

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Sigrid Mennickent C<sup>1a</sup>, Marisol Bravo D<sup>1b</sup>,  
Carlos Calvo M<sup>2c</sup>, Marcia Avello L<sup>1a</sup>.

### *Pleiotropic effects of statins*

*Results of numerous epidemiologic studies indicate that elevated serum cholesterol, especially the LDL fraction, is a major cause of coronary heart disease (CHD). Epidemiologic and angiographic evidence from primary and secondary prevention studies involving several HMG-CoA reductase inhibitors (statins) indicate that decreasing elevated serum cholesterol concentration (specifically, LDL-cholesterol) can reduce the incidence of CHD and/or progression of atherosclerosis and results in a decrease in associated morbidity and mortality. It has been estimated that each 1% reduction in LDL-cholesterol concentration may result in a 1% decrease in the incidence of CHD. Furthermore, an analysis of pooled data from primary and secondary prevention studies found that treatment with a statin for a median duration of 5.4 years was associated with a 31% and 21% reduction in the risk of major coronary events and total mortality, respectively. This paper deals with the pharmacology of statins, specially with the pleiotropic effects of these drugs (Rev Méd Chile 2008; 136: 775-82).*

**(Key words:** Coronary disease; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Intracellular signaling peptides and proteins)

Recibido el 19 de abril, 2007. Aceptado el 27 de julio, 2007.

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile. <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

<sup>a</sup>Químico Farmacéutico, Magíster en Ciencias Farmacéuticas

<sup>b</sup>Químico Farmacéutico

<sup>c</sup>Bioquímico, PhD

Actualmente la enfermedad aterosclerótica ha sido redefinida como una enfermedad inflamatoria crónica en la que, además del depósito de lípidos, se producen otras anomalías que van desde la disfunción de la célula endotelial hasta la formación de la placa y, sobre todo, la pérdida de la estabilidad de ésta, condicionando, al fin, el desarrollo de un síndrome coronario agudo. Otras complicaciones de la enfermedad aterosclerótica

son el desarrollo de vasculopatías periféricas y accidentes cerebrovasculares. Existen cada vez mayores evidencias sobre la estrecha interrelación entre los sistemas hemostático e inflamatorio.

En la actualidad, se cuenta con elementos suficientes para identificar a los pacientes de riesgo, así como mejores tratamientos tanto para prevención primaria como secundaria de la enfermedad isquémica.

La prevención primaria se basa en reducir el colesterol por medio de cambios en el estilo de vida, como por ejemplo aumentar la actividad física y llevar una dieta baja en grasas saturadas y grasas insaturadas trans. Sin embargo, en otras personas es necesario un tratamiento farmacológico, basado

*Correspondencia a:* Sigrid Mennickent C. Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Casilla 237, Concepción Chile. Fono: 56-41-2204523. Fax: 56-41-2207086. E mail: smennick@udec.cl

principalmente en la administración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas<sup>1,2</sup>.

Las estatinas han demostrado ser eficaces en reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas y otras vasculopatías, tanto en pacientes con cifras elevadas de colesterol LDL como en aquellos que presentan niveles «normales o bajos», pero con riesgo aumentado. En general, las estatinas disminuyen el colesterol total y el LDL y aumentan la concentración de HDL<sup>3-13</sup>.

Actualmente existen seis de estos fármacos en Chile: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. Los tres primeros son de origen natural, producidos por el hongo *Aspergillus terreus* y los restantes son sintéticos<sup>4-6</sup>.

Cerivastatina también es una estatina sintética, pero fue retirada del mercado farmacéutico en 2001 debido a numerosos casos de rabdomiolisis fatal<sup>14</sup>.

En la Figura 1 se observan las estructuras químicas de las estatinas existentes en Chile<sup>15</sup>.

#### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

Aunque inicialmente las estatinas se introdujeron como fármacos para disminuir el colesterol, éstas poseen múltiples actividades ateroprotectoras independientes de lípidos, tales como: mejorar la disfunción endotelial,

inhibir la inflamación vascular, inhibir la trombosis y disminuir el estrés oxidativo. Estas acciones se conocen como “efectos pleiotrópicos” de las estatinas. Por lo tanto, los efectos beneficiosos de estos fármacos no sólo se observan en pacientes hiperlipidémicos, sino también en normolipidémicos<sup>4-9,11,16-19</sup>.

