

Revisión

# Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3

M.<sup>a</sup> E. Villalobos<sup>1</sup>, F. J. Sánchez-Muniz<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> T. Acín<sup>2</sup>, M.<sup>a</sup> P. Vaquero<sup>3</sup>, F. J. Higuera<sup>1</sup> y S. Bastida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>3</sup>Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. España.

## Resumen

Este trabajo compara los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGP n-3) en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) y revisa las posibles interacciones de estos dos grupos de compuestos. Las estatinas son uno de los descubrimientos más importantes realizados en el campo de la medicina cardiovascular en las últimas décadas. Sus efectos beneficiosos cardiovasculares, reduciendo el número de eventos fatales en pacientes con aterosclerosis, se extienden más allá de su capacidad para reducir los niveles de colesterol. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas involucran sus propiedades anti-inflamatorias y antiagregantes y su capacidad para normalizar la función endotelial. Además, estos fármacos pueden generar actividad antiarrítmica, mejorar la sensibilidad a la insulina y contrarrestar la hipertensión y la obesidad. La baja tasa de enfermedad coronaria documentada en los esquimales corrobora los efectos cardioprotectores de los AGP n-3 en particular de los AGP eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico más allá de sus efectos hipolipemiantes. La reducción de las muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares atribuibles a la acción del ácido graso  $\alpha$ -linolénico parece estar relacionado a sus potentes propiedades antiarrítmicas. Además, como un precursor del EPA y este a su vez de la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, prostaciclina I<sub>2</sub>, prostaglandinas de la serie-3 y leucotrienes de la serie 5 e inhibidor/modulador de la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, prostaciclina I<sub>2</sub>, prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienes de la serie 4, el ácido  $\alpha$ -linolénico puede reducir la inflamación y la trombogénesis. Los resultados de algunos estudios sugieren que el uso combinado de estatinas y AGP n-3 mejora la protección cardiovascular y reduce la tasa de mortalidad relacionada con ECV, por lo que en este trabajo también se revisan las posibles sinergias entre ambos grupos de compuestos en el tratamiento de CVD y se concluye que pueden obtenerse claros beneficios.

(Nutr Hosp. 2010;25:889-909)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4819

Palabras clave: AGP n-3. Antioxidante. Efectos pleiotrópicos. Estatinas. Función endotelial. Inflamación. Presión arterial. Sensibilidad a la insulina. Trombosis.

**Correspondencia:** F. J. Sánchez-Muniz.  
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.  
Plaza Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid.  
E-mail: frasan@farm.ucm.es

Recibido: 20-V-2010.  
1ª Revisión: 12-VII-2010.  
Aceptado: 15-IX-2010.

## SIMILARITIES, DIFFERENCES AND AGONISMS OF PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

### Abstract

This paper compares the pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids (n-3 PUFA) in treating and preventing cardiovascular disease (CVD) and deals with the possible interactions of those compounds. Statins represent one of the most important discoveries to have been made in the field of cardiovascular medicine in recent decades. Their beneficial cardiovascular effects, which have reduced the number of fatal events in patients with atherosclerosis, encompass more than their ability to lower cholesterol levels. The pleiotropic effects of statins involve their anti-inflammatory and antiplatelet properties and their ability to normalize endothelial function. In addition, these drugs may display antiarrhythmic activity, improve insulin sensitivity and counteract hypertension and obesity. The low rate of coronary disease documented in Eskimos corroborates the cardioprotective effects of the n-3 PUFA eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acids beyond their hypolipemic effects. The reduction of CVD-related deaths attributable to the action of  $\alpha$ -linolenic fatty acid appears to be related to its strong antiarrhythmic properties. In addition, as a precursor of EPA and this last fatty acid of thromboxane A<sub>2</sub>, prostacyclin I<sub>2</sub>, serie-3 prostaglandines and serie 5-leukotrienes and inhibitor/modulator of thromboxane A<sub>2</sub>, prostacyclin I<sub>2</sub>, serie-2 prostaglandines and serie 4-leukotrienes formation, the  $\alpha$ -linolenic acid may reduce inflammation and thrombogenesis. As results of some studies suggest that the combined use of statins and n-3 PUFA improves cardiovascular protection and reduces the CVD-related mortality rate; the paper also reviews the possible synergism between both groups of compounds on CVD treatment and concludes that clear benefits may be obtained.

