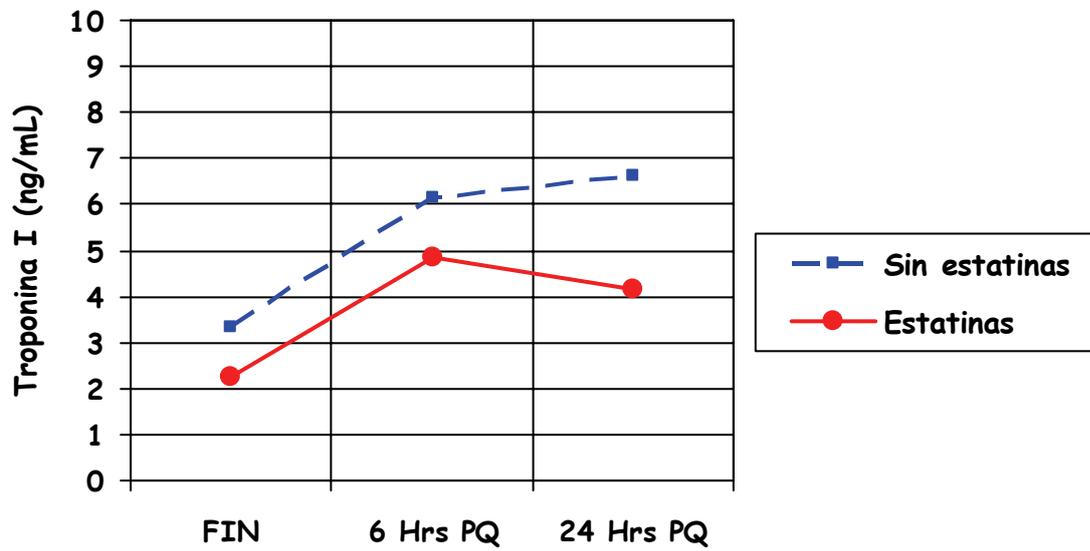


Figura 8. Evolución postquirúrgica de la Troponina I



### 1.2.5. PERFIL CRONOLÓGICO DE INTERLEUQUINAS.

En la Tabla 13 y en las Figuras 9, 10, 11 y 12 se observa la evolución cronológica de las IL-8, IL-6, IL-2R y del TNF- $\alpha$  medidas antes de la cirugía, después de la cirugía, a las 6 y a las 24 horas de su llegada a la Unidad de Reanimación, y en la Planta de Cirugía Cardíaca con el paciente clínicamente estabilizado antes del alta hospitalaria.

Los valores de TNF- $\alpha$  registrados se elevan tras la cirugía pero prácticamente sin rebasar los límites normales y sin existir diferencias significativas en los valores medidos entre los 2 grupos a estudio (Tabla 13, Figura 9).

Las cifras de IL-8 observadas presentan una elevación progresiva tras la cirugía con circulación extracorpórea hasta las 24 horas, momento en el que comienzan a disminuir progresivamente hasta el poco antes del alta. Las mediciones a las 6 y 24 horas y la medición al alta de la IL-8 dan valores plasmáticos inferiores en el grupo que recibía estatinas, pero sin existir diferencias significativas (Tabla 13, Figura 10).

Pese a evidenciarse una clara elevación los niveles de IL-8 desde antes de la cirugía (grupo A,  $17,83 \pm 12,3$  vs grupo B,  $16,99 \pm 10,3$ ) hasta los niveles máximos alcanzados a las 24 horas (grupo A,  $49,34 \pm 51,3$  vs grupo B,  $52,02 \pm 43,7$ ), estas cifras permanecen en el rango de la normalidad aceptadas, y además, no muestran diferencias significativas entre los dos grupos a estudio, en ninguna de las mediciones realizadas (Tabla 13, Figura 10).

Los niveles de IL-6 observados antes de la intervención cardíaca están en cifras dentro del rango de la normalidad en los 2 grupos, para incrementarse progresivamente tras la cirugía con circulación extracorpórea y persistir en niveles elevados hasta las 24 horas, comenzando a disminuir paulatinamente desde entonces, aún siendo cifras elevadas, hasta el momento de la medición en la Unidad de hospitalización (Tabla 13, Figura 11).

Los niveles observados en cada una de las mediciones en el grupo a tratamiento con estatinas fueron siempre inferiores a los registrados en el grupo que no las tomaba, siendo estadísticamente significativas a las 6 horas ( $68,85 \pm 49,41$  vs  $108,91 \pm 108,8$ ,  $p= 0,012$ ), a las 24 horas ( $71,7 \pm 73,1$  vs  $110,4 \pm 106,5$ ,  $p= 0,015$ ) y antes del alta hospitalaria ( $21,61 \pm 12,03$  vs  $32,84 \pm 27,9$ ,  $p=0,005$ ) como puede comprobarse en la Tabla 13 y Figura 11.

Los valores de IL-2R en el grupo que no tomaba estatinas comienzan a elevarse ligeramente tras la intervención cardíaca durante las primeras 24 horas, presentando el mayor pico en la medición antes del alta hospitalaria y siendo éste el único valor considerado fuera del rango de la normalidad. En el grupo a tratamiento con estatinas, las cifras de IL-2R disminuyen ligeramente al finalizar la intervención y a las 6 horas de la misma, comenzando a elevarse desde entonces y presentando también un pico máximo antes del alta hospitalaria. Las cifras prequirúrgicas son ligeramente inferiores en el grupo que no tomaba estatinas y tras la intervención los niveles de IL-2R son siempre inferiores en el grupo que recibía estatinas, siendo esta diferencia únicamente significativa en los niveles registrados antes del alta hospitalaria ( $909,54 \pm 532,7$  vs  $1265,6 \pm 935,2$ ,  $p=0,014$ ) como observamos en la Tabla 13 y Figura 12.

**Tabla 13. Perfil cronológico de interleucinas.**

	Tratamiento con estatinas (n=72)	Tratamiento sin estatinas (n=66)	Valor de p
<b>TNF (pg/mL)</b>			
Prequirurgico	9 ± 5	8,7 ± 4,4	0,77
Después de la cirugía	10,97 ± 5,5	11,85 ± 6,1	0,39
A las 6h	10,56 ± 5,4	10,29 ± 4,7	0,76
A las 24h	9,75 ± 5,3	9,75 ± 5,8	0,99
En planta	11,17 ± 16,1	10,32 ± 5	0,69
<b>IL-8 (pg/mL)</b>			
Prequirurgico	17,83 ± 12,3	16,99 ± 10,3	0,74
Después de la cirugía	39,61 ± 28,6	47,87 ± 44,7	0,2
A las 6h	40,72 ± 40,5	47,52 ± 35,5	0,32
A las 24h	49,34 ± 51,3	52,02 ± 43,7	0,75
En planta	25,43 ± 15,5	31,44 ± 19,4	0,06
<b>IL-6 (pg/mL)</b>			
Prequirurgico	5,08 ± 2,9	7,68 ± 11,2	0,19
Después de la cirugía	72,57 ± 55	103,2 ± 118,5	0,053
A las 6h	68,85 ± 49,41	108,91 ± 108,8	0,012 (*)
A las 24h	71,7 ± 73,1	110,4 ± 106,5	0,015 (*)
En planta	21,61 ± 12,03	32,84 ± 27,9	0,005 (*)
<b>IL 2R (u/mL)</b>			
Prequirurgico	612,46 ± 285,3	573,15 ± 222,3	0,5
Después de la cirugía	561,6 ± 298,4	730,21 ± 780,7	0,11
A las 6h	564,84 ± 287,9	726,68 ± 605,5	0,06
A las 24h	806,78 ± 907,8	824,55 ± 602,6	0,89
En planta	909,54 ± 532,7	1265,68 ± 935,2	0,014 (*)

Valores en el rango de la normalidad.

Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) 0-8,1 pg/ mL; Interleuquina 8 (IL-8) 0-62 pg/mL; Interleuquina 6 (IL-6) 0-5 pg/mL; Interleuquina 2R 223-710 U/mL.

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

Figura 9. Perfil de TNF- $\alpha$

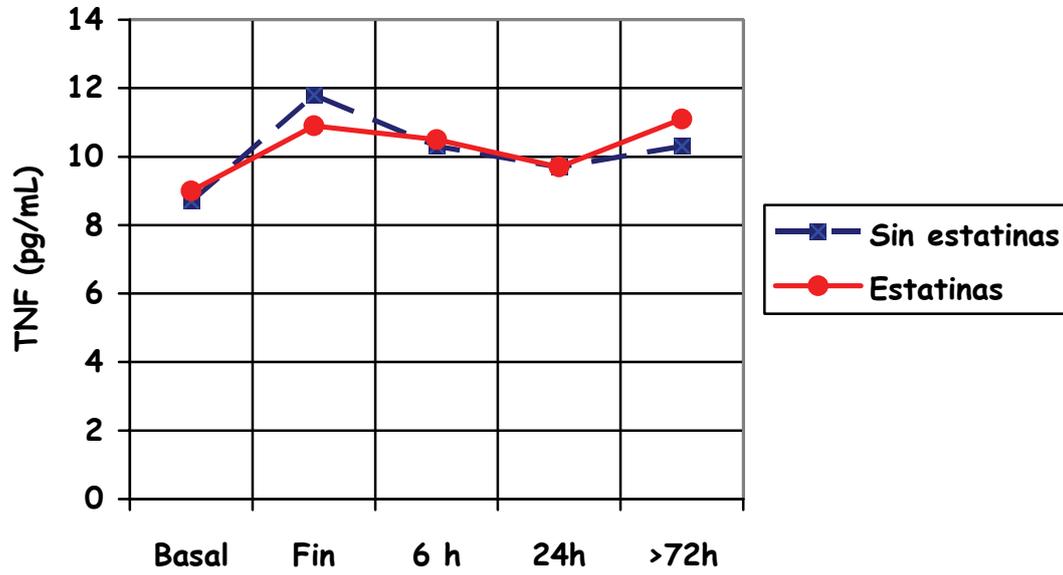


Figura 10. Perfil de IL-8

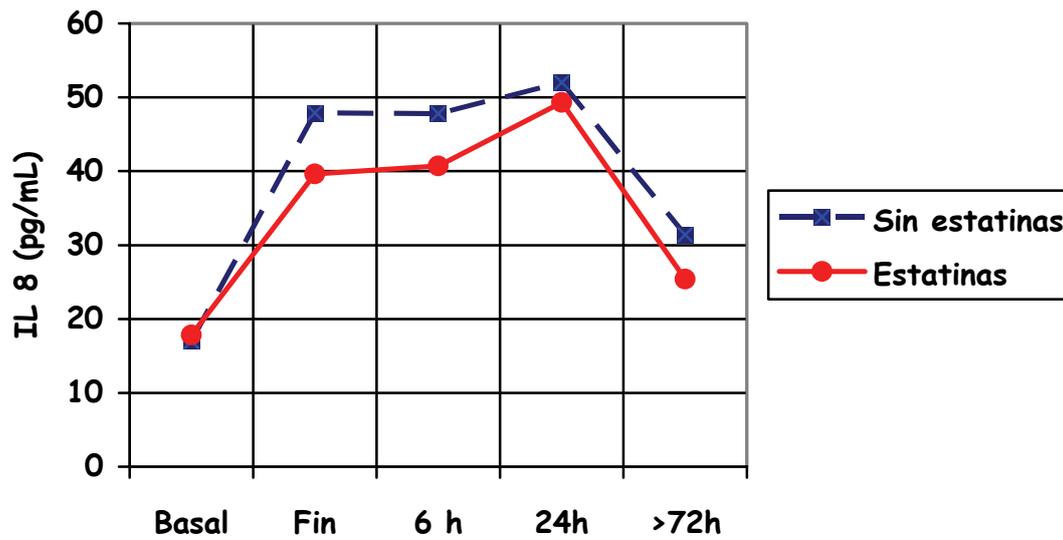


Figura 11. Perfil IL-6

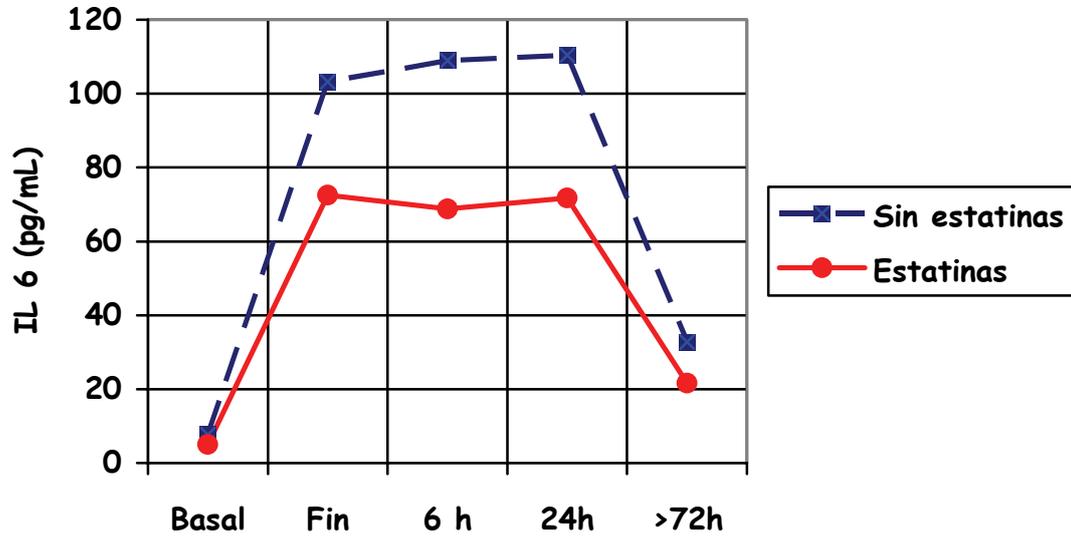
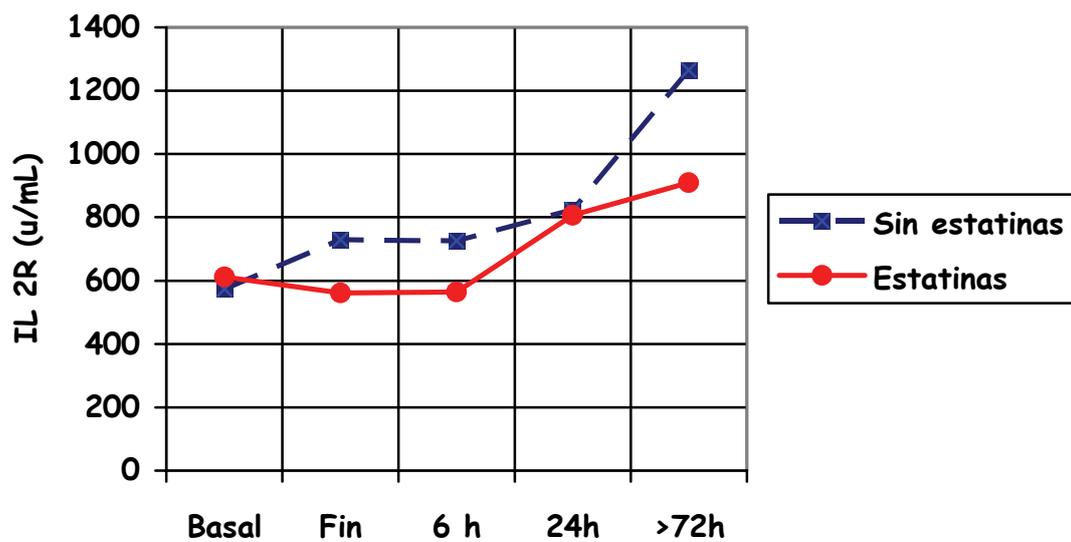


Figura 12. Perfil IL-2R



### 1.2.6. NIVELES MEDIOS POSTQUIRÚRGICOS DE IL-6

Cálculo de los niveles medios postquirúrgicos de IL-6: se determinaron los valores de IL-6 basalmente (inmediatamente antes de la cirugía), a las 0h (al finalizar la cirugía), a las 6h, 24h y el día del alta. En un intento de estimar los valores medios post-quirúrgicos, se calculó el "valor medio" de cada par de medidas temporalmente sucesivas; posteriormente se halló la media de estos "valores medios" ponderada por el número de periodos de 6 horas comprendidos entre cada par de medidas.

Mediante esta fórmula realizamos los verdaderos cálculos de la IL-6 media, uno la **IL-6 media en las primeras 24 horas** y otro la **IL-6 media hasta el alta**.

Ejemplo de cálculo de IL-6 media en las primeras 24 horas:

IL-6 media en las primeras 24 horas =  $A \times 1 + B \times 3 / 4$

A= IL-6 postquirúrgico + IL-6 a las 6 horas/2

B= IL-6 a las 6 horas + IL-6 a las 24 horas/2

En la Tabla 14 se reflejan los resultados del análisis de los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos en las primeras 24 horas y hasta el alta, en función de si estaba o no sometidos a tratamiento con estatinas.

**Los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas** son los niveles medios desde que finaliza la intervención hasta las 24 horas siguientes. Como vemos en la Tabla 14 y Figura 13, los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas son significativamente inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas respecto al grupo sin ellas ( $71,82 \pm 50,3$  vs  $112,88 \pm 82,86$ ,  $p= 0,002$ ).

Obtuvimos por el mismo método **los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 hasta el alta**, es decir, son los niveles medios desde la primera extracción al finalizar la intervención hasta la última medición realizada en la Unidad de hospitalización. Como se observa en la Tabla 14 y Figura 14, los resultados también presentan una disminución estadísticamente significativa de los niveles medios de IL-6 en el grupo sometido a tratamiento con estatinas respecto al grupo que no las toma ( $52,3 \pm 42,27$  vs  $80,3 \pm 59,9$ ,  $p= 0,007$ ).

Tabla 14. Niveles medios postquirúrgicos de IL-6 .

IL-6 (pg/mL)	Tratamiento con estatinas (n = 72)	Tratamiento sin estatinas (n = 66)	Valor de p
En las primeras 24 h	71,82 ± 50,3	112,88 ± 82,86	0,002 (*)
Hasta el alta	52,30 ± 42,27	80,3 ± 59,9	0,007 (*)

Valores en el rango de la normalidad: Interleuquina 6 (IL-6) 0-5 pg/mL

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

Figura 13. Niveles de IL-6 en las primeras 24 horas.

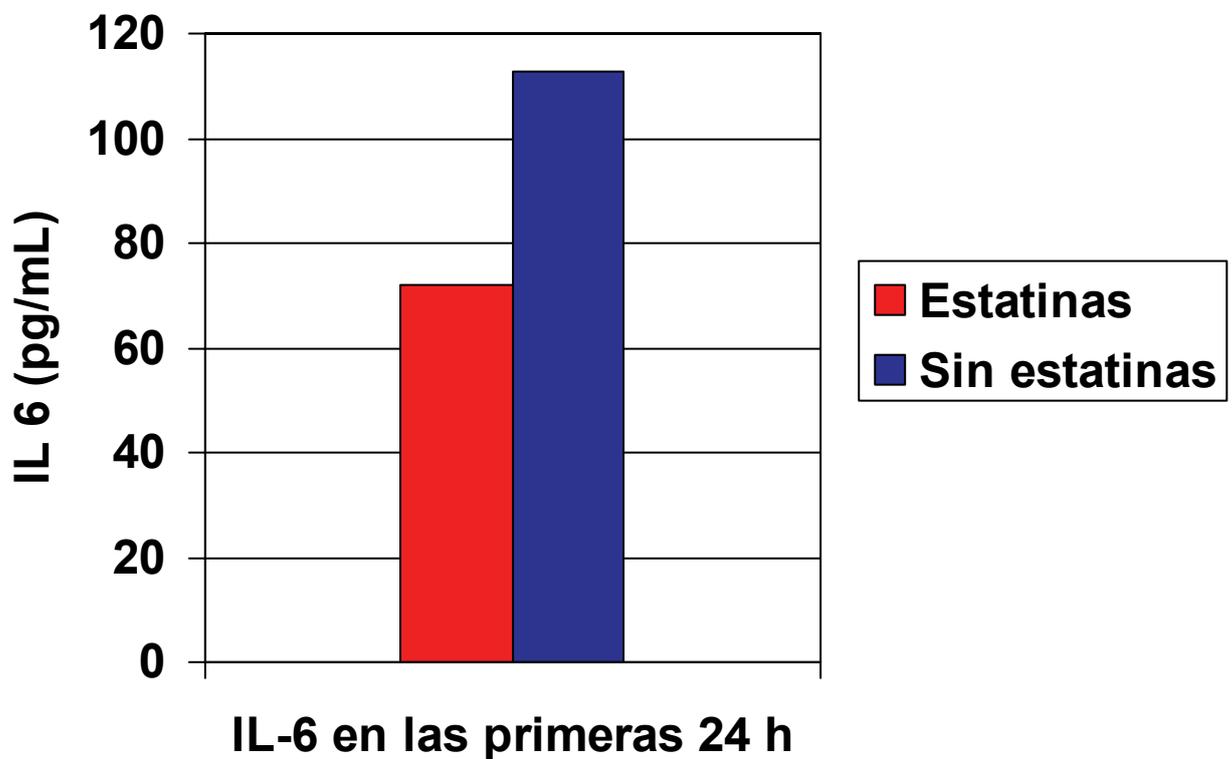
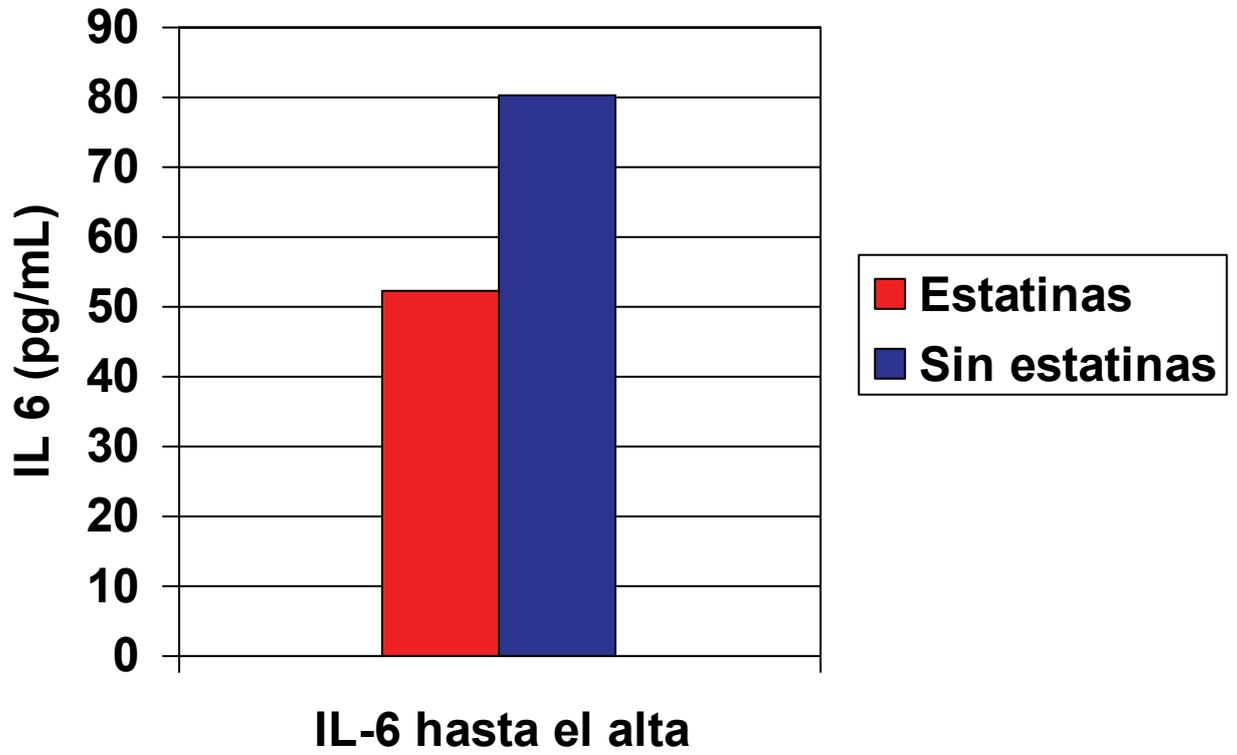


Figura 14. Niveles de IL-6 hasta el alta.