**Aumento de los receptores hepáticos para el colesterol-LDL.** Las estatinas inducen un aumento en la expresión de los receptores hepáticos para LDL (lipoproteína de baja densidad), aumentando de esta forma el *clearance* de colesterol-LDL. Además, disminuyen los niveles sanguíneos de triglicéridos y aumentan los de colesterol-HDL (HDL = lipoproteína de alta densidad).

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar presentan cantidades deficientes de receptores LDL y tienen niveles excesivos de Apo B-100, debido a una incapacidad de unir, internalizar, degradar y regular la síntesis intracelular del colesterol<sup>4-6</sup>.

**Inhibición de la HMG-CoA reductasa.** La β-hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa cataliza la etapa limitante en la síntesis del colesterol, una deacilación de la HMG-CoA a CoA y mevalonato<sup>3-14,16-18</sup>.

Las estatinas poseen una estructura química parecida a la HMG e inhiben en forma competitiva

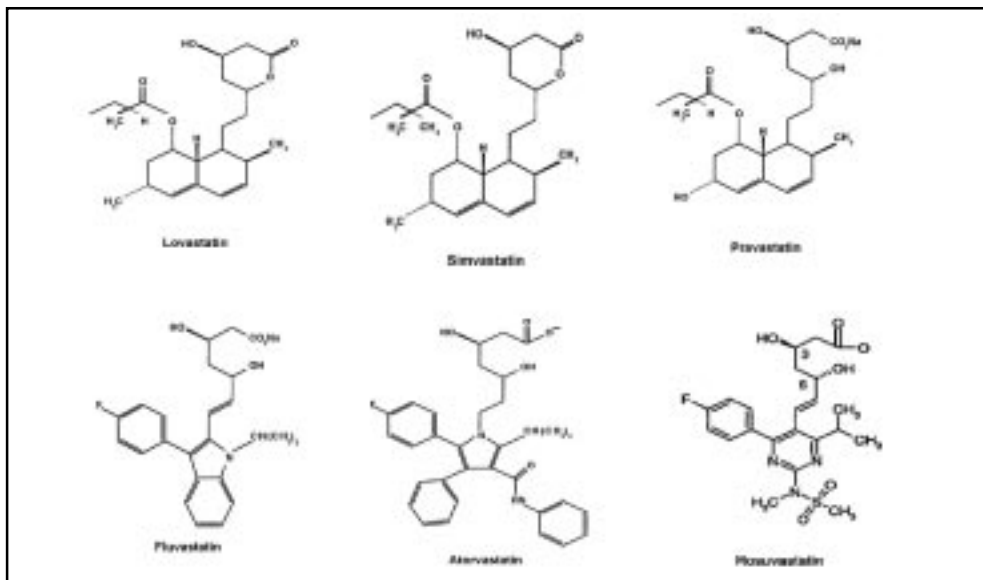


Figura 1. Estructuras químicas de las estatinas disponibles en Chile.

y reversible la HMG-CoA reductasa uniéndose al sitio activo de ésta<sup>3-20</sup>. La fuerte unión de las estatinas a la HMG-CoA reductasa se debe a la gran cantidad de interacciones tipo Van der Waals entre ambas.

Existen pequeñas diferencias en las formas de unión de las diversas estatinas, presentando la atorvastatina y la rosuvastatina, compuestos sintéticos, el mayor número de interacciones con la HMG-CoA reductasa.

Las estatinas se unen a la HMG-CoA reductasa de los mamíferos en concentraciones nanomolares, logrando un efectivo desplazamiento del sustrato natural, la HMG-CoA, la cual se une en concentraciones micromolares<sup>16</sup>.

Las estatinas disminuyen la síntesis del colesterol y otros nanoesteroides isoprenoides que se originan del mevalonato y que son compuestos intermediarios en la síntesis endógena del colesterol, como el farnesilpírofosfato, el geranylgeranyl-pírofosfato y la ubiquinona (Figura 2). Estos compuestos actúan como importantes enlaces lipídicos para la isoprenilación de diversas proteínas, como la subunidad GGG de proteínas G heterotriméricas, láminas nucleares y proteínas parecidas a Ras, tales como Rho, Rab, Rac, Ra o Rap.