(Nutr Hosp. 2010;25:889-909)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4819

Key words: Antioxidant. Blood pressure. Endothelial function. n-3 PUFA. Pleiotropic effects. Inflammation. Insulin sensitivity. Statins. Thrombosis.

## Abreviaturas

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; AGP n-3: ácidos grasos poliinsaturados omega-3; ALN: ácido  $\alpha$ -linolénico; AT: angiotensina; cHDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad; COX: ciclooxigenasa; DHA: ácido docosahexaenoico; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ELAM-selectina: molécula de adhesión de las células endoteliales; EPA: ácido eicosapentaenoico; EROs: especies reactivas a oxígeno; ET: endotelina; FA: fibrilación auricular; FAP: fibrilación auricular paroxística; FT: factor tisular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HMG-CoA: hidroximetil-glutaril-Coenzima A; IC: insuficiencia cardíaca; IL-6: interleucina-6; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLox: LDL oxidada; PP(a): lipoproteína (a); mRNA: RNA mensajero; NFk B1: factor de transcripción nuclear kappa B1; NADPHox: NADPH oxidasa; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintetasa o sintasa; PAD: presión arterial diastólica; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; PG: prostaglandina; PGI: prostaciclina, PON-1: paraoxonasa; SAA: amiloide sérico A; SI: sensibilidad a insulina; SM: síndrome metabólico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNF: factor necrótico tisular; t-PA: activador tisular del plasminógeno; TX: tromboxanos; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; XOec: xantina-oxidasa unida al endotelio.

## Introducción

Las estatinas, inhibidoras de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), son en la actualidad uno de los agentes hipocolesterolémicos más utilizados ya que han demostrado su capacidad de reducir la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y de reducir los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en suero, sustancias relacionadas con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y aumento del riesgo cardiovascular así como disminuir su depósito intracelular<sup>1,2</sup>. Dichos fármacos presentan en términos generales buena tolerancia y tasas de abandono en ensayos clínicos como consecuencia de aparición de efectos adversos inferior al 10%, similar a la de los pacientes que toman placebo y menos del 1% si se trata de efectos graves<sup>1,3</sup>.

Actualmente, las estatinas son uno de los fármacos más comúnmente prescritos, y su valor de venta en 2008 fue superior a 27 mil millones de dólares USA por año con un 20% en aumento cada año<sup>4</sup>. En España se dispone en la actualidad de cinco estatinas comercializadas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina. Aunque difieren en sus características farmacológicas, todas tienen un efecto hipolipemiante que depende fundamentalmente de la dosis utilizada<sup>5</sup>.

Multitud de estudios señalan que la terapia con estatinas frente a placebo disminuye la incidencia y prevalencia de morbi-mortalidad total y asociada a enfermedad arterial<sup>6</sup>. Estos estudios también señalan las diferencias de una terapia intensa frente a moderada y los efectos protectores diferentes de unas estatinas respecto a otras<sup>7</sup>. Esta diferente protección se debe tanto al efecto sobre el perfil lipoproteico como sobre otros factores o marcadores de riesgo cardiovascular<sup>8</sup>. También la metabolización de las estatinas, dependiendo de su hidrosolubilidad o liposolubilidad, explica las diferencias observadas en estudios<sup>1,9</sup>. No debemos olvidar la interacción nutriente-fármaco que ocasiona muchas veces cambios importantes en la cinética y efectividad de las estatinas<sup>1,10</sup>.