### 1.2.7. PERFIL CRONOLÓGICO DE CH50, C3c, C4 Y PROTEINA C REACTIVA.

En la Tabla 15 y en las Figuras 15, 16, 17, 18, se observa la evolución cronológica de los factores del complemento (CH50, C3c, C4) y de la proteína C reactiva medidas antes de la cirugía, después de la cirugía, a las 6 y a las 24 horas de su llegada a la Unidad de Reanimación, y en la Planta de Cirugía Cardíaca antes del alta hospitalaria.

Los niveles de **CH50**, **C3c** y de **C4** presentan una franca disminución tras la intervención cardíaca con circulación extracorpórea, máxima inmediatamente después de la cirugía, para ir aumentando lenta, pero progresivamente en las siguientes 24 horas. Al alta los niveles están prácticamente iguales que en la primera medición prequirúrgica. No existen diferencias significativas de estos niveles entre los 2 grupos a estudio, excepto en los valores de C3c, justamente, después de la cirugía, que son significativamente más bajos en el grupo que no tomaba previamente estatinas ( $67,56 \pm 18,6$  vs  $58,78 \pm 13,1$ ,  $p=0,03$ ).

Los niveles de **proteína C reactiva** también presentan un aumento progresivo de sus niveles desde la primera medición hasta la última previa al alta. Los niveles preoperatorios están en el rango de la normalidad en los dos grupos. Tras la cirugía los niveles aumentan a cifras anormales, presentando el máximo valor en la medición previa al alta (grupo A,  $8 \pm 4,7$  vs  $9,09 \pm 6,1$  para el grupo B). Pese a que en el grupo a tratamiento con estatinas estos niveles son inferiores en todas las mediciones, esta diferencia respecto al otro grupo, no es significativa.

**Tabla 15. Perfil cronológico de CH50, C3c, C4 y proteína C reactiva.**

Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

<b>CH50 (U/mL)</b>				
Prequirurgico	378,83 $\pm$ 59,1	355,26 $\pm$ 70,7		0,24
Después de la cirugía	172,69 $\pm$ 81,1	156,59 $\pm$ 84,9		0,5
A las 6h	198,62 $\pm$ 113,1	167,50 $\pm$ 70,4		0,25
A las 24h	191,58 $\pm$ 77,2	218 $\pm$ 101,4		0,36
En planta	348,85 $\pm$ 58,8	362,50 $\pm$ 32,8		0,55
<b>C3c (mg/dL)</b>				
Prequirurgico	133 $\pm$ 26,6	127 $\pm$ 33,3		0,49
Después de la cirugía	67,56 $\pm$ 18,6	58,78 $\pm$ 13,1		0,03 (*)
A las 6h	64,17 $\pm$ 20,5	60,88 $\pm$ 14,9		0,46
A las 24h	68,93 $\pm$ 23,1	68,40 $\pm$ 16,2		0,91
En planta	125,81 $\pm$ 26,2	125,89 $\pm$ 20,2		0,99
<b>C4 (mg/dL)</b>				
Prequirurgico	28,26 $\pm$ 6,7	29,18 $\pm$ 6,7		0,65
Después de la cirugía	14,68 $\pm$ 4,7	12,47 $\pm$ 4,3		0,059
A las 6h	14,45 $\pm$ 4,9	12,74 $\pm$ 4,3		0,14
A las 24h	16,42 $\pm$ 5,9	14,5 $\pm$ 5,2		0,19
En planta	23,5 $\pm$ 6,6	27,75 $\pm$ 9,2		0,12
<b>PCR (mg/dL)</b>				
Prequirurgico	0,65 $\pm$ ,73	0,59 $\pm$ ,36		0,69
Después de la cirugía	2,55 $\pm$ 5,7	2,82 $\pm$ 3,8		0,77
A las 6h	1,92 $\pm$ 2,7	2,75 $\pm$ 3		0,14
A las 24h	3,74 $\pm$ 3,5	4,81 $\pm$ 3,4		0,12
En planta	8 $\pm$ 4,7	9,09 $\pm$ 6,1		0,38

Valores en el rango de la normalidad.

Complemento CH50 250-500 U/mL; C3c 75-140 mg/dL; C4 10-34 mg/dL; Proteína C reactiva (PCR) 0-0,8 mg/dL

(\*) Significación estadística  $p < 0,05$

Figura 15. Perfil de CH50

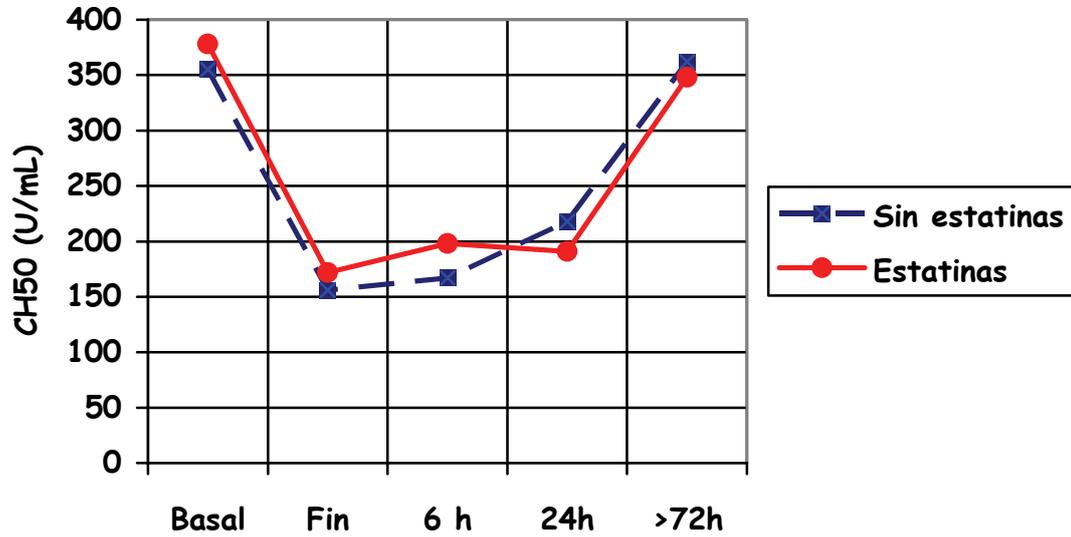


Figura 16. Perfil de C3c

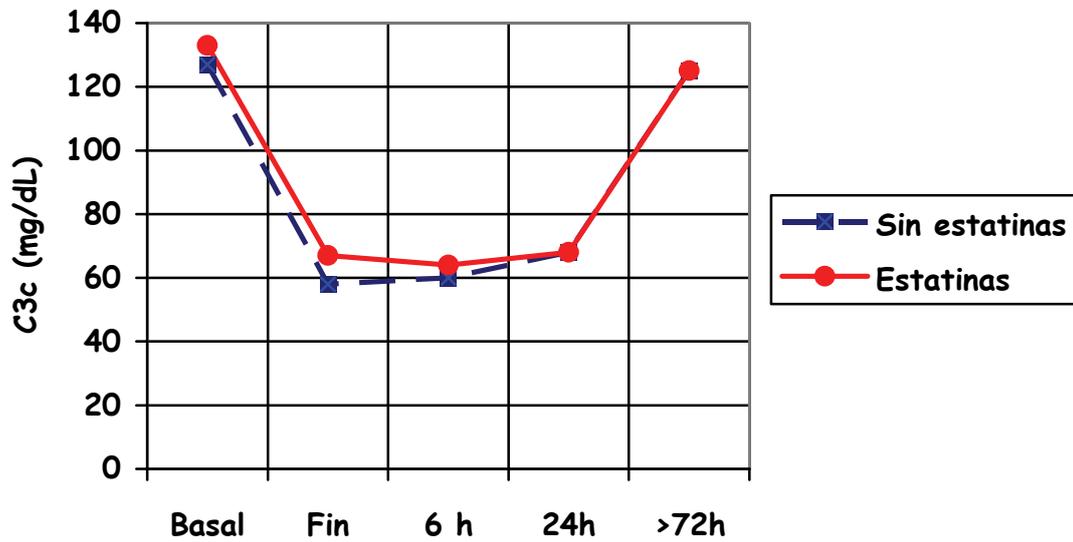


Figura 17. Perfil de C4

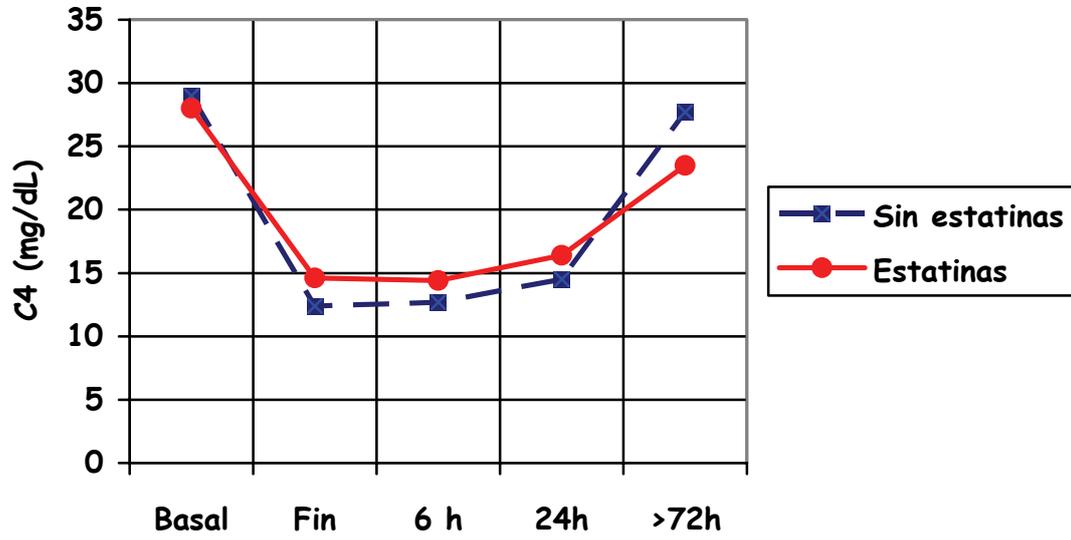
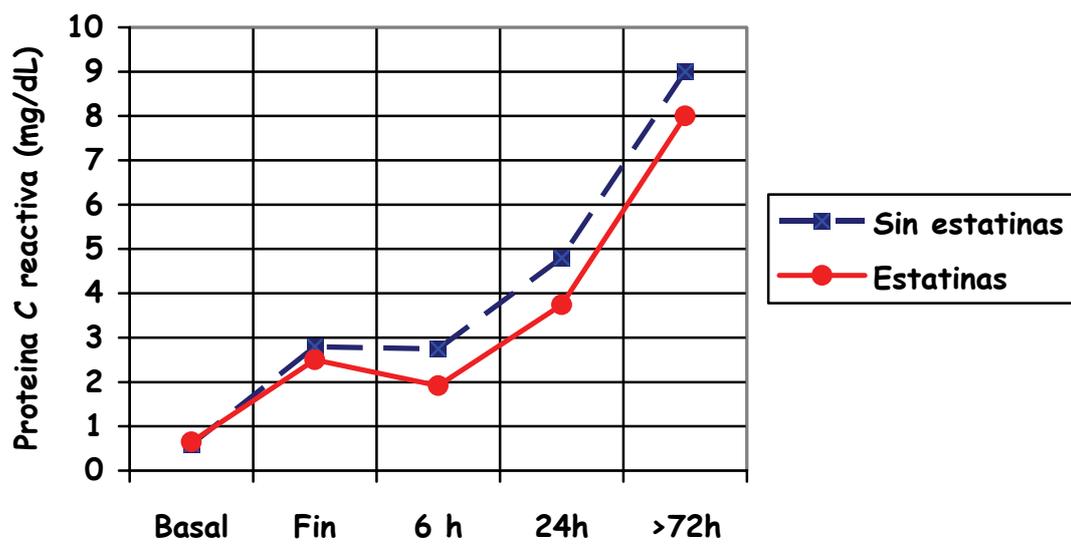


Figura 18. Perfil de la proteína C reactiva.



### 1.3. EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTQUIRÚRGICA.

En la Tabla 16 se muestran diferentes resultados de la evolución postquirúrgica. En líneas generales no se evidenciaron diferencias significativas en el curso postquirúrgico entre los dos grupos a estudio.

El choque eléctrico al que se hace referencia en la Tabla 16 es aquel necesario, a una intensidad generalmente entre 20 o 30 Julios, para poder revertir las arritmias ventriculares, mayoritariamente, la fibrilación ventricular, presentes en algunos casos tras el declampaje aórtico antes de salir de bomba. El número de pacientes que necesitó de choque eléctrico fue menor en el grupo a tratamiento con estatinas (30% vs 41,3%,  $p = 0,16$ ), pero sin diferencias estadísticamente significativas.

La cantidad de sangrado postquirúrgico a las 3 y 24 horas recogido en mililitros, fue muy similar en ambos grupos. La media de transfusiones de concentrados de hematíes en las primeras 48 horas fue de 2,3 en ambos grupos. Las reoperaciones por sangrado fueron muy escasas, 1 caso en cada grupo.

El porcentaje de fibrilación auricular (FA) en el postquirúrgico (definida ésta como un episodio de FA de más de 5 minutos de duración, registrada por electrocardiograma o monitorización telemétrica continua), ya fuera en la Unidad de Reanimación o en la Unidad de Hospitalización de Cirugía Cardíaca, teniendo en cuenta a todos los pacientes, incluidos los que ya presentaban previamente F.A., fue de 34,3% para el grupo a tratamiento con estatinas y de 42,4% en el grupo de pacientes sin estatinas. El porcentaje de pacientes que seguían presentando fibrilación auricular al alta hospitalaria fue de 20% en el grupo de estatinas y de 27,3% en el grupo sin estatinas. Las diferencias en ninguno de los 2 casos fueron estadísticamente significativas.

Si tenemos únicamente en cuenta aquellos pacientes que no presentaban previamente a la cirugía antecedentes de F.A. (62 pacientes en el grupo a tratamiento con estatinas y 47 pacientes en los que no tomaban estatinas), el número de pacientes que presentó F.A. postquirúrgica en algún momento del ingreso fue de 15 (24%) en el grupo de las estatinas y 11 (23%) en el otro grupo, sin diferencias significativas entre los 2 grupos ( $p = 0,84$ ). De los que ya estaban previamente a la cirugía en FA, presentaron FA postquirúrgica el 89,5% del grupo B y el 90% del grupo A, lógicamente, sin diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,96$ ). De entre los pacientes que no tenían FA antes de la cirugía, el número de pacientes que presentaban F.A. al alta fue de 6 (9,6%) en el grupo de las estatinas y de 1 (2,12%) en el grupo sin tratamiento con estatinas, siendo las diferencias entre los 2 grupos no

significativas ( $p = 0,10$ ). De entre los pacientes que ya estaban previamente a la cirugía en FA, continuaban en FA al alta sólo el 80% del grupo A y el 89,5% del grupo B, tampoco sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,48$ ).

El tiempo de ventilación mecánica, medido en horas y empezando a contar desde la llegada de los pacientes a la Unidad de Reanimación, fue menor en el grupo que recibía estatinas ( $28,25 \pm 59,9$  horas vs  $39,6 \pm 105$  horas), sin ser éstas diferencias estadísticamente significativas.

El porcentaje de pacientes que presentó insuficiencia renal aguda oligúrica con cifras de creatinina  $> 2$  mg/dl en Reanimación y de aquéllos que requirieron de hemofiltro fue muy similar en los 2 grupos.

El 7,1% de los pacientes que recibían estatinas y el 9,1% de los que no las tomaban presentaron criterios de bajo gasto cardíaco, definido por un índice cardíaco  $<$  de  $2,5$  l/min/m<sup>2</sup> y caracterizado por hipotensión arterial (presión arterial media  $<$  a 65 mmHg), congestión pulmonar (presión de aurícula izquierda  $>$  a 18 mmHg), oliguria (diuresis  $<$  a 1 ml/Kg/h), acidosis metabólica y necesidad del uso de inotrópicos

La temperatura media de las primeras 12 horas desde la llegada de los pacientes a la Unidad de Reanimación fue ligeramente inferior en el grupo de las estatinas ( $36,46 \pm 1,38$  °C vs  $36,72 \pm 0,5$  °C,  $p = 0,17$ ).

El número de pacientes que presentaron en algún momento del ingreso tras la intervención infecciones (infección respiratoria, mediastinitis, infección urinaria o endocarditis sobre prótesis) fue, también, ligeramente inferior en el grupo de las estatinas (16 casos (22,5%) vs 18 casos (27,3%),  $p = 0,52$ ).

En el concepto de infección respiratoria utilizado para nuestro estudio, englobamos todos aquellos pacientes que cumplieren criterios de bronquitis aguda o neumonía y que requiriesen de tratamiento antimicrobiano empírico o específico según antibiograma. En este caso tampoco hubo diferencias significativas como puede verse en la Tabla 16

El número de mediastinitis también fue muy similar en los dos grupos.

Observamos mayor porcentaje de infecciones urinarias en el grupo de pacientes a tratamiento con estatinas (6 casos (8,5%) vs 2 casos (3%),  $p 0,17$ ) sin diferencias significativas.

Hubo un caso de endocarditis sobre prótesis del grupo a tratamiento con estatinas, sobre un recambio valvular mitral en un paciente reoperado en 2 ocasiones por sustitución valvular aórtica.

También comprobamos un caso en cada uno de los grupos a estudio de fuga perivalvular moderada-severa, una de ellas, referida anteriormente, en relación con una endocarditis sobre prótesis.

El número de accidentes cerebro vasculares (ACV) fue bajo en ambos grupos, sin diferencias significativas.

La media de estancia en la Unidad de Reanimación en días, considerando un máximo de 30 días para aquellos pacientes con estancia > de 30 días, fue ligeramente menor en el grupo de pacientes que recibían estatinas ( $6,35 \pm 7,77$  días vs  $7,19 \pm 9,16$  días,  $p 0,56$ ), así como la media de días de estancia global hospitalaria desde que son intervenidos ( $13,82 \pm 8$  días vs  $14,83 \pm 8,85$  días,  $p 0,49$ ), pero sin ser éstas diferencias significativas.

El número de muertes intrahospitalarias fue ligeramente mayor para el grupo sin estatinas (2 vs 4,  $p 0,45$ ). Todos los exitus sucedieron en la Unidad de Reanimación. De los pacientes del grupo de estatinas, fueron 3 pacientes mitrales y uno coronario, y del grupo sin estatinas fueron 2 pacientes mitrales, uno de ellos reoperado. Las medias del euroSCORE fueron las siguientes: Standard euroSCORE 10,25, Logistic euroSCORE 19,2 (grupo A) y Standard euroSCORE 9,5, Logistic euroSCORE 17,8 (grupo B).

**Tabla 16. Curso postquirúrgico.**

Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

	Tratamiento con estatinas (n=72)	Tratamiento sin estatinas (n=66)	valor de <i>p</i>
Necesidad de choque eléctrico, n	21 (30%)	26 (41,3%)	0,16
Sangrado postquirúrgico, mL/3 hrs	186 $\pm$ 168	174 $\pm$ 148	0,67
Sangrado postquirúrgico, mL/24 hrs	652 $\pm$ 452	620 $\pm$ 501	0,7
Media de transfusiones de concentrados de hematíes en las primeras 48 hrs	2,3 $\pm$ 2,06	2,37 $\pm$ 2,15	0,84
Reoperación por sangrado	1 (1,4%)	1 (1,5%)	0,95
FA postquirúrgica, n	24 (34,3%)	28 (42,4%)	0,32
FA al alta, n	14 (20%)	18 (27,3%)	0,31
Tiempo de ventilación mecánica, hrs	28,25 $\pm$ 59,9	39,6 $\pm$ 105	0,46
Insuficiencia renal aguda, n	9 (12,9%)	8 (12,5%)	0,95
Necesidad de hemofiltro, n	8 (11,4%)	5 (7,6%)	0,44
Bajo gasto, n	5 (7,1%)	6 (9,1%)	0,67
Temperatura las primeras 12 hrs, °C	36,46 $\pm$ 1,38	36,72 $\pm$ 0,5	0,17
Infecciones, n	16 (22,5%)	18 (27,3%)	0,52
Infección respiratoria	14 (19,7%)	16 (24,2%)	0,52
Mediastinitis	2 (2,8%)	3 (4,5%)	0,59
Infección urinaria	6 (8,5%)	2 (3%)	0,17
Endocarditis sobre prótesis	1 (1,4%)	0	0,33
Fuga perivalvular moderada-severa, n	1	1	--
ACV, n	1 (1,4%)	2 (3%)	0,53
Media de días en Reanimación	6,35 $\pm$ 7,77	7,19 $\pm$ 9,16	0,56
Media de días Postquirúrgicos	13,82 $\pm$ 8	14,83 $\pm$ 8,85	0,49
Muertes, n	4 (5,5%)	2 (3%)	0,45

## 2. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS NIVELES MEDIOS POSTQUIRÚRGICOS DE IL-6.

En un intento de averiguar cuales pueden ser los potenciales factores de confusión en relación con las estatinas y las cifras de IL-6, debemos analizar todas aquellas variables relacionadas con las estatinas (que ya las hemos determinado en el otro apartado) y/o aquellas variables relacionadas con la IL-6 (que es lo que vamos a determinar en este apartado 2). Una vez analizadas estas variables, tendremos una pista de cuales son los potenciales factores de confusión en relación con las estatinas y la IL-6, y podremos, por fin, realizar un análisis multivariado. El análisis multivariado (apartado 3) pretende decidir qué variables, de entre las muchas que hemos analizado, tienen relación real con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6. En nuestro caso pretende, específicamente, comentar qué papel tienen las estatinas per se, es decir, independientemente de cualquier otro factor, sobre estos niveles postquirúrgicos de IL-6.

A continuación, a modo de recordatorio, detallo como se calcularon los niveles medios postquirúrgicos de IL-6: se determinaron los valores de IL-6 basalmente (inmediatamente antes de la cirugía), a las 0h (al finalizar la cirugía), a las 6h, 24h y en la Unidad de hospitalización antes del alta hospitalaria. En un intento de estimar los valores medios postquirúrgicos, se calculó el "valor medio" de cada par de medidas temporalmente sucesivas; posteriormente se halló la media de estos "valores medios" ponderada por el número de periodos de 6 horas comprendidos entre cada par de medidas.

Mediante esta fórmula realizamos los verdaderos cálculos de la IL-6 media, uno **la IL-6 media en las primeras 24 horas** y otro **la IL-6 media hasta el alta**.

Ejemplo de cálculo de IL-6 media en las primeras 24 horas:

$$\text{IL-6 media en las primeras 24 horas} = \frac{A \times 1 + B \times 3}{4}$$

$$A = \text{IL-6 postquirúrgico} + \text{IL-6 a las 6 horas} / 2$$

$$B = \text{IL-6 a las 6 horas} + \text{IL-6 a las 24 horas} / 2$$

## 2.1. VARIABLES CUALITATIVAS.

Queremos relacionar los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 (variable cuantitativa) con diferentes variables cualitativas como las mostradas en la Tabla 16 y 17.

En la Tabla 16 y 17 se muestran los diferentes niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas y al alta, en función de diferentes variables cualitativas que podrían tener repercusión en los niveles de IL-6.