En la isoprenilación las proteínas ligando son pequeñas guanosina trifosfato (GTP). Estas protei-

nas están involucradas en los mecanismos de regulación de la transducción de señal, proliferación de las células del músculo liso vascular, apoptosis y regulación de la actividad vascular de la NAD(P)H oxidasa<sup>14,21-28</sup>.

Las estatinas inhiben tanto la isoprenilación de Ras como de Rho, llevando a acumulación de ambos compuestos, en su forma inactiva, en el citoplasma.

Debido a que Rho es el blanco más importante en la geranylgeranilación, la inhibición de Rho y de Rho-quinasa es uno de los mecanismos que explican los efectos pleiotrópicos de las estatinas en la pared vascular<sup>16,21-22</sup>.

Los efectos hipocolesterolémicos de estatinas resultan de la inhibición de la HMG-CoA reductasa hepática, mientras que los efectos independientes de colesterol se pueden ejercer en todo tipo de células.

#### EFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LAS ESTATINAS

*Restauración de la función endotelial.* El endotelio vascular actúa como un importante órgano autocrino y paracrino regulando la contracción de la pared vascular y su composición celular. La hipercolesterolemia deteriora la función endotelial y la disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de aterosclerosis, produciéndose aun en ausencia de

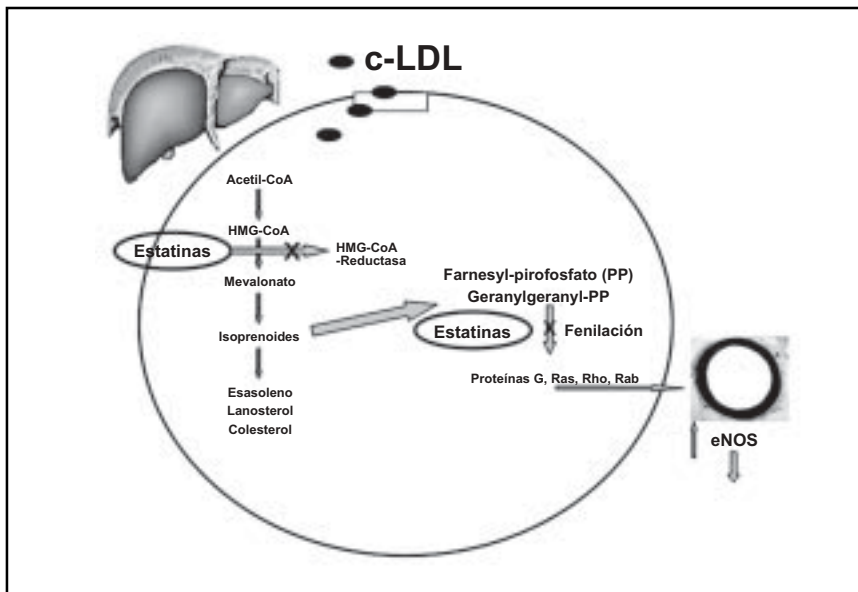


Figura 2. Cascada del mevalonato y acción de las estatinas.

evidencia angiográfica de enfermedad. Una característica importante de la disfunción endotelial es una alteración en la síntesis, liberación y actividad del óxido nítrico (NO) endotelial. Normalmente, el NO endotelial inhibe el proceso aterogénico como por ejemplo, estimulando la relajación vascular, inhibiendo la agregación plaquetaria, la proliferación de la musculatura lisa vascular y las interacciones entre los leucocitos y el endotelio<sup>16</sup>. La inactivación de NO por el anión superóxido ( $O_2^-$ ) limita la biodisponibilidad del NO y lleva a tolerancia al nitrato, vasoconstricción e hipertensión<sup>16,28-32</sup>.

Las estatinas mejoran la disfunción endotelial mediante una disminución de los niveles sanguíneos de colesterol y mediante un aumento en la síntesis endotelial de NO, estimulando y regulando la acción de la NO sintasa endotelial (eNOS)<sup>16,33-34</sup> (Figura 3).