El mecanismo de acción de las estatinas se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol (fig. 1)<sup>5</sup>. Esto produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción proteica y por tanto, una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito<sup>11,12</sup>. El efecto final es una mayor eliminación de las LDL circulantes, lo que disminuye las concentraciones de cLDL. Además, las estatinas reducen el ensamblaje y la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), por lo que disminuyen la concentración de triglicéridos en plasma. También producen un ligero aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) por un mecanismo no bien conocido. De ahí que su aplicación terapéutica se base principalmente en su acción hipolipemiante<sup>2</sup>.

Pero aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, las estatinas poseen otros efectos independientes de sus propiedades hipocolesterolémicas, en la prevención de enfermedades cardiovasculares, especialmente sobre la pared arterial, denominados efectos pleiotrópicos, que incluyen la mejora de la función endotelial y propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas<sup>13</sup>. Recientemente, se ha estudiado también el efecto antiarrítmico, sobre la sensibilidad a la insulina (SI), antihiperensivo y sobre la obesidad de las estatinas<sup>14-19</sup>.

El término pleiotrópico es un nombre compuesto de las palabras griegas *pleio* (muchas) y *trepein* (influencias), que sugiere la potencialidad de acciones terapéuticas de las estatinas, existiendo suficiente evidencia de implicación en múltiples niveles del proceso aterosclerótico<sup>20</sup>.

Por otra parte, la actividad mejor conocida de los ácidos grasos omega-3 es la hipolipemiante, principalmente por su efecto reductor de los triglicéridos plasmáticos<sup>21</sup>. Pero además, su efecto antiaterosclerótico se ha relacionado con modificaciones en la coagulación sanguínea, trombosis, presión sanguínea, arritmia e inflamación<sup>22-25</sup>.

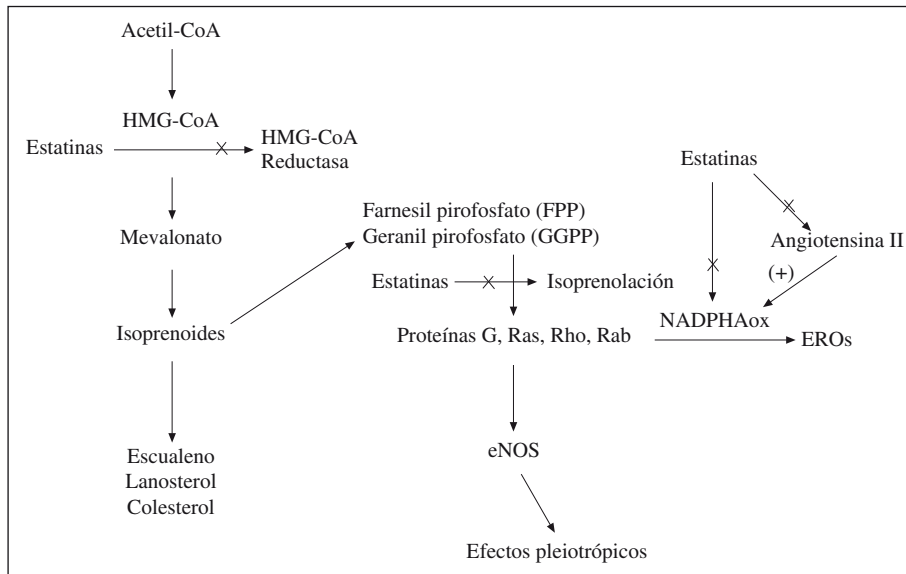


Fig. 1.—Mecanismo de acción de las estatinas. Inhibición de la HMG-CoA reductasa a nivel hepático, que explica su efecto hipolipemiante. Además, interfieren en la isoprenilación de isoprenoides, lo que podría explicar la vía por la cual favorece la expresión de NO en la célula endotelial. También se refleja su acción antioxidante al inhibir la NADPHox y la inhibición de generación de EROs inducida por angiotensina II. (Modificada de Echeverri et al.<sup>70</sup>)

Así mismo, se ha determinado que el consumo de alimentos o complementos alimentarios ricos en ácidos grasos omega-3 (AGP n-3) reduce la morbi-mortalidad cardiovascular, debido al parecer a sus efectos antiarrítmicos, según el estudio de prevención GISSI, de forma independiente de sus propiedades hipolipemiantes<sup>26,27</sup>.