Como puede verse, en ninguna de las variables analizadas en las Tablas 16 y 17, existen diferencias significativas, excepto con la dislipemia. Por lo tanto, los niveles medios de IL-6 en las primeras 24 horas, son bastante similares y no varían significativamente en función de si es mujer o hombre, de si se padece o no fibrilación auricular, diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica, de si se es o no fumador activo, de si se uso recuperador durante la cirugía, de si se utilizó balón de contrapulsación antes o durante la cirugía, de la necesidad o no de choque eléctrico para revertir las arritmias ventriculares durante la salida de bomba, de si fue necesaria la reoperación por sangrado, de si hubo insuficiencia renal aguda postquirúrgica, de si hubo infecciones o distress respiratorio postquirúrgico o del uso o no de AINE o IECA.

Únicamente, existen diferencias estadísticamente significativas, dependiendo de si los pacientes presentaban dislipemia, presentando, éstos, niveles medios de IL-6 en las primeras 24 horas más bajos que los que no la padecían ( IL-6 media postquirúrgica en las primeras 24 horas  $72,46 \pm 50,6$  pg/mL vs  $110,73 \pm 82,41$  pg/mL,  $p=0,003$ ; IL-6 media postquirúrgica hasta el alta  $52 \pm 43,01$  pg/mL vs  $79,63 \pm 59,04$  pg/mL,  $p=0,008$ ).

Tabla 16. Nivel medio postQx de IL-6 en las primeras 24 horas.

Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

		Nivel medio postQx de IL-6 en las primeras 24 horas	Valor de <i>p</i>
Sexo	Mujer	82,44 $\pm$ 64,55	0,41
	Hombre	94,02 $\pm$ 72,20	
Fibrilación auricular	No	85,69 $\pm$ 61,68	0,12
	Si	110,45 $\pm$ 95,49	
Fumadores	No	85,99 $\pm$ 66,77	0,12
	Si	135,17 $\pm$ 91,61	
Diabetes	No	89,96 $\pm$ 67,94	0,86
	Si	92,35 $\pm$ 75,96	
Dislipemia	No	110,73 $\pm$ 82,41	0,003 (*)
	Si	72,46 $\pm$ 50,60	
Insuficiencia renal	No	88,33 $\pm$ 68,99	0,17
	Si	122,99 $\pm$ 80,68	
Recuperador	No	91,13 $\pm$ 72,08	0,36
	Si	66,18 $\pm$ 34,30	
Balón de contrapulsación	No	89,13 $\pm$ 68,24	0,30
	Si	125,89 $\pm$ 123,61	
Choque y lido	No	92,95 $\pm$ 73,03	0,63
	Si	86,10 $\pm$ 68,62	
Reoperación por sangrado	No	91,20 $\pm$ 70,82	0,55
	Si	48,65	
Insuficiencia renal postQx	No	90,42 $\pm$ 71,28	0,82
	Si	95,09 $\pm$ 70,69	
Infecciones	No	88,18 $\pm$ 68,39	0,41
	Si	100,68 $\pm$ 75,84	
Distress	No	88,10 $\pm$ 64,93	0,32
	Si	207,97 $\pm$ 162,43	
Modo de cirugía	Cirugía Cardíaca	84,31 $\pm$ 60,92	0,27
	Cardiología-coronarias	99,08 $\pm$ 80,98	
IECA	No	110,44 $\pm$ 65,46	0,14
	Si	86,19 $\pm$ 70,52	
AINE	No	88,71 $\pm$ 66,55	0,55
	Si	204,26 $\pm$ 196,33	

(\*) significación estadística  $p < 0,05$

Tabla 17. Nivel medio postQx de IL-6 hasta el alta.

Detalles (media  $\pm$  desviación estándar)

		Nivel medio postQx de IL-6 en las primeras 24 horas	Valor de <i>p</i>
Sexo	Mujer	65,01 $\pm$ 68,47	0,86
	Hombre	67,07 $\pm$ 47,08	
Fibrilación auricular	No	67,63 $\pm$ 58,19	0,67
	Si	62,03 $\pm$ 30,30	
Fumadores	No	63,96 $\pm$ 52,86	0,11
	Si	93,94 $\pm$ 59,75	
Diabetes	No	63,77 $\pm$ 46,70	0,32
	Si	76,49 $\pm$ 74,28	
Dislipemia	No	79,63 $\pm$ 59,04	0,008 (*)
	Si	52,00 $\pm$ 43,01	
Insuficiencia renal	No	63,75 $\pm$ 50,71	0,055
	Si	104,02 $\pm$ 79,83	
Recuperador	No	67,82 $\pm$ 55,23	0,38
	Si	47,71 $\pm$ 28,44	
Balón de contrapulsación	No	67,14 $\pm$ 5,19	0,40
	Si	35,04 $\pm$ 20,07	
Choque y lido	No	68,90 $\pm$ 62,58	0,57
	Si	62,33 $\pm$ 33,70	
Reoperación por sangrado	No	66,26 $\pm$ 54,28	0,84
	Si	55,47	
Insuficiencia renal postQx	No	63,51 $\pm$ 51,42	0,12
	Si	91,40 $\pm$ 72,75	
Infecciones	No	65,38 $\pm$ 53,06	0,71
	Si	69,95 $\pm$ 56,26	
Distress	No	64,99 $\pm$ 50,06	0,58
	Si	116,23 $\pm$ 136,70	
Modo de cirugía	Cirugía Cardíaca	61,44 $\pm$ 37,00	0,30
	Cardiología-coronarias	73,95 $\pm$ 71,30	
IECA	No	82,70 $\pm$ 50,13	0,12
	Si	62,34 $\pm$ 53,97	
AINE	No	63,50 $\pm$ 44,31	0,50
	Si	217,48 $\pm$ 224,30	

(\*) significación estadística  $p < 0,05$

## 2.2. VARIABLES CUANTITATIVAS.

En este caso queremos relacionar los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 (variable cuantitativa) con otras variables cuantitativas (CPK, creatinina, etc..).

Para ver si existe relación, o no, entre ellas, determinamos el coeficiente de correlación lineal y buscamos la significación estadística.

Las variables cuantitativas relacionadas con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas que guardan una correlación directa significativa son:

CPK a las 24 horas (p 0,007)

CPK mb a las 24 horas (p < 0,001)

Troponina I a las 24 horas (p 0,005)

Estos resultados, simplemente significan que la existencia de correlación directa de estas variables con la IL-6 media postquirúrgica, tienen asociación por el motivo que sea, pero no implican necesariamente causalidad.

### 3. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

El análisis univariado, sencillo de entender, da pistas sobre qué variables pueden estar relacionadas con los niveles medios de IL-6. Sin embargo, el análisis univariado por sí sólo lleva a conclusiones erróneas debido a los fenómenos de confusión e interacción (o modificación del efecto). Precisamente, para identificar estos dos fenómenos, tenemos el análisis multivariado, que es el que hemos utilizado en este apartado.

Como podemos observar en la Tabla 19, el coeficiente B, en regresión lineal múltiple, representa el aumento en los valores de IL-6 por cada unidad que aumente la variable en cuestión.

En las variables categóricas representa lo mismo, la diferencia en el valor de IL-6 por cada unidad de aumento de la variable en cuestión. En las variables categóricas de nuestro análisis multivariado, B representa la diferencia en los valores de IL-6 entre los que tienen esa característica y los que no.

Así, de las variables numéricas de la Tabla 19, las únicas que dan significación estadística son la CPK a las 24 horas y los niveles de colesterol preoperatorio. De tal forma que por cada UI/L que aumenta la CPK 24h, la IL-6 aumenta en 0.064 pg/ml ( $p = 0,018$ ) y por cada mg/dL que aumenta de Colesterol total preoperatorio, la IL-6 disminuye 0,27 ( $p = 0,047$ ). En el presente estudio, no parece que la puntuación del estándar euroscor ni el tiempo de CEC, como puede verse en la Tabla 19, influyan en los niveles de IL-6 postquirúrgica de las primeras 24 horas.

Por otro lado, de las variables categóricas que se observan en la Tabla 19, son estadísticamente significativas las variables: estatinas, fumadores, AINE, insuficiencia renal y la interacción estatina-AINE. A continuación se explicará el significado del coeficiente B en cada una de ellas.

Estatinas: el valor de IL-6 en los que tomaban estatinas preoperatoriamente es, en promedio, 36,436 pg/ml más bajo que en los que no las tomaban, es decir, las estatinas parecen disminuir los niveles de IL-6, además de manera estadísticamente significativa ( $p = 0,008$ ).

Fumadores: los pacientes que fueron fumadores activos hasta el momento del ingreso obtuvieron como promedio, unos niveles de IL-6 46,49 pg/ml más altos ( $p = 0,025$ ) que los que no fumaban.

Insuficiencia renal crónica previa : el valor de IL-6 en los que tienen insuficiencia renal es, en promedio, 75,479 pg/ml más alto que en los que no tienen insuficiencia renal crónica previa ( $p = 0,015$ ).

AINE: de los pacientes que en nuestro estudio estaban tomando AINE de forma crónica, el valor de IL-6 medio postquirúrgico de las primeras 24 horas, es en promedio, 258,6 pg/ml más alto ( $p < 0,0001$ ) que los pacientes que no estaban a tratamiento con estos antiinflamatorios.

Interacción estatina-AINE: aquellos pacientes que estaban a tratamiento crónico con AINE y además, tomaban preoperatoriamente estatinas, el nivel medio postquirúrgico de IL-6 de las primeras 24 horas, es en promedio, 267 pg/ml más bajo ( $p = 0,002$ ) que los niveles de los pacientes que no tenían asociación de dichos medicamentos.

En el presente estudio, como puede verse en la Tabla 19, el efecto de las estatinas sobre los niveles de IL-6 parece similar independientemente del tipo de cirugía (coronaria o no coronaria). De igual forma, no parece que influyan en los niveles de IL-6 postquirúrgica de las primeras 24 horas, el requerimiento de choque eléctrico y lidocaina para revertir las arritmias ventriculares, el que hubiese o no infecciones postquirúrgicas, el tener antecedentes de fibrilación auricular o de diabetes antes de la cirugía.

El análisis multivariado sugiere que la toma de estatinas pre-cirugía disminuye de manera independiente y estadísticamente significativa los niveles medios post-quirúrgicos de IL-6, son predictores independientes de la disminución de IL-6. Existe un fenómeno de interacción (también llamado de modificación del efecto) con la ingesta previa de AINEs, de tal manera que el efecto reductor de las estatinas sobre los niveles de IL-6 es mucho mayor en aquellos que concomitantemente recibían AINEs. En nuestro estudio, únicamente dos pacientes estaban a tratamiento con AINEs antes de la intervención, por dolor articular secundaria a artrosis crónica evolucionada, sin enfermedad autoinmune diagnosticada. De éstos, sólo un paciente, estaba a tratamiento con estatinas precirugía.

De manera secundaria (en principio esto no era el objetivo de nuestro estudio), también se identifican como factores independientes de aumento de los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos: ser fumador, la ingesta previa de AINE en ausencia de estatinas, niveles

aumentados de CPK a las 24 horas de la cirugía, la insuficiencia renal crónica previa y niveles bajos de colesterol pre-cirugía.

El efecto de las estatinas parece similar independientemente del tipo de cirugía (coronaria o no), lo cual se demuestra porque la interacción "estatinas-tipo de cirugía" no es estadísticamente significativa (datos no mostrados).

**Tabla 19.** Análisis multivariado (regresión lineal múltiple) con niveles medios de IL-6 de las primeras 24 horas.

<b>Variables</b>	<b>B</b>		<b>Valor de p</b>
<b>Estatinas</b>	-36,436	±13,281	0,008 (*)
<b>Estándar euroscor</b>	-,590	±2,698	0,827
<b>Fumadores</b>	46,493	±20,275	0,025 (*)
<b>AINE</b>	258,617	±56,500	0,000 (*)
<b>Cirugía coronaria - no coronaria</b>	8,587	±13,582	0,529
<b>Tº CEC</b>	-,025	±0,226	0,911
<b>choque y lido</b>	-6,630	±13,458	0,624
<b>Infecciones</b>	17,283	±15,083	0,255
<b>CPK 24h</b>	,064	±0,027	0,018 (*)
<b>Insuf renal</b>	75,479	30,229	0,015 (*)
<b>CT pre</b>	-,272	±0,134	0,047 (*)
<b>FA</b>	12,709	±15,979	0,429
<b>Diabetes</b>	-2,993	±13,738	0,828
<b>Interacción Estat-AINE</b>	-267,570	±82,146	0,002 (*)

(\*) Significación estadística  $p < 0,005$

**DISCUSIÓN**

## **1. RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON O SIN ESTATINAS.**

### **1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.**

#### **1.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES.**

Como se puede observar en la Tabla 3, los dos grupos de pacientes dependiendo de si tomaban (grupo A) o no (grupo B) estatinas son muy similares en cuanto al conjunto de características clínicas previas a la cirugía. Únicamente encontramos entre los factores de riesgo cardiovascular, un mayor porcentaje de diabetes mellitus estadísticamente significativo en el grupo a tratamiento con estatinas (37,5% vs 15,2%). Por otra parte, existe una mayor proporción significativa de fibrilación auricular (13,9% vs 28,8%) en el grupo que no tomaba estatinas. Esta significación desaparece en el momento que clasificamos la fibrilación auricular en crónica o paroxística, aunque el porcentaje sigue siendo más elevado en el grupo B como podemos ver en la Tabla 3.

En el análisis multivariado (regresión lineal múltiple) con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 durante las primeras 24 horas y también de IL-6 hasta el momento del alta, demostramos que las estatinas disminuyen los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos de manera independiente a cualquier otra variable, incluyendo la fibrilación auricular y la diabetes mellitus, como puede verse en las Tablas 19 y 20.

Además, en nuestro trabajo, se demuestra como el Standard euroSCORE, así como el Logistic euroSCORE, que evalúan el riesgo quirúrgico de los pacientes, son prácticamente idénticos en ambos grupos (Tabla 3).

Podemos afirmar con estos resultados, que las características clínicas basales de los dos grupos en función del tratamiento preoperatorio con o sin estatinas, son muy similares, y por lo tanto, muy comparables entre sí.

En los trabajos publicados hasta la fecha, en los cuales se analiza los efectos sobre la inflamación o la morbilidad de las estatinas, en función del tratamiento prequirúrgico con o sin estatinas en cirugía cardíaca, casi siempre los dos grupos fueron muy semejantes entre sí, en cuanto a sus características clínicas previas (397,399-401), con una cierta tendencia a presentar mayores factores de riesgo en el grupo que recibía estatinas (367,398). En el estudio de Clark LL y colaboradores (367), en el que se encontró que el uso prequirúrgico de estatinas estaba asociado independientemente con una reducción de la mortalidad a los 30

días aproximadamente del 40%, y una disminución del 20% en relación con la morbilidad, se observó que la incidencia de condiciones comórbidas (diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia) fue significativamente mayor en el grupo tratado con estatinas. En el grupo de Collard (368), se encontró una asociación entre el tratamiento preoperatorio con estatinas y la disminución de la mortalidad cardíaca en la CRC primaria y electiva; precisamente en ese trabajo, los pacientes que recibían tratamiento preoperatorio con estatinas, tuvieron significativamente mayor frecuencia de antecedentes de hiperlipemia ( $p = 0,001$ ), tabaquismo activo ( $p = 0,001$ ), implante de stent ( $p = 0,002$ ), y angioplastia transluminal coronaria ( $p = 0,001$ ), que los paciente que no recibían ningún tratamiento hipolipemiente.

Podemos afirmar, por tanto, que los dos grupos a estudio son muy similares entre sí en cuanto al conjunto de características clínicas previas a la cirugía.

### **1.1.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREOPERATORIO.**

Por otra parte, como puede verse en la Tabla 4, al analizar el uso prequirúrgico de otros fármacos observamos como el grupo A estaba a tratamiento en una mayor proporción que el grupo B con nitratos (43,1% vs 18,2%), antiagregantes (41,7% vs 22,7%), protectores gástricos (47,2% vs 27,3%), antidiabéticos orales (23,6% vs 9,1%) y benzodiazepinas (36,1% vs 19,7%). Estas diferencias son fácilmente explicables al analizar la proporción de cirugías coronarias en ambos grupos; en el grupo a tratamiento con estatinas existe un 44,4% de cirugía coronaria, por tanto, de cardiopatía isquémica; en el grupo que no recibía estatinas la proporción de cirugía coronaria es del 33,3%. Los pacientes con cardiopatía isquémica, es lógico pensar que están más sometidos a tratamiento con nitratos, antiagregantes y ansiolíticos por su patología de base. Además, cualquier paciente que reciba ácido acetil salicílico suele tomar, además, un protector gástrico para prevenir sangrados digestivos en relación a gastritis y úlceras gastroduodenales. Como ya se refirió antes, el grupo A presentó mayor porcentaje de diabéticos y por lógica, mayor proporción de pacientes a tratamiento con antidiabéticos orales, y como es de suponer, de cardiopatía isquémica, como consecuencia de ser la diabetes uno de los factores de riesgo fundamentales de ésta.

La proporción del resto de medicamentos observados en la Tabla 4, es muy similar en los 2 grupos a estudio.

Por otro lado, en nuestro estudio, se analizan de forma independiente, los efectos de varios medicamentos (como los IECAS y los antidiabéticos orales) sobre los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 a las 24 horas y al alta, para descartarlos como posibles factores de

confusión, sin observar diferencias significativas en los niveles por el simple hecho de tomarlos (Tabla 16, 17). En todo caso, aquellos pacientes diabéticos a tratamiento con antidiabéticos obtendrían cifras de IL-6 medias superiores a los pacientes no diabéticos (76,49 vs 63,7,  $p 0,32$ ), lo cual apoyaría aún más nuestra tesis a favor del efecto antiinflamatorio de las estatinas.

En esta tesis, como veremos más adelante, se demostró mediante el análisis multivariado, que las estatinas disminuyen los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos de manera independiente a cualquier otra variable, incluyendo cualquier tipo de medicación.

En el referido trabajo de Clark y colaboradores (367) en el que se analizaron retrospectivamente 3829 pacientes, también observaron un mayor uso de nitratos, aspirina, IECA Y betabloqueantes. A pesar, teóricamente de ser un grupo con mayor incidencia de condiciones comórbidas, obtuvieron una reducción significativa de la mortalidad y la morbilidad en el primer mes tras la cirugía. El trabajo de Clark estudió y demostró la asociación independiente de las estatinas con la reducción de la mortalidad y morbilidad postquirúrgica. Sin embargo, el uso de estatinas junto a la utilización de medicamentos cardioprotectores en este grupo, podría indicar que estos pacientes estaban mejor preparados para la intervención quirúrgica y que recibiesen más cuidados preoperatorios que el grupo que no tomaba estatinas. En una cohorte de pacientes con un mayor uso combinado de estatinas, aspirina y beta-bloqueantes después de un evento coronario, se demostró la menor recurrencia de infarto y mortalidad cardíaca (373).

En el estudio multicéntrico de Collard (368), con más de 5000 pacientes incluidos, en el que se demostró una reducción significativa de la mortalidad cardíaca en la CRC con CEC primaria electiva, asociada al tratamiento preoperatorio con estatinas, cuando analizamos el tratamiento médico previo, se observa que el grupo a tratamiento con estatinas tuvo una mayor proporción significativa de tratamiento con betabloqueantes y aspirina.

En los trabajos de Brull DJ (398) y Liakopoulos OJ (399) no recogieron los diferentes tratamientos medicamentosos que recibieron los pacientes. Sin embargo, en los trabajos de Máximo Chelo los grupos fueron iguales en lo que se refiere a tratamientos previos estudiados; en uno de ellos (397) se observó que la proporción de betabloqueantes, calcioantagonistas y nitratos fue igual en ambos grupos; en otro (400) también constataron que la proporción de aspirina, IECAS, betabloqueantes y calcioantagonistas fue similar para ambos grupos.

Radaelli A et al.(401) realizaron el único trabajo publicado en el que objetivan que la respuesta inflamatoria en pacientes revascularizados quirúrgicamente con CEC puede ser

parcialmente atenuada mediante el tratamiento precoz con altas dosis de IECAS y estatinas (ramiprilo 10 mg o enalaprilo 20 mg/ simvastatina 80 mg o atorvastatina 40 mg).

Por lo tanto, podemos decir que el grupo A obtuvo una mayor proporción de pacientes a tratamiento con antiagregantes, protectores gástricos, nitratos, antidiabéticos orales y benzodiazepinas, como en alguno de los trabajos referidos anteriormente, probablemente como consecuencia de la mayor proporción de pacientes coronarios en el grupo a tratamiento con estatinas. A pesar de esto, las características clínicas prequirúrgicas de ambos grupos fue muy similar, refrendado por la misma puntuación observada en el EuroSCORE. Analizados todos estos medicamentos como posibles factores de confusión, como veremos más adelante, ninguno fue capaz de alterar significativamente los niveles de IL-6 medios a las 24 horas ni al alta, dando mayor fuerza a la tesis de que las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias independientes.

### **1.1.3. TIPO Y DOSIS DE ESTATINA.**

Como se puede ver en la Tabla 5 y Figura 3, el tipo de estatina más utilizado fue la atorvastatina (63,9%), seguido de la simvastatina (22,2%), pravastatina (12,5%) y lovastatina (1,4%). La dosis más utilizada de atorvastatina, simvastatina y lovastatina fue de 20 mg y la de pravastatina 40 mg.

Esta distribución es parecida a la encontrada en el estudio retrospectivo de morbi-mortalidad de Clark y colaboradores (367). En el trabajo multicéntrico de Collard (368) no se recogió el tipo ni la dosis de estatina, pero sí la proporción de pacientes coronarios de cada país que tomaba estatinas antes de la cirugía. Se comprobó una tendencia a un mayor uso de estatinas en los pacientes coronarios cuanto más desarrollado fuese el país o el continente; p.e. en Asia sólo 1/3 de los pacientes coronarios tomaba estatinas antes de la cirugía, y en Inglaterra esta proporción se invierte a favor de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Brull DJ y colaboradores (398) en su cohorte prospectiva de pacientes estudiados hallaron como la simvastatina fue la estatina más frecuentemente utilizada, seguida de la atorvastatina, y posteriormente el resto. Máximo Chello y colaboradores (397) randomizaron a 40 pacientes con atorvastatina durante 3 semanas antes de la cirugía de revascularización coronaria con 20 mg/ día.

En otro trabajo más reciente (400), Máximo Chello y colaboradores realizaron un trabajo con 30 pacientes en el que randomizaron a cardiópatas que iban a ser sometidos a CRM con CEC a 40 mg/día de simvastatina o placebo durante 3 semanas antes de la cirugía.

En el trabajo más reciente de estas características, publicado en diciembre de 2007, Radaelli A et al. (401), randomizaron a 22 pacientes intervenidos de CRC con bomba con una combinación de IECAS/estatinas a dosis standard (ramiprilo 2,5 mg/ simvastatina 20 mg, o atorvastatina 10 mg) o a dosis altas (ramiprilo 10 mg o enalaprilo 20 mg/ simvastatina 80 mg o atorvastatina 40 mg).

Aunque Clark y colaboradores (367) claramente demostraron el efecto positivo sobre la morbimortalidad del tratamiento con estatinas a dosis mayoritariamente de 10 y 20 mg de las diferentes estatinas, la dosis para conseguir este efecto está todavía por definir. Un estudio observacional pequeño demostró que el tratamiento a corto plazo con estatinas (3-5 días) previamente a la cirugía de revascularización coronaria disminuía los eventos adversos cardiovasculares (349). Además, el uso de estatinas ha demostrado efectos rápidos tanto en la función endotelial como en los marcadores inflamatorios, produciendo dichos resultados desde 24 horas hasta 1 semana (355). Un reciente estudio indica que muchos de los efectos pleiotrópicos a corto plazo del tratamiento con atorvastatina ocurren a las 2 semanas, lo cual podría ser importante a la hora de valorar los beneficios precoces del tratamiento con estatinas (355). En cualquier caso, se necesitan más estudios para definir cual es la ventana óptima temporal de pretratamiento con estatinas antes de los procedimientos cardíacos. Nuestro equipo de trabajo, en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, obtuvo por establecer un periodo mínimo de 3 semanas a tratamiento con estatinas antes de la cirugía, porque nos pareció suficientemente seguro para conseguir los efectos pleiotrópicos deseados, basándonos en función de los resultados reflejados en la literatura publicada hasta la fecha.