**Disminución del estrés oxidativo.** El estrés oxidativo se produce cuando la producción de especies reactivas del oxígeno (EROs) excede la capacidad antioxidante enzimática y nanoenzimática endógenas<sup>24</sup>.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) contenidos en plasma son sensibles a la oxidación mediada por EROs (Figura 4). Este proceso conduce a la transformación de LDL nativo (LDL<sub>n</sub>) a LDL oxidado o modificado (oxLDL). Los oxLDLs no se unen a los receptores de LDL<sub>n</sub>, sino a los receptores *scavenger* en monocitos/macrófagos, endotelio y células vasculares del músculo liso, dando por resultado la acumulación y la formación intracelular de las células de espuma, sello de colesterol en lesiones ateroscleróticas tempranas<sup>16-18</sup>.

Los oxLDLs son citotóxicos para las células vasculares y deterioran la función endotelial. El efecto proapoptótico de oxLDL puede desestabilizar las placas ateroscleróticas, conduciendo a trombosis intravascular y a complicaciones isquémicas agudas. Así, se espera que los agentes que inhiben la oxidación de LDL tengan características ateroprotectoras. El estrés oxidativo también desempeña un papel importante en otras patologías cardiovasculares tales como hipertensión arterial, remodelación e hipertrofia del miocardio y paro cardíaco<sup>14,21,28-35</sup>.

Entre los efectos antioxidantes de las estatinas se encuentran la modulación del estrés oxidativo, además de reducir la generación de especies reactivas del oxígeno por NAD(P)H oxidasa vascular, antagonizar los efectos prooxidantes de

angiotensina II y endotelina-1 y aumentar la síntesis vascular de óxido nítrico<sup>10,11,13,28-32</sup>.

Estas acciones se explican mediante los siguientes mecanismos:

1. **Reducción de los lípidos del plasma.** La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia incrementan la generación de EROs en el sistema vascular. Las estatinas reducen los niveles del colesterol LDL en el plasma, incluso en pacientes con normolipidemia. Esta disminución del colesterol y los triglicéridos en el plasma limita la cantidad de sustratos

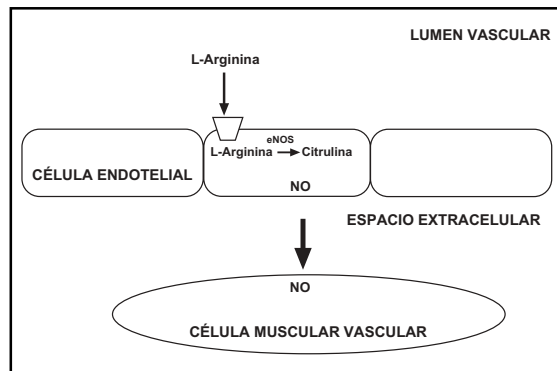


Figura 3. Acción de las estatinas sobre la función endotelial.

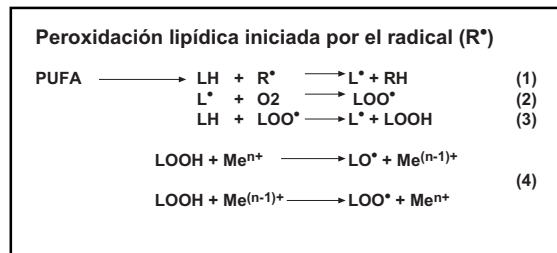


Figura 4. (1) Fase de iniciación de la peroxidación lipídica provocada por el radical ( $R^*$ ), (2) Etapa de propagación: el oxígeno molecular reacciona con el radical carbonilo y forma rápidamente el radical lipoperóxido ( $LOO^*$ ). Este puede abstraer un hidrógeno de otro ácido graso poliinsaturado (PUFA), análogo a (1), (3) Esta reacción termina la propagación formándose el producto estable de la peroxidación el hidroperóxido lipídico (LOOH), pero implica la posible conversión de numerosos PUFAs en hidroperóxidos, (4) En presencia de metales de transición (LOOH) puede generar radicales capaces de reiniciar la lipoperoxidación lipídica por el ciclo redox de estos iones metálicos.

disponibles para el proceso de peroxidación lipídica. Este mecanismo no es específico de las estatinas y se observa después del tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes tales como colestiramina y fibratos. Por aceleración del catabolismo de la LDL del plasma, las estatinas acortan el período de circulación y reducen el tiempo durante el cual las lipoproteínas pueden ser oxidadas. Reducen la cantidad de LDL densas y pequeñas circulantes, que son más propensas a sufrir oxidación<sup>13,14,28-35</sup>.