Entre los AGP n-3, el eicosapentaenoico (EPA, C20:5 omega-3) y el docosahexaenoico (DHA, C22:6 omega-3) han atraído enorme atención en las últimas décadas debido a sus efectos protectores cardiovasculares independientes en muchos casos de sus efectos sobre la lipemia<sup>28</sup>. Ya en 1976, Bang y Dyerberg señalaron que la mortalidad cardiovascular y el infarto agudo coronario eran muchísimo menos prevalentes en esquimales del noroeste de Groenlandia, que consumían una gran cantidad de grasas de origen marino (hasta 10-12 g/día), muy ricas en AGP n-3, que en los daneses que habitaban en la isla, que consumía principalmente AGP n-6. Un estudio detallado de estos individuos señaló diferencias notables en el consumo de ácidos grasos saturados e insaturados, pero especialmente del cociente omega-6/omega-3, mucho más bajo en la población esquimal<sup>29</sup>. A partir de estos estudios se originó un campo de investigación muy activo analizando los efectos de tales ácidos grasos sobre otros marcadores de riesgo cardiovascular colesterol total y sus fracciones<sup>21</sup>.

La importancia de estos nutrientes para el organismo se origina en sus múltiples efectos biológicos, ya que existen evidencias de que ejercen varios mecanismos cardioprotectores relacionados con la mejora del perfil lipídico, en el cual principalmente reducen en un 20 a 50% los niveles de VLDL<sup>30</sup> elevando también de forma modesta las tasas de cHDL<sup>31,32</sup>. Su acción antiarrítmica y efectos antitrombóticos, ya que disminuyen la agregabilidad plaquetaria y la trombosis, favorecen la fibrinólisis, reducen la presión arterial y ejercen efectos

antiaterogénicos y antiinflamatorios<sup>27,33</sup>, así como su incorporación a fosfolípidos de las membranas celulares<sup>31,34</sup>, lo que se asocia con un descenso del estrés oxidativo y con un aumento de NO, siendo ésta la causa por la que mejora la función endotelial<sup>35</sup>. No obstante, no cesan las investigaciones respecto a los mecanismos de acción e incluso otros beneficios del consumo de estos nutrientes, como es el caso de su influencia por ejemplo en la sensibilidad a la insulina, posibles efectos antihipertensivos y antiobesidad<sup>31,36,37</sup>.

Recientemente, en el campo de la genética, un grupo de investigadores ha postulado que el aumento de la ingesta dietética de AGP n-3 del pescado se asocia con una supervivencia prolongada en pacientes con enfermedad coronaria, debido a la existencia de una relación inversa entre los niveles plasmáticos de AGP n-3 y la tasa de acortamiento de los telómeros (marcadores emergentes de la edad biológica) en 5 años de seguimiento<sup>38</sup>.

EPA y DHA son ácidos grasos esenciales que se encuentran especialmente en pescados semigrasos y grasos o “azules”. También se encuentran, aunque en menor concentración, en el aceite de algunos vegetales como el aceite de colza, soja y en las nueces en forma de ácido  $\alpha$ -linolénico (ALN)<sup>31,39,40</sup>.

El EPA es el ácido graso que da origen a los eicosanoides de la serie 3, tales son las prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) que poseen actividad biológica vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, así como también, leucotrienos (LT) de la serie 5 (LTA<sub>5</sub>, LTB<sub>5</sub>, LTC<sub>5</sub>, LTD<sub>5</sub>) que se ha sugerido pueden contribuir en la disminución de la incidencia y complejidad de crisis asmáticas en ciertos individuos (fig. 2)<sup>28</sup>. El DHA cuya función primordial es ser componente imprescindible en el tejido cerebral, en los conos y bastones de la retina y en las gónadas, especialmente en los espermios, tejidos en los que puede constituir el 40%-