#### **1.1.4. TIPOS DE CIRUGÍA.**

En la Tabla 6 se muestra la distribución comparativa de los diferentes tipos de cirugía en ambos grupos, observando una distribución bastante homogénea cuando comparamos cirugía coronaria (aislada o asociada), con 44,4% para el grupo A y 33,3% para el grupo B, y cirugía no coronaria, con 55,6% para el grupo A y 66,7 para el B.

Cuando se analiza la cirugía coronaria aislada, objetivamos una proporción estadísticamente mayor en el grupo A que en el B (29,2% vs 13,6%), probablemente en relación con que los pacientes con cardiopatía isquémica reciben, en buena lógica, mayor proporción de tratamiento con estatinas. La cirugía no coronaria o valvular fue más frecuente en ambos grupos que la cirugía coronaria. También en ambos grupos la cirugía valvular aórtica fue la cirugía aislada más frecuentemente realizada.

Como ya se pudo observar en los resultados del análisis multivariado de regresión lineal múltiple, el efecto encontrado de las estatinas sobre los niveles de IL-6 medios postquirúrgicos, es independiente del tipo de cirugía, ya sea cirugía coronaria o cirugía valvular (Tabla 19 y 20).

En los 5 estudios publicados hasta la fecha (397-401) en los que se analiza el efecto del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre las interleuquinas tras intervenciones de la cirugía cardíaca, sólo se incluyeron en el estudio, pacientes que fueron intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica, y en ningún caso pacientes sometidos a reemplazos valvulares.

En el estudio multicéntrico de Collard (368), que relaciona beneficios en la morbi-mortalidad postquirúrgica cardíaca asociada al tratamiento previo con estatinas, sólo incluye pacientes revascularizados quirúrgicamente de forma electiva y no incluye el protocolo pacientes valvulares.

En otros estudios como el de Clark (367) se analizan los efectos de las estatinas administradas previamente a la cirugía cardíaca (coronaria y no coronaria), sobre la morbi-mortalidad postquirúrgica (a los 30 días). En este estudio el 80% fueron cirugías de revascularización miocárdica aislada o asociada a otros procedimientos valvulares y en el 20% reparaciones o recambios valvulares aislados. El uso de estatinas fue menor en el grupo valvular (7% vs 32%). La mortalidad y morbilidad fue menor en aquellos pacientes que tomaban estatinas, pero sólo fue significativo en los que habían sido revascularizados. Probablemente este resultado no fue significativo en el grupo valvular, como resultado de la pérdida de poder estadístico al ser una muestra más reducida.

Nuestra muestra de estudio, refleja la distribución del tipo de cirugía (cirugía valvular) que más frecuentemente es realizada hoy en día en nuestro Servicio, y probablemente, en el resto de Servicios de Cirugía Cardíaca de España, mostrando la tendencia a la disminución en la última década de la revascularización miocárdica quirúrgica. En cualquier caso, tal y como se muestra en la Tabla 6, en este trabajo existe una distribución homogénea entre los dos grupos a estudio cuando comparamos cirugía coronaria y cirugía no coronaria. Además, en los resultados del análisis multivariado de regresión lineal múltiple, se demostró que el efecto encontrado de las estatinas sobre los niveles de IL-6 medios postquirúrgicos, es independiente del tipo de cirugía, ya sea cirugía coronaria o cirugía valvular.

#### **1.1.5. CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS DE LOS PACIENTES.**

El origen de los pacientes antes de la cirugía presentó una distribución prácticamente idéntica en ambos grupos como puede verse en la Tabla 7. La mayor parte de los pacientes intervenidos fueron ingresos programados en nuestro Servicio que provenían de sus domicilios (en torno al 60%), otro 30% fueron pacientes estables en el momento de la cirugía, pero que habían ingresado en Cardiología para estudios diagnósticos o para optimizar el tratamiento por descompensación de su patología de base. Sólo un 10% de los pacientes hubo que intervenirlos desde la Unidad de coronarias, pero en ningún caso sin ser emergencias.

Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al número de injertos en los pacientes coronarios, con  $2,04 \pm 0,61$  en el grupo a tratamiento con estatinas (grupo A) y de  $1,71 \pm 0,84$  en el que no recibió estatinas (grupo B). La media de injertos coronarios no es muy alta, debido a que en nuestro estudio, clasificamos como pacientes coronarios, a los de cirugía coronaria aislada y los de cirugía mixta (coronarios + valvulares), siendo en este último caso, en la mayoría de las ocasiones, un solo injerto coronario el utilizado.

No hubo diferencias en cuanto al uso de antifibrinolíticos en uno u otro grupo. El ácido aminocaproico fue el antifibrinolítico más utilizado. Nuestro trabajo fue realizado antes de la suspensión cautelar del uso de Aprotinina en España, por lo que están incluidos también en el estudio. Desde el 19 de Noviembre de 2007, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios acordó, como medida de precaución, suspender la comercialización del medicamento Trasylol<sup>®</sup>, que contiene aprotinina por vía parenteral. Se produjo la interrupción del ensayo clínico BART, que se estaba realizando en Canadá, al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina (185-187).

La media en minutos del tiempo de CEC y del tiempo de isquemia fue también similar en los grupos a estudio.

Estas variables operatorias también fueron similares a las encontradas en otros trabajos relacionados con éste (397-401).

Una vez más, todos estos datos observados en la Tabla 7, en relación con las características operatorias del trabajo, refuerzan la hipótesis de que ambos grupos son similares y por tanto muy comparables entre si.

#### **1.1.6. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS BASALES DE LOS GRUPOS.**

Las características analíticas basales de ambos grupos están reflejadas en la Tabla 8, mostrando valores dentro de la normalidad e iguales en la mayoría de parámetros medidos en

los dos grupos a estudio. Existen diferencias significativas en los valores de bilirrubina total ( $0,64 \pm 0,4$  mg/dl en el grupo a tratamiento con estatinas y  $0,87 \pm 0,5$  mg/dl en el grupo que no recibía estatinas,  $p 0,02$ ), pero con valores dentro del rango de la normalidad, lo que no demuestra ningún tipo de significación clínica.

Los niveles de colesterol total y LDL, como era de esperar, resultaron significativamente inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas (colesterol total  $160,43 \pm 39,5$  mg/dL vs  $183,69 \pm 50,5$  mg/dL,  $p 0,004$ , y LDL  $91,64 \pm 31,3$  mg/dL vs  $119,69 \pm 47$ ,  $p 0,001$ ). Las cifras de HDL y de triglicéridos fueron muy similares en ambos grupos.

Curiosamente, en el grupo de Clark (367) al ser un estudio retrospectivo con miles de pacientes, no pudieron obtener las cifras de colesterol pre y postquirúrgico. Asimismo, en el estudio multicéntrico de Collard (368), a pesar de ser prospectivo, tampoco recogió cifras de colesterol.

El equipo de Máximo Chello en su primer trabajo con atorvastatina (397), obtuvo que el perfil lipídico antes de la cirugía en el grupo de las estatinas se benefició significativamente, con disminución de las cifras de colesterol total (colesterol total  $5,4$  mmol/L vs  $6,2$  mmol/L) y aumento de las lipoproteínas de alta densidad ( $1,7$  mmol/L vs  $1,2$  mmol/L). En su último trabajo con simvastatina, Máximo Chello (400) objetivó que el perfil lipídico prequirúrgico tras el inicio de la simvastatina mejoró, pasando de niveles de colesterol total de  $6,2 \pm 1$  mmol/L a  $5,4 \pm 0,6$  mmol/L ( $p = 0,01$ ), HDL de  $1,3 \pm 0,4$  mmol/L a  $1,7 \pm 0,3$  mmol/L ( $p = 0,004$ ). Es decir, son resultados lógicamente congruentes con el nuestro.

Brull DJ. y colaboradores (398), aunque encontraron que los niveles de colesterol total fueron similares en los 2 grupos (Grupo A,  $176$  mg/dl vs Grupo B,  $190$  mg/dl), el perfil lipídico preoperatorio fue mejor en el grupo a tratamiento con estatinas, con menores cifras de LDL ( $97$  mg/dl vs  $118$  mg/dl) y mayores de HDL ( $51$  mg/dl vs  $45$  mg/dl), siendo estadísticamente significativo únicamente para el LDL.

Es de destacar que en nuestro estudio, ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios relacionados con la toma de estatinas.

En conclusión, tal y como se muestra en la Tabla 8, podemos afirmar que partimos de cifras inferiores prequirúrgicas de colesterol total y de LDL en el grupo a tratamiento con estatinas, y que en el resto de parámetros medidos antes de la cirugía, no se observan diferencias significativas entre los grupos, lo cual apoya la tesis de que se trata de grupos muy similares en cuanto a características clínicas y analíticas basales, y por tanto, muy comparables entre sí.

## **1.2. EVOLUCIÓN ANALÍTICA DE LOS PACIENTES.**

### **1.2.1. EVOLUCIÓN ANALÍTICA POSTQUIRÚRGICA.**

Cuando analizamos la evolución analítica postquirúrgica (Tabla 9), antes de la cirugía y en la Planta de Hospitalización una vez estabilizados los pacientes, se objetivan cambios similares y esperables en los dos grupos.

Es de destacar como después de unos días de la intervención quirúrgica, podemos observar en la Tabla 9, elevación de los reactantes de fase aguda como la VSG o la Ferritina; disminución del hierro y la transferrina, ligera elevación de las enzimas hepáticas; no modificación de los niveles de bilirrubina y TSH respecto a los valores prequirúrgicos. No se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de las diferentes variables encontradas en función de si estaban en el grupo a tratamiento prequirúrgico con o sin estatinas.

En otros estudios recogidos en la literatura parecidos a éste en cuanto a diseño (397-401) no se determinaron las cifras postquirúrgicas de estos parámetros, posiblemente porque los autores no las consideraron relevantes o no eran motivo de sus objetivos.

### **1.2.2. COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS PREQUIRÚRGICO Y POSTQUIRÚRGICO.**

Como ya se reflejó en la Tabla 10 los niveles de colesterol total y LDL prequirúrgicos resultaron significativamente inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas. Las cifras de HDL y de triglicéridos prequirúrgicos fueron muy similares en ambos grupos. Sin embargo, los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos postquirúrgicos no difieren significativamente entre los dos grupos a estudio.

En nuestro estudio, cabe destacar la disminución de las cifras postquirúrgicas de colesterol total, LDL y HDL respecto los niveles basales en ambos grupos, lo que de alguna forma, apoyaría la hipótesis de los efectos beneficiosos pleiotrópicos de las estatinas, restando protagonismo lo efectos hipolipemiantes como únicos causantes de los hallazgos encontrados en la presente tesis.

En ninguno de los demás trabajos revisados, en los que se intentan observar los efectos antiinflamatorios de las estatinas preoperatorias, se determinan los niveles postquirúrgicos del colesterol y triglicéridos.

### **1.2.3. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DEL HEMATOCRITO, UREA Y CREATININA.**

En la Tabla 11 y Figuras 4, 5 y 6, observamos la evolución cronológica del hematocrito, creatinina y urea, desde antes de la intervención hasta poco antes del alta hospitalaria, sin observar diferencias significativas entre los dos grupos a estudio, reforzando la idea de la evolución paralela de los parámetros analíticos medidos hasta el momento.

Los niveles plasmáticos de urea y creatinina, disminuyen ligeramente durante las primeras 24 horas. La mayoría de los empeoramientos de la función renal comienzan a partir de este momento. Las siguientes valores recogidos de estos parámetros son en la Unidad de Hospitalización, tras varios días y con el paciente estable, de ahí que casi todas las cifras, ya estén dentro de la normalidad, no reflejando, probablemente, el empeoramiento de la función renal camuflado en ese intervalo de tiempo.

#### **1.2.4. EVOLUCIÓN DE MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO POSTQUIRÚRGICOS.**

La evolución enzimática se detalla en la Tabla 12 y Figuras 7 y 8. Se midieron los niveles de CPK, CPK mb masa y troponina I tras finalizar la intervención al llegar el paciente a la Unidad de Reanimación, a las 6 horas y a las 24 horas desde que llega a Reanimación.

Este apartado aporta datos sumamente trascendentales y novedosos que pudieran explicar los objetivos principales de esta tesis doctoral.

Se observa un aumento progresivo de las cifras de CPK a las 6 y a las 24 horas, sin existir diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo no tratado con estatinas. A pesar de esto, las cifras de CPK son siempre más bajas en el grupo A que en el grupo B, rozando la significación estadística a las 24 horas ( $292 \pm 223$  vs  $375,4 \pm 259$ ,  $p = 0,056$ ).

Los niveles de CPK mb obtienen un pico máximo a las 6 horas en ambos grupos. Como puede observarse la curva de la Figura 7, las cifras observadas en el grupo a tratamiento con estatinas son siempre inferiores a las del grupo que no recibía tratamiento, siendo esta diferencia únicamente significativa en la medición de las 24 horas ( $19,7 \pm 23$  vs  $33,1 \pm 32$ ,  $p = 0,02$ ).

Consideramos importante el destacar el hecho de que en el presente estudio, las cifras de Troponina I también se elevan en ambos grupos tras la llegada de los pacientes a la Unidad de Reanimación. En la curva de la Figura 8, se observan valores inferiores de Troponina I en las tres mediciones realizadas en el grupo que estaba recibiendo estatinas, siendo esta diferencia significativa en la toma de las 24 horas ( $4,15 \pm 3,5$  vs  $6,64 \pm 8$ ,  $p = 0,04$ ).

Las cifras altas de CPK en el postoperatorio, además del miocardio, pueden proceder de múltiples fuentes, entre ellas músculos esqueléticos del tórax y las pantorrillas. Sin embargo, la CPK-mb masa es específica del miocardio y es posible su liberación por isquemia durante la CEC, así como por las incisiones miocárdicas y aórticas durante la operación (p.e., aurícula derecha para la canulación de las cavas). Debido a la liberación casi universal de la CPK-mb, el diagnóstico de IM no se debe establecer a menos que la CPK-mb esté significativamente aumentada (p.e.  $> 30$  ng/mL), y además, cumpla con una serie de variables diagnósticas ya especificadas en la revisión de la literatura. Como vemos en la Tabla 12, en el grupo B los niveles de CPK-mb siempre están por encima de esta cifra en las diferentes mediciones ( $31,7 \pm 2$  ng/mL al llegar a a Reanimación,  $36,1 \pm 2$  ng/mL a las 6 horas,  $33,1 \pm 3$  ng/mL a las 24 horas de la cirugía), al contrario de lo que ocurre en el grupo A, en el que excepto a las 6 horas, los niveles de CPK-mb siempre están por debajo de 30 ng/mL ( $23 \pm 1$  ng/mL al llegar a a Reanimación,  $30,8 \pm 3$  ng/mL a las 6 horas,  $19,7 \pm 2$  ng/mL a las 24 horas de la cirugía), y además, con significación estadística a las 24 horas respecto al grupo B ( $19,7 \pm 2$  vs  $33,1 \pm 3$ ,  $p = 0,02$ ).

Por otra parte, la experiencia sugiere que la Troponina I específica del corazón está elevada después de la operación en prácticamente todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC (409,410). Los pacientes con infarto de miocardio perioperatorio liberan mayores cantidades de troponina, de forma que la cifra sérica puede permanecer entre 10 y 20 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia, durante al menos, 4 o 5 días después de la operación. Incluso en los pacientes que no sufren un infarto de miocardio perioperatorio según los criterios diagnósticos convencionales, el aumento relativo de las proteínas como la troponina I cardíaca, por encima de los valores basales preoperatorios, es mayor que el de la CPK-mb, lo que sugiere que las mediciones de troponina pueden detectar pequeñas cantidades de daño tisular miocárdico, no detectadas por la CPK-mb. Como vemos en la Tabla 12, los niveles de Troponina I en el grupo A son siempre inferiores a los del grupo B, y en concreto con significación estadística a las 24 horas ( $4,15 \pm 3,5$  vs  $6,64 \pm 8$ ,  $p = 0,04$ ).

Cuando analizamos todas las variables cuantitativas registradas en nuestro estudio, con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas, como puede verse en el apartado de Resultados, en busca de una asociación mediante un coeficiente de correlación, los únicos parámetros que demuestran correlación directa con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 son: la CPK a las 24 horas ( $p < 0,007$ ), CPK mb a las 24 horas ( $p < 0,001$ ), y Troponina I a las 24 horas ( $p < 0,005$ ). Esto no implica causalidad, pero si demuestra asociación entre estos valores y los niveles postquirúrgicos de IL-6. De alguna forma, a

mayor inflamación (valorado por niveles de IL-6), mayores niveles de CPK, CPK mb y Troponina I. Por otra parte, como acabamos de comentar en nuestro trabajo, hallamos en los resultados, una disminución significativa en el grupo a tratamiento con estatinas de las cifras de CPK mb y de Troponina I postquirúrgicas, sobre todo a las 24 horas de la intervención (Figuras 7 y 8); y además, demostramos como el grupo a tratamiento preoperatorio con estatinas, obtiene niveles significativamente inferiores de IL-6 a las 6 horas, a las 24 horas, al alta y de IL-6 media postquirúrgica a las 24 horas y al alta (Tabla 13 y 14, Figuras 11, 13 y 14).

Estos hallazgos podrían sugerir una mayor protección miocárdica, y como consecuencia, un menor daño miocárdico producido en el grupo a tratamiento con estatinas. Teniendo en cuenta todo lo dicho anteriormente, que las características basales de los pacientes fueron similares y que incluso los tiempos de isquemia durante el clampaje aórtico y los tiempos de circulación extracorpórea, también fueron casi idénticos, el único factor diferencial que nos queda para justificar estos hallazgos sería el tratamiento con estatinas, apoyando la hipótesis de que, de alguna manera, producen una mayor protección miocárdica, probablemente en relación a sus efectos antiinflamatorios ampliamente demostrados.

Por otro lado, merece especial mención, el hecho de que en el grupo A (a tratamiento con estatinas), existe una mayor proporción de pacientes coronarios; los pacientes sometidos a CRC suelen tener las cifras de marcadores de daño miocárdico ligeramente más elevados que los pacientes no coronarios. Paradójicamente, el grupo A, con mayor proporción de coronarios, fue el que obtuvo cifras de CPK-mb y Troponina I a las 24 horas de la cirugía significativamente más bajas que el grupo B.

En los otros trabajos de similar diseño a éste (397-401), en los que se intentaba demostrar los efectos antiinflamatorios de las estatinas en pacientes revascularizados, no tuvieron en cuenta la medición de los biomarcadores de daño miocárdico. Pascual DA y colaboradores (421) en un reciente estudio prospectivo no randomizado, demostraron que el tratamiento con estatinas preoperatorio disminuye las complicaciones en los primeros 30 días después de la cirugía coronaria y que ofrece protección adicional en pacientes con elevación de troponina > de 0,01 ng/ ml sin relación con marcadores inflamatorios.

En un reciente trabajo publicado en abril de 2007 por Knayzer B y colaboradores (422) se estudiaron 156 pacientes de forma consecutiva extrayéndoles una única muestra de sangre para medir los niveles plasmáticos de troponina I. En este estudio el objetivo fue examinar la relación entre parámetros asociados a la inflamación y la elevación de de troponina I y la fibrilación auricular en cirugía cardíaca. Los niveles de troponina I fueron significativamente mayores en aquellos pacientes que no estaban a tratamiento previo con

estatinas (21,6 +/- 4,1 ng/mL vs. 13,3 +/- 0,9 ng/mL,  $p = 0,05$ ). El estudio de regresión logística reveló como predictores independientes de la elevación de troponina I, a los siguientes parámetros: tratamiento preoperatorio sin estatinas, hipofosfatemia, fiebre postquirúrgica y las complicaciones respiratorias postquirúrgicas.

No existió correlación entre estos parámetros y la FA postquirúrgica, y no existió correlación entre los niveles plasmáticos de troponina I postquirúrgicos y la aparición de FA postquirúrgica. Un análisis multivariado demostró que sólo fueron predictores independientes de FA, el agrandamiento de la aurícula izquierda y la estancia hospitalaria prolongada. Por lo tanto, podríamos decir que existe una correlación significativa entre los parámetros asociados a la inflamación y la elevación de los niveles plasmáticos de troponina I después de la cirugía cardíaca.

Deducimos de los resultados de este estudio y del nuestro, que el tratamiento con estatinas prequirúrgico podría ser beneficioso en reducir la respuesta inflamatoria postquirúrgica y la elevación de la troponina I.

Existen múltiples estudios (411-417) en pacientes revascularizados que sugieren que los diferentes niveles de troponina cardíaca medidos de 18 a 24 horas después de la cirugía están asociados a mayor proporción de muerte postquirúrgica y a una mayor estancia hospitalaria (411-417). Es más, las guías prácticas clínicas de la American Heart Association/American College of Cardiology de 2004, dicen que los biomarcadores cardíacos medidos las primeras 24 horas tras CRC pueden ayudar en predecir el pronóstico (418). Pero, es cierto que la mayoría de estos estudios y conclusiones están basados en poblaciones de pacientes sometidos únicamente a cirugía de revascularización miocárdica y pocos en pacientes de cirugía cardíaca abierta no coronarios, por lo tanto, todavía estaría por determinar si las cifras de troponinas tienen implicaciones pronósticas en cirugía cardíaca con CEC no coronaria. Precisamente, en un reciente trabajo de hace pocos meses del grupo de A. Selcuk (419), parecen haber demostrado como niveles de la Troponina I cardíaca postquirúrgica por encima de 13 ng/mL, medida 24 horas después de la cirugía cardíaca (coronaria y valvular), está independientemente asociada a muerte postquirúrgica e infarto de miocardio, y mejora la capacidad de predecir la mortalidad operatoria en comparación con las escalas de riesgo quirúrgico. Por otro lado, Vemes E. et al. (420) demostraron como los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC con coronarias sanas tenían el mismo perfil de liberación de troponina I cardíaca que los pacientes sometidos a CRC en ausencia de infarto de miocardio (pico postquirúrgico a las 12 horas de  $6,35 \pm 6,5$  para la CRC y  $5,38 \pm 8,5$  ng/mL para la cirugía cardíaca abierta). Curiosamente, si hubo una correlación, en el grupo de cirugía cardíaca abierta, entre los niveles de Troponina I y el tiempo de isquemia

(tiempo de clampaje aórtico) y el tiempo de CEC. Sin embargo, en el grupo de coronarios, los niveles de Troponina I sólo se correlacionaron con la aparición de infarto de miocardio. Este trabajo sugiere que la Troponina I puede ser un marcador de isquemia miocárdica después de cirugía cardíaca abierta no coronaria (420). En nuestro trabajo, como puede verse en la Tabla 12, las cifras de Troponina I a las 6 y 24 horas en el grupo B son parecidas a las mostradas en el estudio de Vemes E. et al (420), sin embargo en el grupo a tratamiento con estatinas estas cifras son inferiores y estadísticamente significativas a las 24 horas.

En definitiva, todos estos trabajos, lo que intentan demostrar, con éxito en alguno de ellos, es que existe una relación entre implicaciones pronósticas y determinados niveles de CPK-mb y Troponina I.

Recapitulando los resultados obtenidos en relación con los biomarcadores de daño miocárdico de esta tesis, encontramos una disminución significativa en el grupo a tratamiento con estatinas de las cifras de CPK mb y de Troponina I postquirúrgicas, sobre todo a las 24 horas de la intervención (Figuras 7 y 8); demostramos como el grupo a tratamiento preoperatorio con estatinas, obtiene niveles significativamente inferiores de IL-6 a las 6 horas, a las 24 horas, al alta y de IL-6 media postquirúrgica a las 24 horas y al alta (Tabla 13 y 14, Figuras 11, 13 y 14); además, los únicos parámetros que demuestran correlación directa con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 son: la CPK a las 24 horas ( $p < 0,007$ ), CPK mb a las 24 horas ( $p < 0,001$ ), y Troponina I a las 24 horas ( $p < 0,005$ ), demostrando una correlación directa entre estos valores y los niveles postquirúrgicos de IL-6.