2. *Propiedades directas de captura de EROs.* Diversos estudios han demostrado que las estatinas reducen la oxidación de LDL aislado *in vitro*. Aunque todas las estatinas parecen poseer esta acción farmacológica, se diferencian notablemente en su potencia antioxidante. La mayoría de las estatinas sintéticas demuestran potencial de captura de EROs solamente a concentraciones relevantes (>40 mg/día). Sin embargo, las de origen natural (simvastatina, pravastatina y lovastatina) tienen la capacidad de captar EROs a bajas concentraciones (20 mg/día), como las que pueden encontrarse en la sangre de pacientes tratados con estatinas. El efecto antioxidante de la fluvastatina es independiente de la inhibición de HMG-COA reductasa, ya que se observa en un sistema *in vitro* libre de célula. La fluvastatina utilizada en clínica es una mezcla racémica de dos enantiómeros: 3R, 5S y 3S, 5R. Sólo el primero tiene efecto significativo sobre la HMG-COA reductasa, pero ambos inhiben equipotentemente la oxidación de LDL. El efecto inhibitorio de la fluvastatina en la oxidación de LDL puede resultar de su unión a la capa del fosfolípido de la partícula de lipoproteína y prevenir la difusión de radicales libres al centro del lípido<sup>10-14,28-35</sup>.
3. *Efecto sobre las células inflamatorias.* Los fagocitos son fuente importante de EROs que son generados por NAD(P)H oxidasa de la membrana celular en respuesta a citoquinas proinflamatorias. El estímulo sobre NAD(P)H oxidasa genera grandes cantidades de anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) liberado al espacio extracelular donde es convertido a otros EROs, incluyendo peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e hipoclorito. Las estatinas disminuyen la actividad de NAD(P)H oxidasa, inhibiendo la geranilgeranilación de la proteína Rac, proteína de

la familia de reguladores de vías de señalización que unen los estímulos extracelulares o intracelulares al ensamblaje y organización de la actina del citoesqueleto.

Además de actuar directamente en los fagocitos, las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios generales, es decir, atenúan la producción de citoquinas inflamatorias, de la proteína C reactiva, y de las moléculas de adhesión<sup>13,14,28-35</sup>.

4. *Inhibición de la NAD(P)H oxidasa vascular.* Todos los tipos de células contenidas en la pared del vaso sanguíneo, células endoteliales, células del músculo liso y envoltura externa de los fibroblastos, expresan NAD(P)H oxidasa, la cual es una fuente principal de EROs a nivel vascular y se diferencia de la enzima fagocitaria en que produce y libera anión superóxido continuamente en pequeñas cantidades. Las estatinas reducen la expresión y la actividad vascular de la NAD(P)H oxidasa y la producción de anión superóxido a nivel vascular, especialmente si el nivel basal de la actividad enzimática se eleva, por ejemplo en hiperlipidemia, diabetes, aterosclerosis e hipertensión arterial dependientes de EROs<sup>10-14,21,28-35</sup>.
5. *Efecto sobre la señalización de angiotensina.* La angiotensina II actúa sobre receptores AT1, estimula la actividad de NAD(P)H oxidasa y la producción de anión superóxido, tanto en células vasculares como en fagocitos. Diversos estudios sugieren que las estatinas disminuyen la producción de anión superóxido mediante atenuación de la actividad del sistema renina-angiotensina. La fluvastatina reduce la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la aorta. Este efecto se puede atribuir a la reducción de los lípidos del plasma, porque la hipercolesterolemia aumenta la ECA vascular y la fluvastatina normaliza el colesterol del plasma. Por lo tanto, las estatinas inhiben la generación de EROs inducida por angiotensina II, por las células vasculares y por los fagocitos, mediante disminución del receptor de la ECA y de angiotensina (AT1). Este efecto se observa no sólo en hiperlipidemia, sino también en condiciones de normolipidemia<sup>14,21</sup>.
6. *Efecto sobre e-NOS.* El NO producido en bajas cantidades fisiológicas por la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS) en células endoteliales, capta el ión superóxido y otras

EROs y así puede ser considerado como un antioxidante. Además, inhibiciones de NO, NAD(P)H oxidasa, xantina oxidasa y citocromo P<sub>450</sub>, son fuentes importantes de EROs.