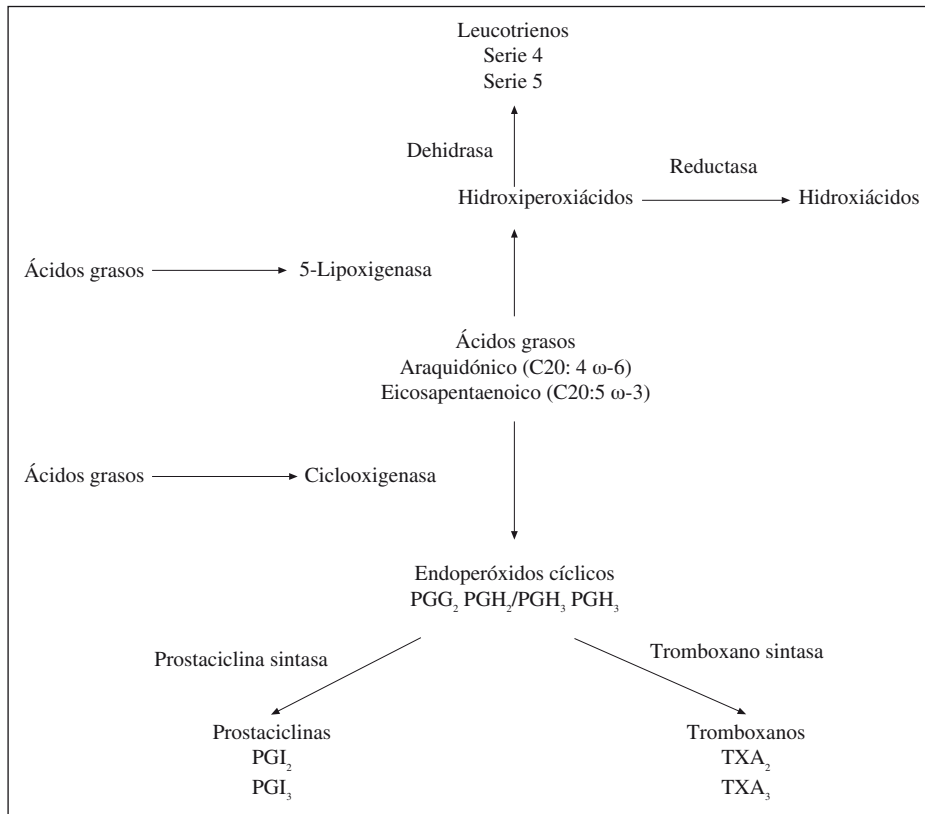


Fig. 2.—Origen de los eicosanoides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 a partir del ácido eicosapentaenoico (EPA) y eicosanoides de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4 a partir del ácido araquidónico. (Adaptada de Sánchez-Muniz y Bastida<sup>47</sup> y Sá-yago-Ayerdi *et al*<sup>59</sup>).

60% AGP<sup>41</sup>; tanto DHA como EPA se comportan como inhibidores de la formación de ácido araquidónico, lo cual indica que su presencia en la dieta también puede influir en el balance de eicosanoides<sup>28</sup>.

No es de extrañar entonces, que la Food and Drug Administration (FDA) haya aprobado la prescripción de cápsulas de omega-3 con altas dosis de EPA (465 mg) y de DHA (375 mg) como complemento de la dieta en pacientes adultos con niveles de triglicéridos > 500 mg/dL<sup>42,43</sup>. Fundamentado en un consenso sobre los efectos de la dieta en las enfermedades crónicas, la Organización Mundial de la Salud recomienda una ingesta de AGP n-3 de 0,5% de la ingesta energética total para población sana<sup>44,45</sup>. De acuerdo con esto, las directrices españolas establecen que un 0,5-1% del total de las energía sea ALN y 0,2-0,5% EPA más DHA, con una relación n-6/n-3 de 4:1 a 10:1<sup>31,46,47</sup>.

Los resultados de estudios prospectivos indican que el consumo de pescado o aceite de pescado se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular. Se ha observado que dosis superiores a 3g/día de la combinación de EPA más DHA puede mejorar los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la disminución de triglicéridos, presión arterial, agregación plaquetaria e inflamación a la vez que mejora la reactividad vascular, mientras que el consumo de aceites vegetales, que contienen ALN no es efectivo<sup>48</sup>.