Por lo tanto, todos estos hallazgos podrían sugerir una mayor protección miocárdica, y como consecuencia, un menor daño miocárdico en el grupo a tratamiento con estatinas. Teniendo en cuenta lo referido hasta ahora, que las características basales de los pacientes fueron similares y que incluso los tiempos de isquemia durante el clampaje aórtico y los tiempos de circulación extracorpórea, también fueron casi idénticos, el único factor diferencial que nos queda para justificar estos hallazgos sería el tratamiento con estatinas, apoyando la hipótesis de que, de alguna manera, producen una mayor protección miocárdica, probablemente en relación a sus efectos antiinflamatorios ampliamente demostrados. De igual forma, estas cifras inferiores de los biomarcadores de daño miocárdico, como ya se ha demostrado en otros trabajos, podrían tener implicaciones pronósticas que no han sido objeto de nuestro estudio en esta tesis, y que en todo caso, probablemente, necesitaría de estudios randomizados y de poblaciones más numerosas para hallar resultados significativos.

### 1.2.5. PERFIL CRONOLÓGICO DE LAS INTERLEUQUINAS.

En la Tabla 13 y en las Figuras 9, 10, 11 y 12 se observa la evolución cronológica de las IL-8, IL-6, IL-2R y del TNF- $\alpha$ .

Los valores de TNF- $\alpha$  registrados tras la cirugía se elevan después de la cirugía, alcanzando niveles pico justamente al finalizar la intervención, pero prácticamente sin rebasar los límites normales y sin existir diferencias significativas en los valores medidos entre los 2 grupos a estudio (Tabla 13, Figura 9).

El TNF- $\alpha$  es uno de los factores proinflamatorios más importantes para activar la síntesis de otras citoquinas e inducir la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (32), entre otras muchas funciones, como vimos en la revisión de la literatura.

En cirugía cardíaca el TNF- $\alpha$  se eleva precozmente.

Es frecuente que las concentraciones del TNF no sean altas al medirlas en individuos con inflamación sistémica, probablemente porque las muestras de la prueba se obtienen mucho tiempo después de la exposición al estímulo inflamatorio primario. Ello explicaría en parte el hecho de que en algunos estudios de cirugía cardíaca se hayan detectado valores altos de TNF, y no así en otros (42-45).

Mássimo Chello et al. en su primer trabajo (398), en el que randomizaron a 40 pacientes con atorvastatina o placebo antes de la cirugía coronaria, obtuvieron un resultado similar al nuestro en cuanto al perfil cronológico del TNF- $\alpha$ . El TNF- $\alpha$  se incrementó progresivamente en los 2 grupos, alcanzando el pico en los 2 grupos a las 4 horas, para disminuir progresivamente desde entonces hasta valores basales a las 72 horas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en ninguna de las mediciones (pico máximo 11 pg/ml vs 12 pg/ml). Sin embargo, Mássimo Chello en su más reciente trabajo (400), en el que randomiza a 30 pacientes a simvastatina o placebo, demuestra que dicha estatina redujo significativamente los valores pico de interleuquinas IL-6 e IL-8 y del TNF- $\alpha$  postquirúrgicas. Es decir, las diferencias sólo fueron significativas a las 4 horas. La cinética de los valores de interleuquinas fue siempre la misma en todos los grupos; aumento progresivo con el pico máximo a las 4 horas, y a partir de ahí, disminución progresiva hasta las 72 horas, sin llegar a alcanzar los valores mínimos basales; los valores más altos de la curva siempre los obtuvo el grupo que no estaba a tratamiento con simvastatina, después el grupo a tratamiento con estatinas y los niveles más bajos de interleuquinas el grupo de cirugía sin bomba. Los valores máximos de TNF- $\alpha$  a las 4 horas del grupo que no recibía simvastatina fueron de 12 pg/ml y el que tomaba estatinas en torno a 9,5 pg/ml.

Radaelli A et al. (401) realizaron un trabajo publicado en diciembre de 2007 en el que demuestran que la respuesta inflamatoria en pacientes revascularizados quirúrgicamente con CEC puede ser parcialmente atenuada mediante el tratamiento precoz con altas dosis de IECAS y estatinas. Es un estudio en el que randomizan a 22 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con bomba con una combinación de IECAS/estatinas a dosis standard (ramiprilo 2,5 mg/ simvastatina 20 mg, o atorvastatina 10 mg) o a dosis altas (ramiprilo 10 mg o enalaprilo 20 mg/ simvastatina 80 mg o atorvastatina 40 mg). Los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  se incrementaron tras la cirugía en los dos grupos, pero en el grupo en el que combinaban dosis altas de IECA y estatinas la elevación de estas interleuquinas fue significativamente menor que el grupo que utilizó dosis standard.

Liakopoulos OJ y colaboradores (399) objetivaron que las mediciones postquirúrgicas de TNF- $\alpha$  no variaron en función de si hubo tratamiento prequirúrgico con estatinas.

Brull DJ y colaboradores (398) no midieron el efecto de las estatinas sobre las cifras plasmáticas postquirúrgicas de TNF- $\alpha$ .

En definitiva, en nuestro trabajo, observamos una ligera elevación de los niveles postquirúrgicos de IL-6, con un pico máximo justamente después de la cirugía, y sin diferencias significativas entre el grupo A y B en ninguna de las mediciones registradas.

Las cifras de IL-8 observadas presentan una elevación progresiva tras la cirugía con CEC hasta las 24 horas, momento en el que comienzan a disminuir progresivamente hasta poco antes del alta. Los valores encontrados en los 2 grupos, están siempre en el rango de la normalidad establecida. Las mediciones a las 6 y 24 horas y la medición antes del alta de la IL-8 dan cifras inferiores en el grupo que recibía estatinas, sin ser en ninguna de ellas diferencias significativas (Tabla 13, Figura 10).

La IL-8 poseen un fuerte poder de atracción de los neutrófilos, favorece la adhesión de moléculas neutrófilas y estimula la degranulación neutrófila con liberación de enzimas proteolíticas (32), entre otras muchas acciones, como se pudo estudiar en la revisión de la literatura.

Existen múltiples estudios en los que se relaciona de una forma clara la implicación de la IL-8 con las intervenciones cardíacas (60,61,66-69).

En el grupo de Massimo Chello (397) la IL-8 se comportó de manera similar a la IL-6, siendo significativamente mayor a las 4 horas de la cirugía en el grupo placebo que en el grupo de atorvastatina (49 pg/ml vs 68 pg/ml), pero en el resto de mediciones, aunque en el grupo a tratamiento con estatinas siempre obtuvo cifras menores comparadas al grupo placebo, las mediciones estuvieron en el rango de la normalidad, dibujando una curva muy

similar a la de nuestro trabajo. Igualmente, en el último trabajo de Máximo Chello (61) se observa un comportamiento de la cinética de la IL-8 similar al de su primer estudio, con niveles de IL-8 significativamente inferiores, únicamente a las 4 horas, en aquellos pacientes que tomaron previamente simvastatina.

Liakopoulos OJ y colaboradores (399) objetivaron que las mediciones postquirúrgicas de IL-8 no variaron en función del tratamiento prequirúrgico con las estatinas.

Brull y colaboradores (398) y Radaelli A et al. (401) no obtuvieron datos de la IL-8, por lo que no podemos comparar.

Por lo tanto, en nuestro estudio, demostramos una elevación postquirúrgica de IL-8 tras intervenciones cardíacas con CEC similar a la de otros trabajos de la literatura, con un pico máximo a las 24 horas, y con valores inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas en todas las mediciones postquirúrgicas realizadas, aunque ninguna de ellas significativa.

La IL-6 es responsable de la coordinación de la fase aguda (32), que consiste en fiebre, taquicardia, leucocitosis, alteración de la permeabilidad vascular e incremento de las proteínas de fase aguda, entre otras muchas funciones que pudimos repasar en la revisión de la literatura (32).

En líneas generales, en cirugía cardíaca se eleva más tardíamente que el TNF y la IL-1.

Se ha demostrado el aumento de los valores de **IL-6** en el contexto de las intervenciones cardíacas, sin que ello ocurra invariablemente (47,48,50-53,56-62,64,69-74).

La IL-6 es considerado un depresor cardíaco. Las concentraciones séricas pueden correlacionarse con la mortalidad tras cirugía cardíaca pediátrica. Los niveles plasmáticos de IL-6 se han podido relacionar con la severidad de la respuesta inflamatoria tras la CEC (47). En algunos trabajos podría ser predictivo de infección después de la cirugía cardíaca en pacientes con la función ventricular no conservada (59) , en otros se la ha relacionado con la disminución de la función pulmonar postquirúrgica (75) . En ocasiones se le ha relacionado más con el grado de trauma quirúrgico (60).

Por tanto, la IL-6 parece ser responsable en parte, de la morbilidad asociada a la respuesta inflamatoria en relación con la CEC.

En el presente trabajo, los niveles de IL-6 observados antes de la intervención cardíaca están en cifras dentro del rango de la normalidad en los 2 grupos, para incrementarse progresivamente tras la cirugía con circulación extracorpórea y persistir en niveles elevados hasta las 24 horas, comenzando a disminuir paulatinamente desde entonces, aún siendo cifras por encima del rango de la normalidad, hasta poco antes del alta (Tabla 13, Figura 11).

Los niveles observados en cada una de las mediciones en el grupo a tratamiento con estatinas fueron siempre inferiores a los registrados en el grupo que no las tomaba, siendo estadísticamente significativas a las 6 horas ( $68,85 \pm 49,41$  vs  $108,91 \pm 108,8$ ,  $p=0,012$ ), a las 24 horas ( $71,7 \pm 73,1$  vs  $110,4 \pm 106,5$ ,  $p=0,015$ ) y antes del alta hospitalaria ( $21,61 \pm 12,03$  vs  $32,84 \pm 27,9$ ,  $p=0,005$ ) como puede verse en la Tabla 13 y el Figura 11.

Asimismo, también obtuvimos los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos en las primeras 24 horas y también hasta el alta, como puede verse en la Tabla 14 y Figuras 13, 14.

Los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas (Figura 13) son significativamente inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas respecto al grupo que no las toma ( $71,82 \pm 50,3$  vs  $112,88 \pm 82,86$ ,  $p=0,002$ ).

Los resultados son similares en cuanto a disminución estadísticamente significativa de los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos hasta el alta (Figura 14) en el grupo A respecto al grupo B ( $52,3 \pm 42,27$  vs  $80,3 \pm 59,9$ ,  $p=0,007$ ).

Además, realizamos un análisis multivariado (regresión lineal múltiple) con los niveles medios postquirúrgicos de la IL-6 durante las primeras 24 horas, demostrando que las estatinas disminuyen estos niveles medios postquirúrgicos de manera independiente del tipo de cirugía (es decir, independientemente de que sea cirugía coronaria o no coronaria).

En los trabajos publicados hasta la fecha encontrados en la literatura, en los que se valora el efecto antiinflamatorio del tratamiento preoperatorio con estatinas en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, sólo están incluidos pacientes coronarios, es decir, pacientes sometidos a CRC con CEC (397-401). Éste es el primer trabajo, en el que se demuestran los efectos antiinflamatorios del tratamiento preoperatorio con estatinas, mediante la disminución de IL-6 postquirúrgica en los pacientes intervenidos bajo CEC a CRC y a cirugía valvular. Tampoco, ningún estudio ha utilizado, la medición de los niveles de IL-6 medios postquirúrgicos como hemos realizado en nuestro trabajo; el motivo de la utilización de los niveles de IL-6 medios postquirúrgicos, es que dan una visión más real y fidedigna del comportamiento auténtico de la IL-6 en el postoperatorio.

Así, en los trabajos en los que se valora el efecto de las estatinas sobre los niveles de IL-6 tras cirugía de revascularización miocárdica (397-401) se encuentran resultados similares a los nuestros en cuanto al comportamiento de la cinética de la IL-6 postquirúrgica del análisis estratificado, pero teniendo en cuenta que en esos trabajos sólo incluyen pacientes coronarios, no realizan tantas mediciones como en el estudio de esta tesis (5 mediciones de interleuquinas por paciente) y no utilizan el concepto innovador de valores medios postquirúrgicos de IL-6.

Mássimo et al. (397,400) mostraron una curva de elevación de la IL-6 parecida a la de nuestro trabajo, en sus dos estudios en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica; El pico de IL-6 se dio a las 4 horas de la cirugía coronaria, mostrando desde entonces una disminución continua durante las siguientes 72 horas postquirúrgicas. El grupo de atorvastatina demostró cifras menores de IL-6 en todas las mediciones respecto al placebo, pero esta diferencia sólo fue significativa en la toma de las 4 horas (60 pg/ml vs 92 pg/ml). Exactamente, ocurrió lo mismo en su último trabajo (400) en el grupo de la simvastatina. En nuestra tesis, como ya comentamos con anterioridad, se demostró en el análisis estratificado una disminución significativa de la IL-6 en tres momentos diferentes de la cirugía (a las 6, 24 y >72 horas) y también, lo demostramos de una forma global midiendo los niveles medios postquirúrgicos. El estudio de Mássimo es un trabajo prospectivo randomizado, aunque con pocos pacientes (40 pacientes en total) y en el que sólo se analizan pacientes revascularizados quirúrgicamente. Nuestro trabajo es el primer estudio, de una cohorte prospectiva, aunque no randomizado, en el que se demuestra la disminución significativa de los niveles de IL-6 postquirúrgicos, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC que previamente habían tomado estatinas, independientemente del tipo de cirugía (coronaria o no coronaria), como se demuestra en el análisis multivariado.

Brull DJ. y colaboradores (398) demuestran por primera vez que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia a una disminución de los niveles de IL-6 tras cirugía de revascularización miocárdica electiva. En cuanto a los niveles de IL-6, el grupo que tomaba estatinas tuvo menores niveles preoperatorios de IL-6 (5 pg/ml vs 5,4 pg/ml); sin embargo, tras el análisis multivariado esta asociación se perdió. Los niveles de IL-6 a las 6 horas aumentaron en los 2 grupos significativamente después de la cirugía; sin embargo, la media fue significativamente menor en el grupo a tratamiento con estatinas (211 pg/ml vs 269 pg/ml). Este tampoco es un trabajo randomizado, realizan una única medida de IL-6 tras la cirugía cardíaca con CEC y sólo participan pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

Liakopoulos OJ y colaboradores (399) en un reciente estudio con 36 pacientes, demostraron una disminución de la IL-6 y un aumento de la IL-10 significativos en un grupo tratado con estatinas previo a cirugía coronaria con CEC. La liberación de IL-6 se atenuó en el grupo a tratamiento con estatinas a las 4h (2270 vs 5120 pg/ml) y a las 10 h (1295 vs 3116 pg/ml) comparado con el grupo control.

Radaelli A et al (401), como se dijo con anterioridad, demuestran que la respuesta inflamatoria en pacientes revascularizados quirúrgicamente con CEC puede ser parcialmente

atenuada mediante el tratamiento precoz con altas dosis de IECAS y estatinas, demostrado por una menor elevación de la IL-6 y el TNF- $\alpha$ .

En nuestro trabajo, a modo de síntesis, hallamos niveles de IL-6 postquirúrgicos elevados en los dos grupos a estudio, con valores inferiores en el grupo a tratamiento con estatinas en todas las mediciones realizadas, siendo estadísticamente significativas a las 6, 24 horas y antes del alta hospitalaria. También se demuestra como los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos calculados hasta las 24 horas y hasta el alta, son significativamente inferiores en el grupo A respecto al grupo B. Comparado con los trabajos en los que se valora el efecto de las estatinas sobre los niveles de IL-6 tras cirugía de revascularización miocárdica (397-401) se encuentran resultados similares a los nuestros en cuanto al comportamiento de la cinética de la IL-6 postquirúrgica del análisis estratificado, pero siempre siendo conscientes de que en esos trabajos sólo incluyen pacientes coronarios, no realizan tantas mediciones como en el estudio de esta tesis (5 mediciones de interleuquinas por paciente) y no utilizan el concepto innovador de valores medios postquirúrgicos de IL-6 incluido en nuestro estudio. Así que, teniendo en cuenta todo lo presente, se concluye que nuestro trabajo, es el primero publicado hasta la fecha, en el que se demuestra que los pacientes a tratamiento preoperatorio con estatinas antes de la cirugía cardíaca con CEC, presentan una disminución significativa de los niveles de IL-6 postquirúrgicos, independientemente del tipo de cirugía que sea (coronaria o valvular), como se demuestra en el análisis multivariado que analizaremos posteriormente.

Los valores obtenidos de IL-2R (Tabla 13, Figura 12) en el grupo que no tomaba estatinas comienzan a elevarse ligeramente tras la intervención cardíaca durante las primeras 24 horas, presentando el mayor pico en la medición antes del alta hospitalaria y siendo éste el único valor fuera del rango de la normalidad. En el grupo a tratamiento con estatinas, las cifras de IL-2R disminuyen ligeramente al finalizar la intervención y a las 6 horas de la misma, comenzando a elevarse desde entonces y presentando también un pico máximo antes del alta hospitalaria. Las cifras prequirúrgicas son ligeramente inferiores en el grupo que no tomaba estatinas y tras la intervención los niveles de IL-2R son siempre inferiores en el grupo que recibía estatinas, siendo esta diferencia, únicamente significativa, en los niveles registrados antes del alta hospitalaria ( $909,54 \pm 532,7$  vs  $1265,6 \pm 935,2$ ,  $p = 0,014$ ).

Se ha demostrado elevación de la IL-2R tras cirugía cardíaca con CEC, cirugía cardíaca sin bomba, así como en otras cirugías como la torácica (60).

En ninguno de los 5 trabajos que valoran el efecto de las estatinas en el perfil de ciertas interleuquinas después de cirugía de revascularización miocárdica, se estudió la IL-2R. Por lo tanto, esta trabajo de tesis, demuestra por primera vez en la literatura, una atenuación de los niveles de IL-2R tras intervenciones de cirugía cardíaca con CEC en pacientes a tratamiento preoperatorio con estatinas. Su significación clínica en este tipo de pacientes se desconoce. Su elevación tardía tras cirugía cardíaca y la atenuación de este incremento de sus niveles en los pacientes a tratamiento con estatinas podría tener implicaciones pronósticas o un papel en la morbi-mortalidad, que por el momento se desconoce.

#### **1.2.6. PERFIL CRONOLÓGICO DE CH50, C3c, C4 Y PROTEINA C REACTIVA.**

Los niveles de CH50, C3c y de C4 (Tabla 15, Figura 15, 16 y 17) presentan una franca disminución tras la intervención cardíaca con CEC, máxima inmediatamente después de la cirugía, para ir aumentando lenta, pero progresivamente en las siguientes 24 horas. Al alta los niveles están prácticamente iguales que en la primera medición prequirúrgica. No existen diferencias significativas de estos niveles entre los 2 grupos a estudio, excepto en los valores de C3c después de la cirugía, que son significativamente más bajos en el grupo que no tomaba previamente estatinas ( $67,56 \pm 18,6$  vs  $58,78 \pm 13,1$ ,  $p=0,03$ ), estando estas cifras ligeramente por debajo del rango de la normalidad (Tabla 15, Figura 16).

Este perfil denota la disminución del complemento durante y después de la cirugía cardíaca con CEC, probablemente por consumo durante la misma.

El papel del complemento en las intervenciones cardíacas con CEC como activador de inflamación sistémica clínicamente significativa no parece hasta el momento claro. En varios estudios, se informó del aumento de los valores del complemento como el C5 durante intervenciones cardíacas; en otros trabajos se habla del consumo y por tanto, de la disminución del complemento (C3,C4) durante la CEC (43,91-93). Por otra parte, en ninguno de los estudios recientes en los que se valora el papel de las estatinas como antiinflamatorios tras cirugía cardíaca (397-401), se obtuvieron mediciones del complemento.

En cualquiera de los casos, las estatinas no parecen influir en el perfil cronológico de los niveles de los factores del complemento medidos.

Los niveles de proteína C reactiva (Tabla 15, Figura 18) también presentan un aumento progresivo de sus niveles desde la primera medición hasta la última previa al alta. Pese a que en el grupo a tratamiento con estatinas estos niveles son inferiores en todas las mediciones,

ésta diferencia respecto al otro grupo, no es significativa en ninguno de los puntos. La proteína C reactiva es producida por el hígado y su nivel se eleva cuando hay una inflamación en todo el cuerpo (sistémica). El examen para esta proteína se considera un examen general y no específico; en otras palabras, puede revelar que hay inflamación presente en el cuerpo, pero no puede indicar dónde se presenta. Se utiliza en multitud de patologías como medidor de exacerbaciones o del correcto tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, lupus o vasculitis. La persistencia de los niveles elevados de proteína C reactiva días después de la intervención, demuestra la continuidad de los efectos inflamatorios de los pacientes operados del corazón con CEC hasta mucho tiempo después de la cirugía.

### 1.3. EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTQUIRÚRGICA.

En líneas generales, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables recogidas (Tabla 16) en función de si se estaba o no a tratamiento prequirúrgico con estatinas. Sin embargo, si que existen tendencias hacia una mejor o peor evolución en algunos parámetros estudiados, dependiendo de si se estaba en el grupo A (tratamiento preoperatorio con estatinas) o el grupo B (sin tratamiento prequirúrgico con estatinas), como iremos analizando a continuación.

Merece especial mención, aunque en ninguno de los casos fue significativo, la tendencia hacia una mejor evolución en el grupo a tratamiento con estatinas, en cuanto al tiempo de ventilación mecánica (28,25 horas vs 39,6 horas), la media de días en la Unidad de Reanimación (6,35 días vs 7,19 días) y la media de días postquirúrgicos hasta el alta (13,82 días vs 14,83 días).

El número de pacientes que necesitaron de choque eléctrico durante la cirugía fue menor en el grupo a tratamiento con estatinas (30% vs 41,3%,  $p = 0,16$ ), pero sin diferencias estadísticamente significativas. En ninguno de los trabajos de similar diseño a éste (58-62), en los que se intentaba demostrar los efectos antiinflamatorios de las estatinas en pacientes revascularizados, ni en ninguno de los estudios que analizan de forma global la morbilidad en relación al beneficio perioperatorio del tratamiento con estatinas en cirugía cardíaca (28, 29), incluyeron el choque eléctrico durante la cirugía, como posible variable a estudio, relacionada con un peor pronóstico. Probablemente, se necesite un estudio prospectivo, con una muestra de mayor tamaño, para poder implicar a las estatinas con una disminución de la necesidad del choque eléctrico intraoperatorio.

Por otra parte, El porcentaje de fibrilación auricular (FA) en el postoperatorio (ya fuera en la Unidad de Reanimación o en Planta de Cirugía Cardíaca), teniendo en cuenta a todos los pacientes, incluidos los que ya presentaban previamente F.A., fue de 34,3% para el grupo a tratamiento con estatinas y de 42,4% en el grupo de pacientes sin estatinas. El porcentaje de pacientes que seguían presentando fibrilación auricular al alta hospitalaria fue de 20% en el grupo de estatinas y de 27,3% en el grupo sin estatinas. Las diferencias en ninguno de los 2 casos fueron estadísticamente significativas.

Si tenemos únicamente en cuenta aquellos pacientes que no presentaban previamente a la cirugía antecedentes de F.A. (62 pacientes en el grupo a tratamiento con estatinas y 47 pacientes en los que no tomaban estatinas), el número de pacientes que presentó F.A. postquirúrgica fue de 15 (24%) en el grupo A y 11 (23%) en grupo B, sin diferencias

significativas entre ellos ( $p = 0,84$ ). De entre los pacientes que no tenían FA antes de la cirugía, el número de pacientes que presentaban F.A. al alta fue de 6 (9,6%) en el grupo de las estatinas y de 1 (2,12%) en el grupo sin tratamiento con estatinas, sin diferencias significativas ( $p = 0,10$ ). Otro dato analizado, es que de entre los pacientes que ya estaban previamente a la cirugía en FA, continuaban en FA al alta el 80% del grupo A y el 89,5% del grupo B, también sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,48$ ).