Las estatinas inducen la liberación de NO y la vasorrelajación dependiente de éste.

Se sugiere que las estatinas pueden actuar sobre receptores de la membrana para aumentar la afluencia de Ca<sup>2+</sup> a las células endoteliales y activar la e-NOS por mecanismo dependiente de Ca<sup>2+</sup>-cadmodulina<sup>13,14</sup>.

7. *Estimulación de Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPAR)*. Los PPARs son factores de transcripción activados por ligandos que regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y la diferenciación de adipocitos.

Existen dos clases de fármacos que son ligandos exógenos de PPARs: fibratos y tiazolidinodionas. Estudios recientes indican que las estatinas ejercen la mayoría de sus efectos pleiotrópicos a través de PPAR $\alpha$  mediante mecanismos independientes de activación por ligandos que involucrarían reacciones de inhibición de la fosforilación de PPAR $\alpha$ .

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con agonistas del PPARs disminuye la concentración en el plasma de los productos de peroxidación de lípidos. Los agonistas de PPARs estimulan la expresión de citocromo P<sub>450</sub>, que cataboliza algunos productos de la peroxidación de lípidos, en particular 4-hidroxinonal, que es muy tóxico.

También, el tratamiento con agonistas de PPARs reduce la susceptibilidad de LDL a la oxidación y disminuye los productos de peroxidación de lípidos en plasma y tejidos.

Estos datos sugieren que las estatinas pueden mejorar el estrés oxidativo por activación de PPARs. Sin embargo, la contribución de este mecanismo para la regulación del equilibrio oxidante-antioxidante en animales y humanos tratados con estos fármacos permanece aún en estudio<sup>14,21</sup>.

8. *Inhibición del sistema de endotelina, inhibición de la actividad de las plaquetas, e inhibición del citocromo P<sub>450</sub> hepático*. La endotelina-1 (ET-1) es un péptido de 21-aminoácidos producido por células endoteliales e induce la vasoconstricción y proliferación de las células vasculares del músculo liso. Esta sobreproducción está implica-

da en la patogénesis de la hipertensión arterial, aterosclerosis y las anomalías cardiovasculares de isquemia y reperfusión asociadas al estrés oxidativo. Estudios recientes indican que la ET-1 estimula la NAD(P)H oxidasa endotelial y que las estatinas disminuyen la producción de ET-1 y producen una *down-regulation* de la expresión de su receptor<sup>28</sup>.

El radical superóxido es producido durante la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> catalizado por ciclooxigenasas de plaquetas activadas. La generación de O<sub>2</sub><sup>-</sup> por plaquetas es aumentada en pacientes hipercolesterolémicos y retorna a niveles normales después del tratamiento con estatinas hasta antes de la reducción de colesterol plasmático<sup>14,21</sup>.

Las reacciones catalizadas por citocromo P<sub>450</sub> son la principal fuente de EROs en el hígado. Estudios han demostrado que la fluvastatina se acumula en hepatocitos en concentraciones más altas que en el plasma. Así, es muy probable que este fármaco inhiba la generación de O<sub>2</sub><sup>-</sup> por el citocromo P<sub>450</sub><sup>14,21</sup>.

9. *Efectos de estatinas sobre los receptores de oxLDL*.

Las oxLDL ejercen sus efectos proaterogénicos por varios tipos de receptores *scavengers* contenidos en macrófagos, endotelio y células del músculo liso. Diversos estudios han demostrado que la expresión de receptores *scavenger* es afectada por las estatinas. En la línea de célula monocítica (THP-1), la lovastatina disminuyó la expresión de receptor *scavenger* clasificado como tipo I (SR-AI). El efecto fue revertido por la incubación con farnesol, sugiriendo que la farnesilación de proteínas pueda estar involucrada en la expresión de estos receptores. En células monocíticas U937, la lovastatina disminuyó el mRNA del CD36 y el nivel de proteína ligando de oxLDL.