Las guías para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP III)<sup>49</sup>, seña-

lan como primer aspecto para la evaluación del riesgo cardiovascular la determinación de los niveles séricos de cLDL. Sin embargo, entre los factores de riesgo subyacentes, la dieta aterogénica juega un papel fundamental, ya que la composición nutricional de la misma contribuye a la aparición de la aterosclerosis a través de distintos mediadores, entre los que se menciona de manera primordial la presencia de los diferentes tipos de ácidos grasos, destacándose los niveles de grasas saturadas y colesterol, nutrientes clásicos involucrados en la hipótesis lipídica de la aterosclerosis<sup>50,51</sup>. Así mismo, se mencionan los ácidos grasos *trans* como potencialmente más aterogénicos cuando sobrepasan el 1% de las kilocalorías totales, no sólo por su efecto sobre el aumento progresivo de los niveles séricos de cLDL, sino también por el incremento de triglicéridos, lipoproteína (a) [Lp(a)], fibrinógeno y disminución de cHDL.

Por otra parte<sup>49</sup>, cardinal importancia tiene el balance de los ácidos grasos de las series omega-9 (oleico), omega-6 (linoleico) y omega-3 (ALN y EPA y DHA)<sup>31</sup> los cuales tienen un papel protector en el endotelio vascular.

Se ha determinado que reducciones de los niveles de cLDL superiores al 30% mediante el empleo de estatinas se acompaña de una disminución paralela del 33% del riesgo relativo de presentar complicaciones coronarias graves. Ensayos con estatinas amplían el beneficio de la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica e incluso de la mortalidad total<sup>49</sup>.

**Tabla I**  
*Objetivos nutricionales para una alimentación no aterogénica*

| <i>Nutrientes</i>                             | <i>Objetivos nutricionales</i>             |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Kilocalorías totales                          | Adecuadas para mantener peso deseable      |
| Proteínas                                     | 15% kcal                                   |
| Hidratos de carbono                           | 50-60% kcal                                |
| Grasa total                                   | 25- 35% kcal                               |
| Ácidos grasos saturados                       | < 7% kcal                                  |
| Ácidos grasos monoinsaturados                 | Hasta el 20% de kcal                       |
| Ácidos grasos poliinsaturados                 | < 10% kcal                                 |
| Colesterol                                    | < 200 mg                                   |
| Ácidos grasos <i>Trans</i>                    | < 2% kcal                                  |
| Estanoles y esteroides vegetales              | 2 g                                        |
| Consumo de PUFA omega-3 prevención primaria   | 1% kcal                                    |
| Consumo de PUFA omega-3 prevención secundaria | 1g PUFA omega-3 de pescado                 |
| Fibra                                         | 20-30 g                                    |
| Fibra viscosa                                 | 10 g                                       |
| Consumo de frutas y verduras                  | 5 raciones                                 |
| Ácido Fólico                                  | 400-1000 µg                                |
| Ingesta etanol                                | < 20-30 g en varones; < 10-20 g en mujeres |
| Consumo de sodio                              | < 6 g cloruro sódico                       |

Modificado de Rubio.<sup>49</sup>

Entre un listado de hábitos saludables para reducir el impacto de la dieta aterogénica (tabla I), las Guías ATP III incluyen el consumo regular del ácido graso omega-3 linolénico procedente de la ingestión de nueces, soja, semillas de lino, borraja, verdolaga, equivalente a 1% de las kilocalorías totales (2 a 3 raciones al día). En cuanto a pacientes de alto riesgo, el consumo de ácidos grasos omega-3 procedentes de la ingestión de pescado o cápsulas de aceite de pescado, equivalentes a 1 g/día, se ha mostrado beneficioso para disminuir la incidencia de muerte súbita o arritmias cardíacas<sup>49</sup>.