Existen estudios que han demostrado la capacidad de la atorvastatina en disminuir la recurrencia de fibrilación auricular tras cardioversión eléctrica (375) en contextos fuera de la cirugía cardíaca.

La fibrilación auricular es una complicación común tras la cirugía cardíaca, ocurriendo en algunas series en un 40% de los pacientes sometidos a cirugía coronaria y en > 50% de los pacientes operados de válvulas. Aunque no es una amenaza vital inminente, está asociado con una ventilación asistida prolongada y el uso de apoyo inotrópico, costos y estancias hospitalarias incrementadas, y morbilidad crónica significativa. La fibrilación auricular asociada a la cirugía cardíaca se ha relacionado con la inflamación y ante los ya demostrados efectos antiinflamatorios de las estatinas, se ha postulado su efecto sobre esta arritmia en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Patti G. y colaboradores (376), en un reciente y novedoso estudio, demuestran por primera vez en un trabajo randomizado que el tratamiento con estatinas antes de la cirugía coronaria disminuye la incidencia de fibrilación auricular postquirúrgica (reducción del 60%). Las diferencias del diseño de este trabajo respecto a nuestra tesis, es que se trata de un estudio randomizado, a doble ciego, en el que utilizan siempre la misma estatina (atorvastatina), a dosis más altas, de 40 mg/ día, excluyendo los pacientes con antecedentes de fibrilación auricular.

Aunque en el presente estudio de esta tesis, parece haber una tendencia a la mejoría sobre las arritmias de forma general, valorado por una menor necesidad de choque eléctrico intraoperatorio, menor incidencia de FA postquirúrgica y FA al alta hospitalaria cuando incluimos a todos los pacientes del estudio y una menor incidencia de FA al alta cuando se incluyen sólo los pacientes que ya padecían previamente FA, los resultados no son estadísticamente significativos y por lo tanto no podemos extraer conclusiones de interés clínicamente relevantes. Se necesitan estudios prospectivos, randomizados, con dosis de estatinas probablemente mayores, para poder dilucidar si realmente existen beneficios de las estatinas preoperatorias sobre la incidencia de FA u otras arritmias halladas en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Uno de los estudios más importantes y recientes en relación con el beneficio perioperatorio de la administración de estatinas en pacientes revascularizados quirúrgicamente, es el de Clark LL y colaboradores (367). Se trata de un estudio retrospectivo, en que se recogen a 3829 pacientes. La proporción de pacientes que tuvo morbilidad compuesta asociada (englobando infarto de miocardio, ictus, reoperación, insuficiencia renal e infección) dentro de los 30 primeros días fue significativamente menor en el grupo tratado con estatinas (5,9% vs 8,3%). Además este grupo obtuvo menos mortalidad en los primeros 30 días (2,5% vs 5,6%). De toda la muestra, aproximadamente un 80% (n=3113) fue cirugía de revascularización coronaria (CRC) o CRC con procedimientos valvulares, mientras que un 20% (n=716) fueron reparaciones o recambios valvulares aislados. El análisis multivariado demostró que la mortalidad a los 30 días fue mayor para el grupo valvular aislado (7,5% vs 2,0%). El uso de estatinas fue menor en el grupo valvular (7% vs 32%). Además, la mortalidad fue menor en el grupo valvular que estaba a tratamiento con estatinas (1,96% vs 7,5%). Este resultado no fue significativo para el grupo valvular aislado, probablemente como resultado de la pérdida de poder estadístico al ser una muestra más reducida.

El otro gran estudio que analiza de forma global la morbimortalidad en relación al beneficio perioperatorio del tratamiento con estatinas en cirugía cardíaca es el grupo de Collard (368). Es un estudio prospectivo, multicéntrico, con 5436 pacientes sometidos a CRC. El tratamiento con estatinas estuvo asociado independientemente a una reducción significativa (ajustada odds ratio [OR] 0,25; intervalos de confianza del 95% [IC] 0,07-0,08) del riesgo de muerte precoz (antes del tercer día postoperatorio) por causas cardíacas, en pacientes sometidos a CRC (0,3% vs 1,4%;  $p < 0,03$ ). La interrupción del tratamiento con estatinas después de la cirugía estuvo asociado independientemente con el incremento significativo de la mortalidad tardía (a partir del cuarto día postoperatorio hasta el alta) por cualquier causa (OR ajustada de 2,64; CI de 95% 1,32-5,26) comparado con los que no interrumpieron el tratamiento estatinas (2,64% vs 0,6%;  $p < 0,01$ ). Por lo que de este trabajo se concluye que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia a una reducción de la mortalidad cardíaca en la CRC primaria y electiva. La interrupción del tratamiento con estatinas postquirúrgico se asoció con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria.

También Abollans V et al. (377) realizaron un trabajo recientemente publicado, en el que demuestran por primera vez en la literatura, como la estatinas tienen un papel protector en la prevención del ACV tras CRC.

Sin embargo, en ninguno de los estudios recientes en los que se valora el papel de las estatinas como antiinflamatorios tras cirugía cardíaca (397-401), se pudieron encontrar

diferencias significativas en las variables medidas que reflejaban la evolución postquirúrgica. En estos trabajos y en la presente tesis, el reducido número de pacientes incluidos en las muestras supone una limitación en la significación de los resultados.

Todas las demás variables reflejadas en la Tabla 16, no obtuvieron significación estadística para ninguno de los grupos a estudio, como ya se comentó en el apartado de Resultados.

A modo de resumen, parece existir una tendencia a la mejoría en el grupo a tratamiento preoperatorio con estatinas, aunque sin significación estadística, en lo referente a las siguientes variables: menor necesidad de choque eléctrico tras la intervención para lograr desconectarlo de la CEC; menor incidencia de FA postquirúrgica y FA al alta hospitalaria cuando incluimos a todos los pacientes del estudio; menor incidencia de FA al alta cuando se incluyen sólo los pacientes que ya padecían previamente FA; menor tiempo de ventilación mecánica; menor porcentaje de bajo gasto cardíaco; menor temperatura las primeras 12 horas; menor porcentaje de infecciones en general, sobre todo, infección respiratoria y mediastinitis; menor estancia media en la Unidad de Reanimación y menor estancia media en el cómputo global postquirúrgico. Por otra parte, aunque también sin significación estadística, el grupo que no estaba a tratamiento con estatinas, presentó una tendencia a la mejoría en lo siguiente: menor incidencia de FA al alta teniendo en cuenta, únicamente, los pacientes que previamente a la cirugía no padecían dicha arritmia; una menor necesidad de hemofiltro; una menor mortalidad; y una menor incidencia de infección urinaria (Tabla 16).

Son necesarios, más estudios randomizados, prospectivos y con muestras de pacientes mucho más grandes, para poder dilucidar de forma más clara, el papel de las estatinas en la evolución postquirúrgica en cirugía cardíaca.

## 2. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS NIVELES MEDIOS POSTQUIRÚRGICOS DE IL-6.

### 2.1. VARIABLES CUALITATIVAS.

En las Tabla 16 y 17 se miden una serie de variables cualitativas que podrían influir en los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas y hasta el alta, y que por lo tanto, podrían ser factores de confusión en este trabajo.

En ninguna de las variables analizadas, excepto la dislipemia, existen diferencias significativas. Por lo tanto, los niveles medios de IL-6 en las primeras 24 horas, son bastante similares y no varían significativamente en función de si es mujer o hombre, de si se padece o no fibrilación auricular, diabetes o insuficiencia renal crónica, de si se es o no fumador activo, de si se uso recuperador durante la cirugía, de si se utilizó balón de contrapulsación antes o durante la cirugía, de la necesidad o no de choque eléctrico para revertir la fibrilación ventricular durante la salida de bomba, de si fue necesaria la reoperación por sangrado, de si hubo insuficiencia renal aguda postquirúrgica, de si hubo infecciones o distress respiratorio postquirúrgico o del uso o no de AINE o IECA.

Aunque las diferencias no son significativas, la mayor elevación de la IL-6 media postquirúrgica a las 24 horas reflejada en algunas circunstancias en la presente tesis, como ser fumador ( $85,99 \pm 66,77$  vs  $135,17 \pm 91,61$ ,  $p 0,12$ ), la insuficiencia renal postquirúrgica ( $88,33 \pm 68,99$  vs  $122,99 \pm 80,68$ ,  $p 0,17$ ) y la ingesta previa de AINES ( $88,71 \pm 66,55$  vs  $204,26 \pm 196,33$ ,  $p 0,55$ ), posteriormente en el análisis multivariado, sí se demuestran factores independientes de aumento de los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos de las primeras 24 horas (Tabla 19).

Únicamente existen diferencias estadísticamente significativas, dependiendo de si los pacientes presentaban dislipemia, presentando, éstos, niveles medios de IL-6 en las primeras 24 horas más bajos que los que no la padecían ( IL-6 media postquirúrgica en las primeras 24 horas  $72,46 \pm 50,6$  pg/mL vs  $110,73 \pm 82,41$  pg/mL,  $p = 0,003$ ; IL-6 media postquirúrgica hasta el alta  $52 \pm 43,01$  pg/mL vs  $79,63 \pm 59,04$  pg/mL,  $p = 0,008$ ). Prácticamente todos los pacientes con dislipemia diagnosticada, pertenecían al grupo a estudio porque estaban a tratamiento con estatinas. Únicamente 2 pacientes diagnosticados con dislipemia no estaban a tratamiento con estatinas, de ahí, que los resultados no sean completamente idénticos a los encontrados cuando lo analizamos en función de la toma o no de estatinas (Tabla 14, Figura 13, 14).

En el análisis multivariado analizado posteriormente, se demuestra que las estatinas disminuyen los niveles medios de IL-6 postquirúrgicos de manera independiente al resto de factores.

## **2.2. VARIABLES CUANTITATIVAS.**

Cuando analizamos todas las variables cuantitativas registradas en nuestro estudio, con los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 en las primeras 24 horas, en busca de una asociación mediante un coeficiente de correlación, los únicos parámetros que demuestran correlación con los niveles medios postquirúrgicos son: la CPK a las 24 horas ( $p < 0,007$ ), CPK mb a las 24 horas ( $p < 0,001$ ), y Troponina I a las 24 horas ( $p < 0,005$ ). Esto no implica causalidad, pero si demuestra asociación o correlación directa entre estos valores y los niveles postquirúrgicos de IL-6. De alguna forma, a mayores niveles de CPK, CPK mb y Troponina I, que son un reflejo del daño miocárdico, mayor inflamación (valorado por niveles de IL-6).

En un reciente estudio de hace varios meses (83) el objetivo fue examinar la relación entre parámetros asociados a la inflamación y la elevación de la troponina I y la fibrilación auricular en cirugía cardíaca. Se estudiaron 156 pacientes sometidos a CRC de forma consecutiva y se les extrajo una única muestra de sangre para medir los niveles plasmáticos de troponina I. De igual forma, se midieron prospectivamente parámetros clínicos, quirúrgicos y postquirúrgicos, así como otros datos asociados a la inflamación (hipofosfatemia, tratamiento con estatinas previo, fiebre postquirúrgica inmediata y ventilación mecánica prolongada). Se halló una correlación significativa entre estos parámetros asociados a la inflamación y la elevación de los niveles plasmáticos de troponina I después de la cirugía cardíaca. De algún modo consiguieron relacionar parámetros inflamatorios con niveles de troponina I.

Este es el primer trabajo de la literatura en el que se describe una correlación directa entre los niveles de IL-6 y los marcadores de daño miocárdico (niveles plasmáticos postquirúrgicos de la CPK a las 24 horas, CPK mb a las 24 horas y la Troponina I a las 24 horas). De lo cual podríamos deducir que los niveles altos de IL-6 postquirúrgicos estén asociados a mayor necrosis miocárdica postquirúrgica y probablemente a un peor curso postoperatorio. Se necesitan otros trabajos randomizados, prospectivos y de diferente diseño para poder demostrar esta hipótesis de causalidad.

### 3. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

El análisis multivariado (Tabla 19) sugiere que la toma de estatinas pre-cirugía disminuye (-36,436 pg/ml) de manera independiente y estadísticamente significativa los niveles medios post-quirúrgicos de IL-6, es decir, es un predictor independiente de la disminución de IL-6.

Este efecto de las estatinas es independiente del tipo de cirugía cardíaca (coronaria o valvular), como puede observarse en la falta de significación estadística de la Tabla 19.

De manera secundaria (en principio esto no era el objetivo de nuestro estudio), se identifican como factores independientes de aumento de los niveles medios de IL-6 post-quirúrgicos de las primeras 24 horas (Tabla 19): ser fumador, la ingesta previa de AINE en ausencia de estatinas, niveles aumentados de CPK a las 24 horas, la insuficiencia renal crónica previa a la cirugía y niveles bajos de colesterol pre-cirugía.

Existe un fenómeno de interacción (también llamado de modificación del efecto) con la ingesta previa de AINEs, de tal manera que el efecto reductor de las estatinas sobre los niveles de IL-6 es mucho mayor en aquellos que concomitantemente recibían AINEs (Tabla 19).

Para entenderlo mejor, podemos decir que:

- los que toman AINE y no estatina: la IL-6 es 258.617 pg/ml mayor
- los que toman estatina y no AINE: la IL-6 es 36.436 pg/ml menor.
- los que toman estatina + AINE: la IL-6 es  $36.436 + 267.570 = 304.006$  pg/ml menor

Por tanto, el efecto de las estatinas es diferente según si los pacientes tomaban o no AINE (es decir, el AINE es un modificador del efecto de la estatina sobre la IL-6).

El mayor nivel de IL6 en los que toman AINEs podría deberse a que éstos son un marcador de paciente con enfermedad inflamatoria. Serían precisamente, en estos pacientes con procesos inflamatorios (que todavía están por definir), donde las estatinas serían todavía más efectivas en reducir los niveles de inflamación postquirúrgicos.

Dado al reducido número de pacientes y al diseño del estudio, aunque los resultados son significativos, todavía se necesitan estudios prospectivos, randomizados y con mayor número de pacientes para poder sacar conclusiones definitivas en esta línea de investigación abierta desde ahora.

En definitiva, el análisis multivariado nos demuestra que el tratamiento prequirúrgico con estatinas disminuye de manera independiente y estadísticamente significativa los niveles medios post-quirúrgicos de IL-6 hasta las 24 horas. Todo esto es cierto, independientemente del tipo de cirugía cardíaca que sea, es decir, vale tanto para la cirugía coronaria como para la valvular. Además, el efecto reductor de las estatinas sobre los niveles de IL-6 es mucho mayor en aquellos que concomitantemente recibían AINEs.

Por otro lado, se identifican como factores independientes de aumento de los niveles medios de IL-6 post-quirúrgicos de las primeras 24 horas: ser fumador, la ingesta previa de AINE en ausencia de estatinas, niveles aumentados de CPK a las 24 horas, la insuficiencia renal crónica previa a la cirugía y niveles bajos de colesterol pre-cirugía.

**CONCLUSIONES**

1. El tratamiento preoperatorio con estatinas limita la respuesta inflamatoria sistémica observada tras intervenciones de cirugía cardíaca con CEC, interpretada ésta por una disminución significativa postquirúrgica de los niveles de interleuquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-2R), independientemente de que sea cirugía de revascularización coronaria o cirugía valvular.
2. El tratamiento prequirúrgico con estatinas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC reduce el daño miocárdico valorado por una disminución significativa de los niveles de CPK mb masa y de Troponina I.
3. El tratamiento preoperatorio con estatinas no demostró diferencias significativas en la morbi-mortalidad postquirúrgica de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC en nuestro estudio.
4. Existe una correlación directa entre los niveles medios postquirúrgicos de IL-6 y los niveles plasmáticos postquirúrgicos de la CPK a las 24 horas, CPK mb a las 24 horas y la Troponina I a las 24 horas.
5. Se identifican como factores independientes de aumento de los niveles medios de IL-6 post-quirúrgicos tras intervenciones de cirugía cardíaca con CEC: ser fumador, la ingesta previa de AINE en ausencia de estatinas, niveles aumentados de CPK a las 24 horas de la cirugía, la insuficiencia renal crónica previa y niveles bajos de colesterol pre-cirugía.

**BIBLIOGRAFÍA**

**BIBLIOGRAFÍA 1.**

1. Drury NE, Nashef SA. Related Articles, Links  
Outcomes of cardiac surgery in the elderly.  
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006 Jul;4(4):535-42. Review.
2. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL.  
Surgeon volume and operative mortality in the United States.  
N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2117-27.
3. Pritisanac A, Gulbins H, Rosendahl U, Ennker J.  
Outcome of heart surgery procedures in octogenarians: is age really not an issue?  
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007 Mar;5(2):243-50. Review.
4. Rosborough D. Related Articles, Links  
Cardiac surgery in elderly patients: strategies to optimize outcomes.  
Crit Care Nurse. 2006 Oct;26(5):24-6, 28-31; quiz 32. Review.
5. Rady MY, Ryan T, Starr NJ.  
Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery.  
Crit Care Med. 1998 Feb;26(2):225-35.
6. Yanto Sandy Tjang, Yvonne van Hees, Reiner Körfer, Diederick E. Grobbee, and Geert J.M.G. van der Heijden  
Predictors of mortality after aortic valve replacement  
Eur. J. Cardiothorac. Surg., September 2007; 32: 469 - 474. Review.
7. Murphy GJ, Angelini GD. Related Articles, Links  
Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality?  
J Card Surg. 2004 Nov-Dec;19(6):481-8. Review.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.  
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.  
The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.  
Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55. Review.
9. Robertson CM, Coopersmith CM. Related Articles, Links  
The systemic inflammatory response syndrome.  
Microbes Infect. 2006 Apr;8(5):1382-9. Epub 2006 Mar 23. Review.
10. Herskowitz A, Mangano DT. Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury?  
Anesthesiology. 1996 Nov;85(5):957-60.
11. Miller BE, Levy JH.  
The inflammatory response to cardiopulmonary bypass.  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 1997 May;11(3):355-66. Review.

12. Weiss SJ.  
Tissue destruction by neutrophils.  
N Engl J Med. 1989 Feb 9;320(6):365-76. Review.
13. Webster RO, Hong SR, Johnston RB Jr, Henson PM.  
Biological effects of the human complement fragments C5a and C5ades Arg on neutrophil function.  
Immunopharmacology. 1980 Jun;2(3):201-19.
14. Freeman BA, Crapo JD.  
Biology of disease: free radicals and tissue injury.  
Lab Invest. 1982 Nov;47(5):412-26. Review.
15. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK.  
Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery.  
Am Heart J. 1992 Jan;123(1):37-45.
16. Fosse E, Moen O, Johnson E, Semb G, Brockmeier V, Mollnes TE, Fagerhol MK, Venge P.  
Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass.  
Ann Thorac Surg. 1994 Aug;58(2):472-7.
17. Mythen MG, Purdy G, Mackie IJ, McNally T, Webb AR, Machin SJ.  
Postoperative multiple organ dysfunction syndrome associated with gut mucosal hypoperfusion, increased neutrophil degranulation and C1-esterase inhibitor depletion.  
Br J Anaesth. 1993 Dec;71(6):858-63.
18. Royston D.  
Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors.  
Int J Cardiol. 1996 Apr 26;53 Suppl:S11-37. Review.
19. Bjork J, Hugli TE, Smedegard G.  
Microvascular effects of anaphylatoxins C3a and C5a.  
J Immunol. 1985 Feb;134(2):1115-9.
20. Royston D, Fleming JS, Desai JB, Westaby S, Taylor KM.  
Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. Evidence for free radical generation.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1986 May;91(5):759-66.
21. Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, McCartney AC, Taylor KM.  
Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. Retinal microvascular studies in vivo with fluorescein angiography.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1988 Apr;95(4):668-76.
22. Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ.  
Red blood cell deformability in sepsis.  
Am J Respir Crit Care Med. 1998 Feb;157(2):421-7.
23. Banchereau J, Steinman RM.

Dendritic cells and the control of immunity.  
Nature 1998; 392:245-252.

24. Beutler B, Rietschel ET.  
Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin.  
Nat Rev Immunol 2003; 3:169-176.

25. Granucci F, Zanoni I, Feau S, Ricciardi-Castagnoli P.  
Dendritic cell regulation of immune responses: a new role for interleukin 2 at the intersection of innate and adaptive immunity.  
EMBO J 2003; 22:2546-2551.

26. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD.  
Inmunobiología. Barcelona: Masson, 2000.

27. Kaisho T, Akira S.  
Regulation of dendritic cell function through Toll-like receptors.  
Curr Mol Med 2003; 3:373-385.

28. Paul W.  
Fundamental immunology, fourth ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

29. Kohl BA, Deutschman CS.  
The inflammatory response to surgery and trauma.  
Curr Opin Crit Care. 2006 Aug;12(4):325-32. Review.

30. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW.  
Inflammatory response after abdominal surgery.  
Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2004 Sep;18(3):439-54. Review.

31. Sheeran P, Hall GM.  
Cytokines in anaesthesia.  
Br J Anaesth. 1997 Feb;78(2):201-19. Review.

32. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P.  
The role of cytokines in cardiac surgery.  
Int J Cardiol. 1996 Apr 26;53 Suppl:S1-10. Review.

33. Baumann H, Gauldie J.  
The acute phase response.  
Immunol Today. 1994 Feb;15(2):74-80. Review.

34. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW.  
Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration.  
N Engl J Med. 1988 Jun 9;318(23):1481-6.

35. Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer ST, Arthur K, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, et al.  
Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings.

Surgery. 1988 Aug;104(2):280-6.

36. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, Cerami A.  
Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia.  
Nature. 1987 Dec 17-23;330(6149):662-4.

37. Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, Manogue KR, Palladino MA Jr, Cerami A, Shires GT, Lowry SF.  
Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia.  
Surg Gynecol Obstet. 1988 Feb;166(2):147-53.

38. Jansen NJ, van Oeveren W, van Vliet M, Stoutenbeek CP, Eysman L, Wildevuur CR.  
The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary  
bypass.  
Eur J Cardiothorac Surg. 1991;5(4):211-7.

39. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijsman L, Wildevuur CR.  
Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass.  
Ann Thorac Surg. 1992 Oct;54(4):744-7; discussion 747-8.

40. Abe K, Nishimura M, Sakakibara T.  
Interleukin-6 and tumour necrosis factor during cardiopulmonary bypass.  
Can J Anaesth. 1994 Sep;41(9):876-7.

41. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, Turina MI.  
Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial.  
Ann Thorac Surg. 1995 Jan;59(1):137-43.

42. te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijsman L, Wildevuur CR.  
Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor  
necrosis factor.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Dec;110(6):1663-9.

43. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano  
DT, Greenfield LJ, Rankin JS.  
Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after  
uncomplicated coronary revascularization.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Oct;108(4):626-35.

44. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachier JL, Goldman M, Vincent JL,  
LeClerc JL.  
Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Feb;111(2):469-77.

45. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E,  
Planche C.  
Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Mar;111(3):545-53.

46. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH.

Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting.  
*Ann Thorac Surg.* 1996 Jul;62(1):184-90.

47. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C.  
Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass.  
*Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1499-502.

48. Furunaga A.  
[Measurement of cytokines at cardiopulmonary-bypass]  
*Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1994 Dec;42(12):2200-6. Japanese.

49. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S.  
Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury.  
*Can J Anaesth.* 1993 Nov;40(11):1016-21.

50. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Hultner L, Reichart B.  
Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation.  
*Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):389-94.

51. Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, Carreno MP, Laude M, Carpentier A, Kazatchkine MD.  
Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Dec;98(6):1100-6.

52. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM.  
Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Oct;108(4):636-41.