La hipercolesterolemia está asociada con la expresión aumentada del SR-AI y SR-AII en monocitos de sangre periférica. En estudios en que se ha administrado atorvastatina (20 mg/día por 1 mes) a pacientes hipercolesterolémicos, no se ha observado efecto sobre la respuesta de la oxLDL de monocitos recién aislados, pero sí se ha prevenido la *up-regulation* de SR-AI, SR-AII y mRNA. En contraste, no se han observado efectos con la pravastatina en el metabolismo de las oxLDL por los macrófagos obtenidos de sujetos hipercolesterolémicos<sup>14,28-38</sup>.

## CONCLUSIONES

El uso de estatinas es hoy en día uno de los pilares del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que tienen como factor etiológico una lesión aterosclerótica. Los factores de riesgo de aterosclerosis son múltiples e incluyen niveles elevados de colesterol en sangre, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, edad avanzada y diabetes mellitus tipo 2. Por lo tanto, aunque una reducción de los niveles de colesterol sanguíneo es importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, existen otros factores que deben tenerse en consideración. Se estima que 35% de los individuos que desarrollan enfermedad cardíaca no presentan niveles elevados de colesterol en sangre, sin embargo, la mayoría de ellos tiene aterosclerosis.

Las estatinas actúan por diferentes mecanismos, lo que les confiere variadas acciones farmacológicas, como disminución del colesterol-LDL y leve aumento del colesterol-HDL, así como efectos pleiotrópicos o independientes de colesterol. Inhiben la proliferación de las células del músculo

liso y la migración inducida por factores de crecimiento, lo que influye en la estabilidad de la placa y en la aterotrombosis. Mejoran la disfunción endotelial, por el aumento de la producción y disponibilidad del óxido nítrico en la célula endotelial y así interfieren en el proceso patológico de la aterosclerosis. Varios de estos efectos pleiotrópicos de las estatinas son mediados por su capacidad para bloquear la síntesis de importantes intermediarios isoprenoides, que sirven como anclas lipídicas para varias moléculas de señalización intracelular, como son la vía de las GTPasas y proteínas Rho, aumentando la producción y disponibilidad del óxido nítrico.

Por lo tanto, son de utilidad no sólo para reducir los niveles sanguíneos de colesterol, sino también para prevenir las complicaciones de la aterosclerosis y la angina, infartos cardíacos, claudicación intermitente y muerte. Este concepto es importante, ya que permite prevenir, mediante su utilización, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los individuos que tienen factores de riesgo aterosclerótico, independiente de sus niveles sanguíneos de colesterol.

## REFERENCIAS

1. OSCAR R, GARAY M, OLIVILLO N. Estatinas: Prevención Primaria y Secundaria de la Hipercolesterolemia. *Revista de Postgrado de la VI cátedra de medicina*, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina 2003; 125: 15.
2. LAUFS U, WASSMANN S, SCHACKMANN S, HAESCHEN C, BOPHM M, NICKENING G. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol* 2004; 93: 103-8.
3. ACEVEDO S, AGUILLÓN R. Manejo de dislipidemias en pacientes diabéticos tipo 2. *Revista MedUNAB* 2004; 6: 3.
4. HARDMAN J, LIMBIRD L. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 10ª Ed., Mc Graw-Hill, México 2003.
5. SWEETMAN S. Martindale, Guía *Completa de Consulta Farmacoterapéutica*, 34ª Ed., Pharma Editores S.L, Barcelona 2003.
6. MC EVOY G. *AHFS Drug Information*, 48ª Ed., American Society of Health System Pharmacists, Bethesda 2006.
7. BRODY T, LARNER J, MINULMAN K. *Human Pharmacology. Molecular to Clinical*, 3ª Ed., Mosby Year Book, St. Louis 1994.
8. DELGADO J, REMERS W. Wilson and Gisvold's. *Textbook of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 10ª Ed., Lippincott-Raeven, Philadelphia 1998.
9. KATZUNG B. *Farmacología Básica y Clínica*. Editorial El Manual Moderno, México 1999.
10. SILVERMAN R. *The organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª Ed., Elsevier Academic Press, Amsterdam 2004.
11. PAGE C, CURTIS N, SUTTER M, WALKER M, HOFFMAN B. *Farmacología Integrada*, Harcourt, Madrid 1998.
12. YATES T, MENNICKENT S, VILLEGAS G. *Texto de Farmacoquímica. Aspectos Estructurales y Propiedades de los Medicamentos*, Editorial Universidad de Concepción, Concepción 2004.
13. WOLL M. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York 1995.
14. BELTOWSKI J. Statins and Modulation of Oxidative Stress. *Toxicology Mechanism and Methods* 2005; 15: 61.