Con todo, no podemos dejar a un lado el grado de toxicidad que puede tener el consumo de pescados grasos que son precisamente las principales fuentes de los AGP n-3. Al respecto se ha informado la asociación del consumo de pescados grasos con posible toxicidad por mercurio, plomo y arsénico, lo cual por supuesto, es tema de preocupación y debe ser tomado en cuenta desde el punto de vista sanitario<sup>31</sup>.

En este artículo se comparan los efectos pleiotrópicos de las estatinas y AGP n-3 y la posible influencia/interacción del consumo de éstos sobre la efectividad farmacológica de las estatinas en base a sus efectos no lipídicos. Como referente se señala, entre otros, al estudio Japan EPA Lipid (JELIS)<sup>52</sup>, que sugiere un incremento de la protección cardiovascular y reducción de la mortalidad al combinar estatinas y AGP n-3.

### **Efectos pleiotrópicos de las estatinas y de los AGP n-3**

Como hemos comentado los efectos pleiotrópicos de ambas sustancias se refieren a efectos no relacionados directamente con los niveles de colesterol o con el perfil lipídico e incluyen efectos sobre el control del peso corporal<sup>18,19,53</sup>, sensibilidad a la insulina<sup>15,16,31</sup>, mejora de la función endotelial, propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas<sup>27,54</sup>, antiarrítmicas<sup>28,55</sup> y efectos sobre la presión arterial.<sup>36,56</sup> En la tabla II se presentan los efectos pleiotrópicos más relevantes de las estatinas y los AGP n-3 revisados en este trabajo, los cuales describiremos con detalle a continuación.

### **Estatinas vs AGP n-3 en el control del peso corporal**

La información existente es muy escasa, al menos en lo relativo a las estatinas. Se ha propuesto que las estatinas inhiben el efecto del sistema endocannabinoide<sup>18,19</sup>. Este sistema aumenta el apetito por efecto sobre el hipotálamo, produciendo la motivación para comer por efecto sobre el sistema límbico y reduce la saciedad inducida por la colecistoquinina quinasa. Higueras<sup>57</sup> encontró efectos significativos de la aten-