53. Quigley RL, Caplan MS, Perkins JA, Arentzon CE, Alexander JC, Kuehn BE, Hoff WJ, Wallock ME.  
Cardiopulmonary bypass with adequate flow and perfusion pressures prevents endotoxaemia and pathologic cytokine production.  
*Perfusion.* 1995;10(1):27-31.

54. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizekis C, Greenwald J, Flisser A, Spencer FC, Galloway AC, et al.  
Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass.  
*Ann Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):525-9.

55. Sander M, von Heymann C, von Dossow V, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, Spies CD.  
Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection.  
*Anesth Analg.* 2006 Jun;102(6):1623-9.

56. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, Weinhold C, Markewitz A.  
Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Oct;28(4):569-75.

57. Alcaraz AJ, Manzano L, Sancho L, Vigil MD, Esquivel F, Maroto E, Reyes E, Alvarez-Mon M.

Different proinflammatory cytokine serum pattern in neonate patients undergoing open heart surgery. Relevance of IL-8.

J Clin Immunol. 2005 May;25(3):238-45.

58. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM.

Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Dec;106(6):1008-16.

59. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW.

C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery.

Surgery. 2006 Aug;140(2):221-6.

60. Ashraf SS, Tian Y, Cowan D, Shaikh R, Parsloe M, Martin P, Watterson KG.

Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 1997 Oct;11(6):718-22.

61. Kawahito K, Kawakami M, Fujiwara T, Murata S, Yamaguchi A, Mizuhara A, Adachi H, Ino T.

Proinflammatory cytokine levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Does lung reperfusion influence the release of cytokines?

ASAIO J. 1995 Jul-Sep;41(3):M775-8.

62. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri VM. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Aug;130(2):378-83.

63. Tadic S, Ristic M, Balint B, Milic N.

[Interleukin-8 serum levels in patients with various types of open heart surgical procedures performed under extracorporeal circulation]

Acta Chir Iugosl. 2003;50(2):31-5. Croatian.

64. Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C.

Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Sep;126(3):718-25.

65. Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Satoh H, Ohtake S, Matsuda H.

Avoidance of full-sternotomy: effect on inflammatory cytokine production during cardiopulmonary bypass in rats.

J Card Surg. 2003 Sep-Oct;18(5):390-5.

66. Berendes E, Mollhoff T, Van Aken H, Schmidt C, Erren M, Deng MC, Weyand M, Loick HM.

Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting.

Anesth Analg. 1997 May;84(5):950-7.

67. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rocker GM.

- Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation.  
*Ann Thorac Surg.* 1992 May;53(5):833-8.
68. Almdahl SM, Waage A, Ivert T, Vaage J. Release of bioactive interleukin-6 but not of tumor necrosis factor-alpha after elective cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1993; 8:233
69. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations.  
*Ann Thorac Surg.* 1996 Jun;61(6):1714-20.
70. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Sellar G, Munoz C, Fuentes T, Gonzalez G, Alvarez B.  
Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass?  
*Crit Care Med.* 1993 Nov;21(11):1684-91.
71. Halter J, Steinberg J, Fink G, Lutz C, Picone A, Maybury R, Fedors N, DiRocco J, Lee HM, Nieman G.  
Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass.  
*J Extra Corpor Technol.* 2005 Sep;37(3):272-7.
72. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, Wahlers T.  
Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system.  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Jul;28(1):127-32.
73. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I, Witthaut R, Unverzagt S, Radke J, Zerkowski HR, Werdan K.  
Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Apr;129(4):760-6.
74. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.  
*Acta Cardiol.* 2004 Dec;59(6):624-9.
75. Ueyama K, Nishimura K, Nishina T, Nakamura T, Ikeda T, Komeda M.  
PMEA coating of pump circuit and oxygenator may attenuate the early systemic inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery.  
*ASAIO J.* 2004 Jul-Aug;50(4):369-72.
76. Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, Pfammatter JP, Pavlovic M, Zobrist C, Gygax E, Nydegger U, Carrel T.  
Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Jun;127(6):1688-96.
77. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Honkonen EL, Metsanoja R, Tarkka M.  
Relation of cytokines to vasodilation after coronary artery bypass grafting.

World J Surg. 2003 Oct;27(10):1093-8. Epub 2003 Aug 21.

78. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A.  
Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children.

Cardiol Young. 2003 Apr;13(2):161-7.

79. Levy JH, Tanaka KA.

Inflammatory response to cardiopulmonary bypass.

Ann Thorac Surg. 2003 Feb;75(2):S715-20. Review.

80. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE.

Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression.

J Exp Med. 1991 Oct 1;174(4):915-24.

81. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C.

Macrophage deactivation by interleukin 10.

J Exp Med. 1991 Dec 1;174(6):1549-55.

82. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM.

Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits.

Br J Anaesth. 1995 Dec;75(6):724-33.

83. Volk T, Dopfmer UR, Schmutzler M, Rimpau S, Schnitzler H, Konertz W, Hoeflich C, Docke WD, Spies CD, Volk HD, Kox WJ.

Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery.

Cytokine. 2003 Dec 21;24(6):237-43.

84. Best N, Sinosich MJ, Teisner B, Grudzinskas JG, Fisher MM.

Complement activation during cardiopulmonary bypass by heparin-protamine interaction.

Br J Anaesth. 1984 Apr;56(4):339-43.

85. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Bitran DD, Curd JG, Reves JG, Samuelson PN.

Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state.

Ann Thorac Surg. 1986 Feb;41(2):193-9.

86. Chiu RC, Samson R.

Complement (C3, C4) consumption in cardiopulmonary bypass, cardioplegia, and protamine administration.

Ann Thorac Surg. 1984 Mar;37(3):229-32.

87. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW.

Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins.

N Engl J Med. 1981 Feb 26;304(9):497-503.

88. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD.

Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1983 Dec;86(6):845-57.

89. Bonser RS, Dave JR, Davies ET, John L, Taylor P, Gaya H, Lennox SC, Vergani D.

Reduction of complement activation during bypass by prime manipulation.

Ann Thorac Surg. 1990 Feb;49(2):279-83.

90. Frank W. Sellke and Munir Boodhwani

Inhibition of complement activation in cardiac surgery

J. Thorac. Cardiovasc. Surg., Feb 2006; 131: 266 - 267. Editorial.

91. Bennet-Guerrero E. Structure and function of lipopolysaccharidies. *Microbes and Infection* 2002; 4:837-851.

92. Doran JE.

Biological effects of endotoxin.

Curr Stud Hematol Blood Transfus. 1992;(59):66-99. Review

93. Morrison DC, Ryan JL.

Endotoxins and disease mechanisms.

Annu Rev Med. 1987;38:417-32. Review.

94. Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP.

Presence of circulating endotoxins during cardiac operations.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 Jan;93(1):115-9.

95. Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG.

Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 Jun;93(6):832-7.

96. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF.

Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass.

JAMA. 1996 Apr 3;275(13):1007-12.

97. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ, van Deventer SJ, Sturk A, Stoutenbeek CP, Tytgat GN, Wildevuur CR, Eysman L.

Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996 Feb;10(2):187-94.

98. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Velthuis H, Stoutenbeek CP, Zandstra DF, Deventer SJ, Sturk A, Wildevuur CR, Eijsman L.

Endotoxaemia and postoperative hypermetabolism in coronary artery bypass surgery: the role of ketanserin.

Br J Anaesth. 1996 Oct;77(4):473-9.

99. Loick HM, Mollhoff T, Berendes E, Hammel D, Van Aken H.

Influence of enoximone on systemic and splanchnic oxygen utilization and endotoxin release following cardiopulmonary bypass.

Intensive Care Med. 1997 Mar;23(3):267-75.

100. Nilsson L, Kulander L, Nystrom SO, Eriksson O.

Endotoxins in cardiopulmonary bypass.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1990 Nov;100(5):777-80.

101. Myles P, Buckland M, Cannon G, Bujor M, Anderson J, Salamonsen B, Davis B.

The association among gastric mucosal pH, endotoxemia, and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass.

J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996 Feb;10(2):195-200.

102. Imai T, Shiga T, Saruki N, Nishikawa K, Fujita T, Morishita Y.

Change in plasma endotoxin titres and endotoxin neutralizing activity in the perioperative period.

Can J Anaesth. 1996 Aug;43(8):812-9.

103. Morrison DC, Cochrane CG.

Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins).

J Exp Med. 1974 Sep 1;140(3):797-811.

104. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, Banks SM, MacVittie TJ, Parrillo JE.

Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock.

J Exp Med. 1989 Mar 1;169(3):823-32.

105. Deitch EA.

Bacterial translocation of the gut flora.

J Trauma. 1990 Dec;30(12 Suppl):S184-9. Review.

106. Mythen MG, Webb AR.

The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction.

Intensive Care Med. 1994;20(3):203-9. Review.

107. Lundgren O. Physiology of intestinal circulation. En Martson A F-GR (ed). Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure. St. Louis: Mosby 1989:29-40.

108. Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, Morton IJ.

Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and no-pulsatile cardiopulmonary bypass.

Thorax. 1979 Oct;34(5):594-8.

109. Richardson PD, Withrington PG.

The effects of intraportal injections of noradrenaline, adrenaline, vasopressin and angiotensin on the hepatic portal vascular bed of the dog: marked tachyphylaxis to angiotensin.  
*Br J Pharmacol.* 1977 Feb;59(2):293-301.

110. Watkins WD, Peterson MB, Kong DL, Kono K, Buckley MJ, Levine FH, Philbin DM.  
Thromboxane and prostacyclin changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Aug;84(2):250-6.

111. Levine FH, Philbin DM, Kono K, Coggins CH, Emerson CW, Austen WG, Buckley MJ.  
Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow.  
*Ann Thorac Surg.* 1981 Jul;32(1):63-7.

112. Fiddian-Green RG.  
Gut mucosal ischemia during cardiac surgery.  
*Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Oct;2(4):389-99. Review.

113. Mythen MG, Webb AR.  
Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost.  
*Intensive Care Med.* 1994;20(2):99-104.

114. Mythen MG, Webb AR.  
Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery.  
*Arch Surg.* 1995 Apr;130(4):423-9.

115. Kavarana MN, Frumento RJ, Hirsch AL, Oz MC, Lee DC, Bennett-Guerrero E.  
Gastric hypercarbia and adverse outcome after cardiac surgery.  
*Intensive Care Med.* 2003 May;29(5):742-8. Epub 2003 Apr 11.

116. Martich GD, Boujoukos AJ, Suffredini AF.  
Response of man to endotoxin.  
*Immunobiology.* 1993 Apr;187(3-5):403-16. Review.

117. Cunnion RE, Parrillo JE.  
Myocardial dysfunction in sepsis. Recent insights.  
*Chest.* 1989 May;95(5):941-5.

118. Clauss M, Ryan J, Stern D. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by TNF: Insights into the role of endothelium in the host response to inflammatory stimuli. En Beutler B (ed). *Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine.* New York: Raven 1992:49-63.

119. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. Related Articles, Links  
The role of inflammation and cytokines in brain injury.  
*Neurosci Biobehav Rev.* 1996 Autumn;20(3):445-52. Review.

120. Weintraub WS, Jones EL, Craver J, Guyton R, Cohen C.  
Determinants of prolonged length of hospital stay after coronary bypass surgery.

Circulation. 1989 Aug;80(2):276-84.

121. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LA, Taylor PC.

J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care.

Ann Thorac Surg. 1990 Feb;49(2):179-86; discussion 186-7.

122. Sarr MG, Gott VL, Townsend TR.

Mediastinal infection after cardiac surgery.

Ann Thorac Surg. 1984 Oct;38(4):415-23. Review.

123. Miholic J, Hudec M, Domanig E, Hiertz H, Klepetko W, Lackner F, Wolner E.

Risk factors for severe bacterial infections after valve replacement and aortocoronary bypass operations: analysis of 246 cases by logistic regression.

Ann Thorac Surg. 1985 Sep;40(3):224-8.

124. Kress HG, Scheidewig C, Engelhardt W, Wallasch H, Elert O.

Prediction and prevention, by immunological means, of septic complications after elective cardiac surgery.

Prog Clin Biol Res. 1989;308:1031-5.

125. Collett B, Alhaq A, Abdullah NB, Korjtsas L, Ware RJ, Dodd NJ, Alimo E, Ponte J, Vergani D.

Pathways to complement activation during cardiopulmonary bypass.

Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Nov 10;289(6454):1251-4.

126. Parker DJ, Cantrell JW, Karp RB, Stroud RM, Digerness SB.

Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass.

Surgery. 1972 Jun;71(6):824-7.

127. EE WH Jr, KRUMHAAR D, FONKALSRUD EW, SCHJEIDE OA, MALONEY JV Jr.

Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations.

Surgery. 1961 Jul;50:29-39.

128. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Fuchs D, Reichart B.

Successful restoration of cell-mediated immune response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Jan;105(1):15-24.

129. Welsby IJ, Bennett-Guerrero E, Atwell D, White WD, Newman MF, Smith PK, Mythen MG.

The association of complication type with mortality and prolonged stay after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Anesth Analg. 2002 May;94(5):1072-8

130. Huddy SP, Joyce WP, Pepper JR.

Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery.

Br J Surg. 1991 Mar;78(3):293-6.

131. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V.

Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Nov;108(5):899-906.

132. Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ.  
Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1989 Dec;98(6):1107-12.

133. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW.  
Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction.  
Anaesthesia. 1992 Mar;47(3):267-8.

134. Geha AS, Sessler AD, Kirklin JW.  
Alveolar-arterial oxygen gradients after open intracardiac surgery.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1966 May;51(5):609-15.

135. el-Fiky MM, Taggart DP, Carter R, Stockwell MC, Maule BH, Wheatley DJ.  
Respiratory dysfunction following cardiopulmonary bypass: verification of a non-invasive technique to measure shunt fraction.  
Respir Med. 1993 Apr;87(3):193-8.

136. Turnbull KW, Miyagishima RT, Gerein AN.  
Pulmonary complications and cardiopulmonary bypass: a clinical study in adults.  
Can Anaesth Soc J. 1974 Mar;21(2):181-94.

137. Jansen NJ, van Oeveren W, van den Broek L, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Joen MC, Roozendaal KJ, Eysman L, Wildevuur CR.  
Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1991 Oct;102(4):515-25.

138. Inaba H, Kochi A, Yorozu S.  
Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass.  
Br J Anaesth. 1994 Mar;72(3):348-50.

139. Niazi Z, Flodin P, Joyce L, Smith J, Mauer H, Lillehei RC.  
Effects of glucocorticosteroids in patients undergoing coronary artery bypass surgery.  
Chest. 1979 Sep;76(3):262-8.

140. Jorens PG, De Jongh R, De Backer W, Van Damme J, Van Overveld F, Bossaert L, Walter P, Herman AG, Rampart M.  
Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone.  
Am Rev Respir Dis. 1993 Oct;148(4 Pt 1):890-5.

141. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL.  
Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men.  
Surgery. 1996 Jan;119(1):76-80.

142. Toledo-Pereyra LH, Lin CY, Kundler H, Replogle RL.  
Steroids in heart surgery: a clinical double-blind and randomized study.  
Am Surg. 1980 Mar;46(3):155-60.

143. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Solis E, Kaye MP, Clancy MS, Kolff J, Deeb GM.  
Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1986 Feb;91(2):252-8.
144. Andersen LW, Baek L, Thomsen BS, Rasmussen JP. Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. J Cardiothorac Anesth 1989;3:544-549.
145. Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M.  
Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Mar;121(3):561-9.
146. Chaney MA.  
Corticosteroids and cardiopulmonary bypass : a review of clinical investigations.  
Chest. 2002 Mar;121(3):921-31. Review.
147. Whitlock RP, Young E, Noora J, Farrokhyar F, Blackall M, Teoh KH.  
Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I.  
J Surg Res. 2006 May 15;132(2):188-94. Epub 2006 Mar 29.
148. Yeager MP, Rassias AJ, Fillinger MP, Discipio AW, Gloor KE, Gregory JA, Guyre PM.  
Cortisol antiinflammatory effects are maximal at postoperative plasma concentrations.  
Crit Care Med. 2005 Jul;33(7):1507-12.
149. Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, Vaissier E, Copeland J, McDonagh P, Debre P, Gandjbakhch I.  
The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Nov;26(5):932-8.
150. Anic D, Gasparovic H, Ivancan V, Batinic D.  
Effects of corticosteroids on inflammatory response following cardiopulmonary bypass.  
Croat Med J. 2004 Apr;45(2):158-61.
151. Weerwind PW, Maessen JG, van Tits LJ, Stad RK, Fransen EJ, de Jong DS, Penn OC.  
Influence of Duraflo II heparin-treated extracorporeal circuits on the systemic inflammatory response in patients having coronary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Dec;110(6):1633-41.
152. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Venge P.  
Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Dec;110(6):1623-32.
153. Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE, Mongero L, Spanier TB, Caliste X, Esrig B, Smith C.  
Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction.  
J Cardiothorac Vasc Anesth. 2002 Feb;16(1):37-42.

154. Jakob H, Hafner G, Iversen S, Hake U, Thelemann C, Prellwitz W, Oelert H.  
Reoperation and the centrifugal pump?  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6 Suppl 1:559-63.
155. Driessen JJ, Dhaese H, Fransen G, Verrelst P, Rondelez L, Gevaert L, van Becelaere M, Schelstraete E.  
Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. Effects on systemic haemodynamics, oxygenation, and inflammatory response parameters.  
*Perfusion.* 1995;10(1):3-12.
156. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J.  
Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination.  
*Intensive Care Med.* 1997 Dec;23(12):1251-7.
157. Tamiya T, Yamasaki M, Maeo Y, Yamashiro T, Ogoshi S, Fujimoto S.  
Complement activation in cardiopulmonary bypass, with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators.  
*Ann Thorac Surg.* 1988 Jul;46(1):47-57.
158. Jones HM, Matthews N, Vaughan RS, Stark JM.  
Cardiopulmonary bypass and complement activation. Involvement of classical and alternative pathways.  
*Anaesthesia.* 1982 Jun;37(6):629-33.
159. Videm V, Fosse E, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL.  
Complement activation with bubble and membrane oxygenators in aortocoronary bypass grafting.  
*Ann Thorac Surg.* 1990 Sep;50(3):387-91.
160. Croughwell ND, Newman MF, Lowry E, Davis RD Jr, Landolfo KP, White WD, Kirchner JL, Mythen MG.  
Effect of temperature during cardiopulmonary bypass on gastric mucosal perfusion.  
*Br J Anaesth.* 1997 Jan;78(1):34-8.
161. Menasche P, Peynet J, Lariviere J, Tronc F, Piwnica A, Bloch G, Tedgui A.  
Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions?  
*Circulation.* 1994 Nov;90(5 Pt 2):II275-9.
162. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Taniguchi K, Ichikawa H, Masai T, Shimazaki Y, Matsuda H.  
Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions.  
*ASAIO J.* 1995 Jul-Sep;41(3):M288-91.
163. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, Smith PK, Jones RH, Kirchner JL, Mark DB, Newman MF; Neurological Outcome Research Group; CARE Investigators of the Duke Heart Center. Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors.  
Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery.  
*Anesthesiology.* 2001 Nov;95(5):1110-9

164. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, Mathew J, Reves JG, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group (NORG); Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators' of the Duke Heart Center.  
Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery.  
*Stroke*. 2002 Feb;33(2):537-41.
165. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, Borst C, Buskens E, Grobbee DE, Robles De Medina EO, de Jaegere PP; Octopus Study Group.  
Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study.  
*Circulation*. 2001 Oct 9;104(15):1761-6.
166. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, McCall SA, Petersen RJ, Bailey DE, Weintraub WS, Guyton RA.  
Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial.  
*JAMA*. 2004 Apr 21;291(15):1841-9.
167. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW, Suyker WJ, Diephuis JC, van Boven WJ, de la Riviere AB, Borst C, Kalkman CJ, Grobbee DE, Buskens E, de Jaegere PP; Octopus Study Group.  
A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients.  
*N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):394-402.
168. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J.  
A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery.  
*N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):21-8.
169. Murakami T, Iwagaki H, Saito S, Ohtani S, Kuroki K, Kuinose M, Tanaka N, Tanemoto K.  
Equivalence of the acute cytokine surge and myocardial injury after coronary artery bypass grafting with and without a novel extracorporeal circulation system.  
*J Int Med Res*. 2005 Mar-Apr;33(2):133-49.
170. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A.  
Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress.  
*Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Aug;24(2):260-9. Review.
171. Bical OM, Fromes Y, Gaillard D, Fischer M, Ponzio O, Deleuze P, Gerhardt MF, Trivin F.  
Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery.  
*Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 May;29(5):699-702. Epub 2006 Mar 7.
172. Omar Mangoush, Sanjay Purkayastha, Saleem Haj-Yahia, James Kinross, Martin Hayward, Fabio Bartolozzi, Ara Darzi, and Thanos Athanasiou  
Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes  
*Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, June 2007; 31: 1058 - 1069. Review.

173. Andreasson S, Gothberg S, Berggren H, Bengtsson A, Eriksson E, Risberg B.  
Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants.  
*Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1515-7.
174. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, Safran D.  
High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to  
cardiopulmonary bypass in children.  
*Anesthesiology.* 1996 Nov;85(5):965-76.
175. Lust RM, Bode AP, Yang L, Hodges W, Chitwood WR Jr.  
In-line leukocyte filtration during bypass. Clinical results from a randomized prospective trial.  
*ASAIO J.* 1996 Sep-Oct;42(5):M819-22.
176. Mihaljevic T, Tonz M, von Segesser LK, Pasic M, Grob P, Fehr J, Seifert B, Turina M.  
The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. A  
clinical study.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Jun;109(6):1138-45.
177. Davies GG, Wells DG, Mabee TM, Sadler R, Melling NJ.  
Platelet-leukocyte plasmapheresis attenuates the deleterious effects of cardiopulmonary bypass.  
*Ann Thorac Surg.* 1992 Feb;53(2):274-7.
178. Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AA, Stevens W, Murphy MF, Williamson LM; Leucodepletion Study  
Group.  
The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in  
elective orthopedic and cardiac surgery.  
*Transfusion.* 2004 Apr;44(4):489-500.
179. Dzik WH, Anderson JK, O'Neill EM, Assmann SF, Kalish LA, Stowell CP.  
A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction.  
*Transfusion.* 2002 Sep;42(9):1114-22.
180. Oliver Warren, Christos Alexiou, Rachel Massey, Daniel Leff, Sanjay Purkayastha, James Kinross,  
Ara Darzi, and Thanos Athanasiou  
The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery  
*Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, April 2007; 31: 665 - 676.
181. Soeparwata R, Hartman AR, Frerichmann U, Stefano GB, Scheld HH, Bilfinger TV.  
Aprotinin diminishes inflammatory processes.  
*Int J Cardiol.* 1996 Apr 26;53 Suppl:S55-63.
182. Liu B, Belboul A, Radberg G, Dernevik L, Liang Z, Berglin E, Roberts D.  
Half-dose aprotinin does not affect haemorheological properties in patients undergoing bypass  
surgery.  
*Coron Artery Dis.* 1996 Aug;7(8):609-13.
183. Levy JH, Murkin JM, Ramsay JG.  
Aprotinin reduces the incidence of strokes following cardiac surgery. *Circulation* 1996;94:535.
184. Liu B, Belboul A, Radberg G, Dernevik L, Liang Z, Berglin E, Roberts D.