15. O'NEIL M. *The Merck Index*, 13<sup>a</sup> Ed., Merck & Co, NJ 2001.
16. LIAO J, LAUFS U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89-118.
17. ARTEAGA E, POLLAK F. *Dislipidemias en la práctica clínica*, International Lipid Information Bureau, Santiago de Chile 2002.
18. STRYER L. *Bioquímica*, 4<sup>a</sup> Ed., Editorial Reverté S.A., Barcelona 1995.
19. VAUGHAN CJ, GOTTO AM JR, BASSON CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 31: 1-10.
20. ISTVAN ES, DEISENHOFER J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292: 1160-4.
21. FONCEA R, CARVAJAL C, LEIGHTON F. Endothelial cell oxidative stress and signal transduction. *Biological Research* 2000; 33: 86-96.
22. PARK HJ, KONG D, IRUELA-ARISPE L, BEGLEY U, TANG D, GALPER JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002; 91: 143-50.
23. MACCARTHY PA, GRIEVE DJ, LI MJ, DUNSTER C, KELLY FJ, SHAH AM. Impaired endothelial regulation of ventricular relaxation in cardiac hypertrophy: role of reactive oxygen species and NADPH oxidase. *Circulation* 2001; 104: 2967-74.
24. BENDALL JK, CAVE AC, HEYMES C, GALL N, SHAH AM. Pivotal role of gp<sup>91</sup> (phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 2002; 105: 293-6.
25. LI JM, GALL NP, GRIEVE DJ, CHEN M, SHAH AM. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension* 2002; 40: 477-84.
26. NAKAGAMI H, TAKEMOTO M, LIAO JK. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 851-9.
27. XIAO L, PIMENTEL DR, WANG J, SINGH K, COLUCCI WS, SAWYER DB. Role of reactive oxygen species and NAD(P)H oxidase in alpha(1)-adrenoceptor signaling in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C926-934.
28. LEFER AM, SCALIA R, LEFER DJ. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 281-7.
29. YANG Z, KOZAI T, VAN DER LOO B, VISWAMBHARAN H, LACHAT M. HMG-CoA reductase inhibitors improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1691-7.
30. LAUFS U, GERTZ H, HUANG P, NICKENIG G, BOHM M. Atorvastatin up-regulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2442-9.
31. FUKUMOTO Y, LIBBY P, RABKIN E, HILL CC, ENOMOTO M. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103: 993-9.
32. STALKER TJ, LEFER AM, SCALIA R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mvalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 406-12.
33. CARR AC, MC CALL MR, FREI B. Oxidation of LDL by mieloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1716-23.
34. KUREISHI Y, LUO Z, SHIOJIMA I, BIALIK A, FULTON D. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6: 1004-10.
35. VIDAL F, COLOME C, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J, BADIMON L. Atherogenic concentrations of native low-density lipoproteins down-regulate nitric-oxide-synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur Biochem* 1998; 252: 378-84.
36. SCHUSTER H. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I trial. *J Am Cardiol* 2003; (Suppl): 227A-228A.
37. JONES PH. Statin therapies for elevated lipid levels compared across dose ranges to rosuvastatin: low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol results. *J Am Cardiol* 2003; (Suppl): 315A-316A.
38. BLASETTO JW, STEIN EA, BROWN W. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91: 3C-10C.