- Half-dose aprotinin does not affect haemorrhological properties in patients undergoing bypass surgery.  
*Coron Artery Dis.* 1996 Aug;7(8):609-13.
185. Early Communication about an Ongoing Safety Review. Aprotinin Injection (marketed as Trasylol). FDA October 25, 2007.
186. Information Update. Manufacturer temporarily suspends marketing of Trasylol in Canada. Health Canada. November 5, 2007.
187. Comunicación Sobre Riesgos de Medicamentos para Profesionales Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 5 de noviembre de 2007.
188. Lesslauer W, Tabuchi H, Gentz R, Brockhaus M, Schlaeger EJ, Grau G, Piguet PF, Pointaire P, Vassalli P, Loetscher H.  
Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor proteins protect mice from lipopolysaccharide-induced lethality.  
*Eur J Immunol.* 1991 Nov;21(11):2883-6.
189. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF, Kudsk K, Bruining HA, Otto C, Tobin E, Zwingelstein C, Lesslauer W, Leighton A.  
p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group.  
*JAMA.* 1997 May 21;277(19):1531-8.
190. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E.  
Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group.  
*N Engl J Med.* 1996 Jun 27;334(26):1697-702.
191. Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA, Ziegler EJ, van Melle G, Klauber MR, Vogt M, Muehlen E, Luethy R, Chioloro R, et al.  
Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid.  
*Lancet.* 1985 Jul 13;2(8446):59-63.
192. Spapen HD, Diltoer M, Huyghens LP.  
Passive immunotherapy of gram-negative bacteremia, sepsis and septic shock.  
*Acta Clin Belg.* 1993;48(1):20-9. Review.
193. Pilz G, Kreuzer E, Kaab S, Appel R, Werdan K.  
Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients.  
*Chest.* 1994 Jan;105(1):76-82. Erratum in: *Chest* 1994 Jun;105(6):1924.
194. DeMaria A Jr, Johns MA, Berberich H, McCabe WR.  
Immunization with rough mutants of *Salmonella minnesota*: initial studies in human subjects.  
*J Infect Dis.* 1988 Aug;158(2):301-11.

195. Lynn M, Rossignol DP, Wheeler JL, Kao RJ, Perdomo CA, Noveck R, Vargas R, D'Angelo T, Gotzkowsky S, McMahon FG.  
Blocking of responses to endotoxin by E5564 in healthy volunteers with experimental endotoxemia.  
*J Infect Dis.* 2003 Feb 15;187(4):631-9. Epub 2003 Feb 7.
196. LinksBennett-Guerrero E, Grocott HP, Levy JH, Stierer KA, Hogue CW, Cheung AT, Newman MF, Carter AA, Rossignol DP, Collard CD.  
A phase II, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study of Eritoran (E5564), a lipid A antagonist, in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.  
*Anesth Analg.* 2007 Feb;104(2):378-83.
197. Hoffmann H, Markewitz A, Kreuzer E, Reichert K, Jochum M, Faist E.  
Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardiothoracic surgery.  
*Shock.* 1998 Apr;9(4):235-40.
198. Boldt J, Brosch C, Lehmann A, Haisch G, Lang J, Isgro F.  
Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients.  
*Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1524-9.
199. Boldt J, Brosch C, Lehmann A, Haisch G, Lang J, Isgro F.  
Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients.  
*Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1524-9.  
Heinze H, Rosemann C, Weber C, Heinrichs G, Bahlmann L, Misfeld M, Heringlake M, Eichler W.
200. Heinze H, Rosemann C, Weber C, Heinrichs G, Bahlmann L, Misfeld M, Heringlake M, Eichler W.  
A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery - a prospective randomized and controlled study.  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jul;32(1):83-9. Epub 2007 May 17.
201. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, Greemberg L, Pekar A, Appelbaum A, Gurman GM, Shapira Y, Duvdenani A.  
Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass.  
*Anesth Analg.* 1998 Aug;87(2):266-71.
202. Debaene B, Goldfarb G, Braillon A, Jolis P, Lebrec D.  
Effects of ketamine, halothane, enflurane, and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats.  
*Anesthesiology.* 1990 Jul;73(1):118-24.
203. Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in anesthetic Practice.* Filadelfia: JB Lippincott 1991.
204. Gelman S, Fowler KC, Smith LR.  
Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia.  
*Anesth Analg.* 1984 Jun;63(6):557-65.
205. Conzen PF, Peter K. Volatile anesthetics and organ blood flow. En Torri G, Damin G (eds). *Update on Modern Inhalation Anesthetics.* Nueva York: Worldwide Medical Communications 1989:29-35.

206. Mythen MGW, A. there is no correlation between gastric mucosal perfusion (tonometer pHi) and arterial haemoglobin concentration during major surgery. *Medicina Intensiva* 1993; 17:544.
207. Giroir BP, Beutler B.  
Effect of amrinone on tumor necrosis factor production in endotoxic shock. *Circ Shock*. 1992 Mar;36(3):200-7.
208. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
209. Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O, et al, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1998; 97: 1453-1460.
210. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.
211. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation*. 1998; 97: 1446-1452.
212. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1711-1718.
213. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al, on behalf of the LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial. To what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation*. 2002; 105: 1162-1169.
214. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
215. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, et al. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 1997; 28: 946-950.
216. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997; 278: 313-321.
217. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995; 333: 621-627.
218. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*. 1997; 96: 1398-1402.

219. Buchwald H, Campos CT, Boen JR, et al, for the POSCH Group. Disease-free intervals after partial ileal bypass in patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia: report from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 351-357.
220. Scharf M, Bocksch W, Koschyk DH, et al, for the German Atorvastatin Intravascular Ultrasound Study Investigators (GAIN). Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 387-392.
221. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation.* 2001; 103: 926-933.
222. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol.* 2003; 91 (suppl 4): 4B-8B.
223. Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol.* 26 (suppl I): I11-I14, 2003.
224. Hwang S-J, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997; 96: 4219-4225.
225. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979.
226. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999; 106: 506-512.
227. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836-843.
228. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101: 1767-1772.
229. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2001; 103: 491-495.
230. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1999; 100: 230-235.
231. Musial J, Undas A, Gajewski P, et al. Antiinflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2001; 77: 247-253.
232. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1959-1965.

233. Weber C, Erl W, Weber KSC, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1212-1217.
234. Kimura M, Kurose I, Russell J, et al. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1521-1526.
235. Rasmussen LM, Hansen PR, Nabipour MT, et al. Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells. *Biochem J.* 2001; 360: 363-370.
236. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001; 7: 687-692.
237. Frostegård J, Ulfgren A-K, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999; 145: 33-43.
238. Aktas O, Waiczies S, Smorodchenko A, et al. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J Exp Med.* 2003; 197: 725-733.
239. Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature.* 2002; 420: 78-84.
240. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1996; 97: 2130-2138.
241. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2847-2853.
242. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 1999; 85: e17-e24.
243. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res.* 2002; 90: 1064-1071.
244. Ikeda U, Shimada K. Statins and monocytes. *Lancet.* 1999; 353: 2070.
245. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet.* 1999; 353: 983-984.
246. Chung HK, Lee IK, Kang H, et al. Statin inhibits interferon--induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Exp Mol Med.* 2002; 34: 451-461.
247. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med.* 2000; 6: 1399-1402.

248. Terkeltaub R, Boisvert WA, Curtiss LK. Chemokines and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9: 397-405.
249. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood.* 2000; 95: 3032-3043.
250. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 2057-2064.
251. Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest.* 2000; 80: 1095-1100.
252. Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo antiinflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1327-1332.
253. Martínez-González J, Alfón J, Berrozpe M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis.* 2001; 159: 27-33.
254. Ito T, Ikeda U, Yamamoto K, et al. Regulation of interleukin-8 expression by HMG-CoA reductase inhibitors in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2002; 165: 51-55.
255. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 2000; 6: 1004-1010.
256. Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its antiangiogenic effect. *FEBS Lett.* 2001; 495: 159-166.
257. Vincent L, Soria C, Mirshahi F, et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in in vivo models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 623-629.
258. Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, et al. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Circ Res.* 2002; 90: 737-744.
259. Axel DI, Riessen R, Runge H, et al. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35: 619-629.
260. Porter KE, Naik J, Turner NA, et al. Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration. *J Vasc Surg.* 2002; 36: 150-157.
261. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res.* 1998; 83: 490-500.

262. Kaneider NC, Reinisch CM, Dunzendorfer S, et al. Induction of apoptosis and inhibition of migration of inflammatory and vascular wall cells by cerivastatin. *Atherosclerosis*. 2001; 158: 23-33.
263. Newton CJ, Xie Y-X, Burgoyne CH, et al. Fluvastatin induces apoptosis of vascular endothelial cells: blockade by glucocorticoids. *Cardiovasc Surg*. 2003; 11: 52-60.
264. Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis*. 2002; 161: 17-26.
265. Knapp AC, Huang J, Starling G, et al. Inhibitors of HMG-CoA reductase sensitize human smooth muscle cells to Fas-ligand and cytokine-induced cell death. *Atherosclerosis*. 2000; 152: 217-227.
266. Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodeling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res*. 1999; 41: 361-368.
267. Chen Z, Fukutomi T, Zago AC, et al. Simvastatin reduces neointimal thickening in low-density lipoprotein receptor-deficient mice after experimental angioplasty without changing plasma lipids. *Circulation*. 2002; 106: 20-23.
268. Martinet W, Kockx MM. Apoptosis in atherosclerosis: focus on oxidized lipids and inflammation. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 535-541.
269. Luttun A, Dewerchin M, Collen D, et al. The role of proteinases in angiogenesis, heart development, restenosis, atherosclerosis, myocardial ischemia, and stroke: insights from genetic studies. *Curr Atheroscler Rep*. 2000; 2: 407-416.
270. Libby P, Schönbeck U. Drilling for oxygen: angiogenesis involves proteolysis of the extracellular matrix. *Circ Res*. 2001; 89: 195-197.
271. Galis ZS, Khatry JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002; 90: 251-262.
272. Lijnen HR. Non-haemostatic role for blood coagulation proteases and their receptors. Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2002; 30: 163-167.
273. Galis Z, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994; 94: 2493-2503.
274. Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*. 1999; 99: 2503-2509.
275. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation*. 2001; 104: 1899-1904.
276. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res*. 2000; 47: 648-657.

277. Ikeda U, Shimpo M, Ohki R, et al. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension*. 2000; 36: 325-329.
278. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 105: 868-873.
279. Bellosa S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1671-1678.
280. Wong B, Lumma WC, Smith AM, et al. Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation. *J Leukoc Biol*. 2001; 69: 959-962.
281. Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation*. 2002; 105: 415-418.
282. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 2001; 103: 276-283.
283. Porter KE, Turner NA. Statins for the prevention of vein graft stenosis: a role for inhibition of matrix metalloproteinase-9. *Biochem Soc Trans*. 2002; 30: 120-126.
284. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001; 103: 993-999.
285. Chase AJ, Bond M, Crook MF, et al. Role of nuclear factor- $\kappa$ B activation in metalloproteinase-1, -3, and -9 secretion by human macrophages in vitro and rabbit foam cells produced in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 765-771.
286. Colli S, Eligini S, Lalli M, et al. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 265-272.
287. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation*. 2002; 105: 1756-1759.
288. Essig M, Nguyen G, Prie D, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res*. 1998; 83: 683-690.
289. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 556-562.
290. Dangas G, Smith DA, Unger AH, et al. Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 688-692.

291. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol.* 1992; 64: 196-201.
292. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 3J-10J.[
293. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1286-1293.
294. Alfon J, Pueyo Palazon CP, Royo T, et al. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 822-827.
295. Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, et al. Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1812-1817.
296. Atalar E, Ozmen F, Haznedaroglu I, et al. Effects of short-term atorvastatin treatment on global fibrinolytic capacity, and sL-selectin and sFas levels in hyperlipidemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2002; 84: 227-231.
297. Degraeve F, Bolla M, Blaie S, et al. Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells. Involvement of geranylgeranylated proteins. *J Biol Chem.* 2001; 276: 46849-46855.
298. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000; 38: 270-272.
299. Ma L-P, Nie D-N, Hsu SX, et al. Inhibition of platelet aggregation and expression of granule membrane protein 140 and thromboxane B2 with pravastatin therapy for hypercholesterolemia. *J Assoc Acad Minor Phys.* 2002; 13: 23-26.
300. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990; 343: 425-430.
301. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem.* 1996; 65: 241-269.
302. Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science.* 1995; 268: 221-225.
303. Liu L, Moesner P, Kovach NL, et al. Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s). *J Biol Chem.* 1999; 274: 33334-33340.
304. Yoshida M, Sawada T, Ishii H, et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro: involvement<sup>11</sup> of Rho GTPase-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1165-1171.
305. Munro E, Patel M, Chan P, et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24: 766-772.

306. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 24266-24271.
307. Laufs U, La Fata V, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1997; 272: 31725-31729.
308. Fulton D, Gratton J-P, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature.* 1999; 399: 597-601.
309. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest.* 2001; 108: 391-397.
310. Weiss RH, Ramirez A, Joo A. Short-term pravastatin mediates growth inhibition and apoptosis, independently of Ras, via the signaling proteins p27Kip1 and P13 kinase. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1880-1890.
311. Hernández-Presa MA, Martín-Ventura JL, Ortego M, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2002; 160: 49-58.
312. Hernández-Presa MA, Ortego M, Tunon J, et al. Simvastatin reduces NF- $\kappa$ B activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 168-177.
313. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti- $\beta$ 2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2870-2878.
314. Wagner AH, Gebauer M, Güldenzoph B, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1784-1789.
315. Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 58-63.
316. Martin G, Duez H, Blanquart C, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1423-1432.
317. Inoue I, Itoh F, Aoyagi S, et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPAR/RXR and decrease the transactivation of NF $\kappa$ B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 290: 131-139.
318. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1. *J Biol Chem.* 1999; 274: 32048-32054.

319. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995; 83: 835-839.
320. Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Risk*. 2001; 8: 203-210.
321. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation*. 1998; 97: 2433-2444.
322. Aikawa M, Libby P. Lipid lowering reduces proteolytic and prothrombotic potential in rabbit atheroma. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 902: 140-152.
323. Aikawa M, Rabkin E, Voglic SJ, et al. Lipid lowering promotes accumulation of mature smooth muscle cells expressing smooth muscle myosin heavy chain isoforms in rabbit atheroma. *Circ Res*. 1998; 83: 1015-1026.
324. Kaplan JR, Manuck SB, Adams MR, et al. Plaque changes and arterial enlargement in atherosclerotic monkeys after manipulation of diet and social environment. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13: 254-263.
325. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286: 954-959.
326. Lijnen P, Celis H, Fagard R, et al. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and cationic transport systems. *J Hypertens*. 1994; 12: 59-64.
327. Skaletz-Rorowski A, Lutchman M, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitors promote cholesterol-dependent Akt/PKB translocation to membrane domains in endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2003; 57: 253-264.
328. Schönbeck U, Mach F, Libby P. Molecules in focus. CD154 (CD40 ligand). *Int J Biochem Cell Biol*. 2000; 32: 687-693.
329. Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58: 4-43.
330. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001; 89: 1092-1103.
331. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature*. 1998; 394: 200-203.
332. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJAP, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med*. 1999; 5: 1313-1316.
333. Schönbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 7458-7463.
334. Lutgens E, Cleutjens KBJM, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 7464-7469.

335. Schönbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation*. 2002; 106: 2888-2893.
336. Andre P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a  $\beta 3$  integrin-dependent mechanism. *Nat Med*. 2002; 8: 247-252.
337. Schönbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001; 104: 2266-2268.
338. Garlichs CD, John S, Schmeißer A, et al. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001; 104: 2395-2400.
339. Semb AG, van Wissen S, Ueland T, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 275-279.
340. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, et al. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation*. 2002; 106: 399-402.
341. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
342. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1308.
343. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
344. 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;336:153-162.
345. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
346. Alaupovic P, Fesmire JD, Hunnighake D, et al. The effect of aggressive and moderate lowering of LDL-cholesterol and low dose anticoagulation on plasma lipids, apolipoproteins and lipoprotein families in post coronary artery bypass graft trial. *Atherosclerosis* 1999;146:369-379.
347. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
348. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes. a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.

349. Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000;86:1128-1130.
350. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
351. 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;107:1848-1851.
352. Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes. the GRACE Study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-866.
353. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430—436.
354. Economides PA, Caselli A, Tiani E, Khaodhjar L, Horton ES, Veves A. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:740-747.
355. Wassmann S, Nickenig G. Improvement of endothelial function by HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug News Perspect* 2002;15:85-92.
356. Wassmann S, Laufs U, Muller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:300-305
357. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-1566.
358. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins. lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451-1458.
359. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC 1): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC 1 investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1133-1139.
360. de Groot E, Jukema AV, van BoVen AJ, Reiber JH, Zwinderman AH, Lie KI, Akerstaff RA, Bruschke AV. Effect of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries: a report from the Regression Growth Evaluation Statin Study. *Am J Cardiol* 1995;76:40C—46C.
361. Estafanous FG, Loop FD, Higgins TL, et al. Increased risk and decreased morbidity of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994. *Ann Thorac Surg* 1998;65:383-389.

362. Aranki SF, Rizzo RJ, Adams DH, et al. Single-clamp technique. an important adjunct to myocardial and cerebral protection in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;58:296-303.
363. Loop FD, Irrarrazaval MJ, Bredee JJ, Siegel W, Taylor PC, Sheldon WC. Internal mammary artery graft for ischemic heart disease. Effect of revascularization on clinical status and survival. *Am J Cardiol* 1977;39:516-522.
364. Lichtenstein SV, Ashe KA, el Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:269-274.
365. Mangano DT. Cardiovascular morbidity and CABG surgery—a perspective. epidemiology, costs, and potential therapeutic solutions. *J Card Surg* 1995;10:366-368.
366. Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110(suppl II):II45-II49.
367. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford Jr FA, Crumbley III A, Kratz JM, Stroud MR. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:679-685.
368. Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group, Inc; Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators.  
Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery.  
*J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Aug;132(2):392-400.
369. Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 2004;78:730-740.
370. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, et al. Statins in coronary bypass surgery. rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2132-2140.[Abstract/Free Full Text]
371. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(suppl III):III39-III43.
372. Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1037-1042.
373. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87:819-822
374. Mathew JP, Grocott HP, McCurdy JR, Ti LK, Davis RD, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Swaminathan M, Lynch J, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF.  
Preoperative statin therapy does not reduce cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 Jun;19(3):294-9.

375. Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, Kucuktepe Z, Dogan A, Ozturk M, Altinbas A. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol*. 2006 May 15;97(10):1490-3. Epub 2006 Mar 29.
376. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Related Articles, Links  
Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*. 2006 Oct 3;114(14):1455-61. Epub 2006 Sep 25.
377. Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P, Guilloux J, Sekkal S, Le Guyader A, Cornu E, Laskar M. Predictive factors of stroke in patients undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Aug;30(2):300-4. Epub 2006 Jul 7.
378. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer BJR, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239
379. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Frederick PD, Doug W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96:611-616.
380. Schwartz GC, Olsson AG. The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:45F-53F.
381. Farivar RS, Cohn SH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explanation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:969-975.
382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol*. 2003;92:1479-1482.
383. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, et al: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 62:1549-1557
384. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-244
385. Kubala L, Ciz M, Vondracek J, et al: Perioperative and postoperative course of cytokines and the metabolic activity of neutrophils in human cardiac operations and heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1122-1129
386. Hill GE, Whitten CW, Landers DF: The influence of cardiopulmonary bypass of cytokine and cell to cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia* 1997; 11:367-375 [

387. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al: Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-635
388. Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:S92-S96
389. Kawahito K, Kobayashi E, Ohmori M, et al: Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: Increased aggregability and superoxide producing capacity. *Artif Organs* 2000; 24:37-42
390. Partrick DA, Moore EE, Fullerton DA, et al: Cardiopulmonary bypass renders patients at risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophils disability. *J Surg Res* 1999; 86:42-49
391. Menaschè 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-S2266
392. Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, et al: Effects of tirofiban and statins on high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and soluble CD40 ligand following percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95:236-240
393. Jialal I, Stein D, Balis D, et al: Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103:1933-1935
394. Weber C, Erl W, Weber KSC, et al: HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1212-1217
395. Chello M, Mastroroberto P, Patti G, et al: Simvastatin attenuates leucocyte-endothelial interactions after coronary revascularisation with cardiopulmonary bypass. *Heart* 2003; 89:538-543
396. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al: Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100:178-184 Texto Completo OVID
397. Massimo Chello, Giuseppe Patti, Dario Candura, et al: Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response alter coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2006; 34:660-667.
398. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE.  
Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2001 Aug 15;88(4):431-3.
399. Liakopoulos OJ, Dorge H, Schmitto JD, Nagorsnik U, Grabedunkel J, Schoendube FA.  
Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jun;54(4):250-4.
400. Chello M, Anselmo A, Spadaccio C, Patti G, Goffredo C, Di Sciascio G, Covino E. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction alter coronary surgery. *Ann Thorac Surg*, 2007 Apr; 83(4):1374-80

401. Radaelli A, Loardi C, Cazzaniga M, Balestri g, et al.  
Inflammatory activation during coronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Dec; 27(12):2750-5. Epub 2007 Sep 6
402. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273:117-123
403. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, et al: Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1194-1199
404. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al: High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108:1560-1566
405. Whyte MKB, Meagher LC; MacDermot J, Haslett C. Impairment of function in aging neutrophils is associated with apoptosis. *J Immunol* 1993; 150:5123-34.
406. Jimenez MF, Watson WG, Parodo J, et al. Dysregulated expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. *Arch Surg* 1997; 132:1263-70.
407. Fanning NF, Porter J, Shorten GD, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after elective surgery. *Surgery* 1999; 126:527-34.
408. Matsuda T, Saito H, Fukatsu K, et al. Cytokine-modulated inhibition of neutrophil apoptosis at local site augments exudative neutrophil functions and reflects inflammatory response after surgery. *Surgery* 2001; 129:76-85.
409. Fransen EJ, Diris JH, Maessen JG, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP.  
Evaluation of "new" cardiac markers for ruling out myocardial infarction after coronary artery bypass grafting.  
*Chest.* 2002 Oct;122(4):1316-21.
410. Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, Dorman T, Fleisher LA, Perler BA, Williams GM, Chan D, Pronovost PJ.  
Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients.  
*Circulation.* 2002 Oct 29;106(18):2366-71.
411. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, et al.  
A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1518-1523.
412. Lasocki S, Provenchere S, Benessiano J, et al.  
Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery *Anesthesiology* 2002;97:405-411.
413. Fellahi J-L, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B.

Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting *Anesthesiology* 2003;99:270-274.

414. Kathiresan S, Servoss SJ, Newell JB, et al.

Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality *Am J Cardiol* 2004;94:879-881.

415. Baggish AL, MacGillivray TE, Hoffman W, et al.

Postoperative troponin-T predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery *Crit Care Med* 2004;32:1866-1871.

416. Steen LS, Sievers HH, Peters H, et al.

Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery *Clin Chem* 2004;50:1560-1567.

417. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, et al.

Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery *Circulation* 2006;114:1468-1475.

418. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery) *Circulation* 2004;110:e340-e437.

419. Adabag AS, Rector T, Mithani S, Harmala J, Ward HB, Kelly RF, Nguyen JT, McFalls EO, Bloomfield HE.

Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007 May;83(5):1744-50.

420. Vermes E, Mesguich M, Houel R, Soustelle C, Le Besnerais P, Hillion ML, Loisanche D.

Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? *Ann Thorac Surg.* 2000 Dec;70(6):2087-90.

421. Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, Marin F, Oliver C, Ahumada M, Gomez-Plana J, Martinez P, Arcas R, Valdes M.

Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1):78-83.

422. Knayzer B, Abramov D, Natalia B, Tovbin D, Ganiel A, Katz A.

Atrial fibrillation and plasma troponin I elevation after cardiac surgery: relation to inflammation-associated parameters.

*J Card Surg.* 2007 Mar-Apr; 22 (2): 117-23.

423. Related Articles, Links Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.

Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.

*Circulation.* 2004 Jul 13;110(2):227-39. Review. Erratum in: *Circulation.* 2004 Aug 10;110(6):763.

424. Nashef SAM, Roques F, Michel P. The EuroSCORE Study Group. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 9-13.

425. Roques F, Nashef SAM, Michel P. y cols. Risk factors and outcome in European cardiac surgery : analisis of the EuroSCORE multinational database od 19030 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15: 816-22.