**Tabla II**  
*Similitudes y diferencias en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos AGP n-3*

|                                      | <i>Estatinas</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>AGP n-3</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Control de peso</b>               | Inhiben el efecto del sistema endocannabinoide <sup>57</sup><br>↓ Apetito<br>↑ Saciedad<br>↓ Peso corporal e IMC (pravastatina) <sup>57</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Efecto antilipogénico <sup>64</sup><br>Estimulación de la oxidación de los ácidos grasos y pérdida de peso <sup>37,59</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Función endotelial</b>            | ↑ Producción y biodisponibilidad del NO <sup>68</sup><br>↓ Síntesis de ET-1 (atorvastatina, simvastatina) <sup>70</sup><br>↑ Perfusión miocárdica en segmentos isquémicos (fluvastatina) <sup>75</sup><br>↑ Respuesta vasodilatadora a la acetilcolina (simvastatina) <sup>76</sup><br>Mejora la vasoreactividad de la arteria braquial <sup>70,77</sup>                                                                                                               | ↑ Síntesis/liberación de NO por el endotelio. <sup>79</sup><br>Mejora de la respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo (DHA) <sup>79</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Propiedades antioxidantes</b>     | ↓ Generación EROs <sup>67</sup><br>↓ Expresión y la actividad vascular de oxidasa y la producción de ·O <sub>2</sub> - a nivel vascular <sup>67</sup><br>↓ Actividad de la xantina-oxidasa (atorvastatina) <sup>81</sup><br>↑ SOD (atorvastatina) <sup>81</sup><br>Inhiben la peroxidación lipídica <sup>82,83</sup><br>↓ Expresión génica del receptor de y de AT1 (fluvastatina) <sup>12,67</sup>                                                                    | Papel parcialmente inhibitor sobre la COX-2 <sup>87,89</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Propiedades antiinflamatorias</b> | ↑ Estabilidad de la placa ateromatosa <sup>92</sup><br>↑ Biodisponibilidad de NO<br>Inhiben (IL-6) <sup>92</sup><br>↓ PCR <sup>98-101</sup><br>↓ Acumulación de macrófagos en la placa ateromatosa <sup>93</sup><br>Inhiben la producción de metaloproteinasas por los macrófagos activados <sup>93</sup>                                                                                                                                                              | EPA<br>Genera eicosanoides menos quimioatrayentes e inflamatorios que los procedentes del AA <sup>102</sup><br>Genera E- Resolvinas <sup>103</sup><br>DHA<br>↓ Signos de inflamación asociados con el incremento celular de Ca <sup>2+</sup> y de la activación del NFκB1 en neutrófilos humanos <sup>102</sup><br>Genera D- Resolvinas, docosatrienos y neuroprotectinas <sup>103</sup><br>↓ Expresión de ICAM-1, VCAM-1 y ELAM selectina <sup>104,105</sup>                             |
| <b>Propiedades antitrombóticas</b>   | Inhiben la agregación plaquetaria <sup>108-110</sup><br>Mantiene el equilibrio entre los factores hemostáticos protrombóticos y fibrinolíticos <sup>108-110</sup><br>Acción antitrombótica:<br>↓ Expresión del FT <sup>65</sup><br>↓ Formación de trombina y factores pro-coagulantes (fibrinógeno) <sup>65</sup><br>Acción profibrinolítica:<br>↓ Concentraciones plasmáticas de PAI-27                                                                               | ↓ Agregabilidad plaquetaria <sup>112</sup><br>Modulan la trombosis <sup>112</sup> :<br>↓ AA en los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas<br>↓ TXA <sub>2</sub> y PGI <sub>2</sub><br>↑ TXA <sub>3</sub> y PGI <sub>3</sub><br>Actúa como antagonista de los receptores de TXA <sub>2</sub> en las plaquetas humanas <sup>113</sup><br>↑ Concentraciones de antitrombina III <sup>114</sup><br>↓ Relación trombogénica (TXB <sub>2</sub> /6-ceto-PGF <sub>1α</sub> ) <sup>115</sup> |
| <b>Sensibilidad a insulina</b>       | Mejora significativamente (pravastatina) <sup>16,57</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mejora captación de glucosa por las membranas <sup>119,120</sup><br>↑ Tiempo de permanencia de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT2) en la membrana plasmática <sup>119</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Propiedades antiarrítmicas</b>    | Eliminación de FAP (atorvastatina) <sup>55</sup><br>Modula el efecto estimulante crónico sobre la adhesión plaquetaria en el endocardio <sup>127</sup><br>↓ Incidencia de FA tras una cirugía cardíaca (altas dosis de atorvastatina o simvastatina) <sup>128</sup><br>Efectivas después de la cardioversión eléctrica, posterior a cirugía cardíaca, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y en pacientes con disfunción ventricular izquierda <sup>14</sup> | Efecto antiarritmogénico <sup>129,26</sup><br>Balance linoleico/linolénico <sup>102</sup><br>Efectos sobre el tráfico de los canales de iones a través de los compartimentos subcelulares y en las balsas de lípidos <sup>102</sup><br>Más tiempo libre de arritmia con el consumo de suplementos de AGP n-3 <sup>130</sup>                                                                                                                                                               |
| <b>Efectos hipotensores</b>          | Controversia<br>Presión arterial (pravastatina) <sup>143</sup><br>↓ de manera significativa (atorvastatina) <sup>145</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Reducen la hipertensión vía sistema renina-angiotensina en ratas <sup>148</sup><br>Prevención y control de niveles altos de tensión arterial <sup>17</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

ción farmacéutica en la reducción del peso corporal e índice de masa corporal (IMC) de pacientes en tratamiento crónico con pravastatina, pero no con simvastatina. No hemos encontrado trabajos que relacionen el

efecto de las estatinas con la lipogénesis o lipólisis en el tejido adiposo.

Los AGP n-3 respecto a los ácidos grasos saturados inhiben la lipogénesis y favorecen la lipólisis<sup>58</sup>, lo que

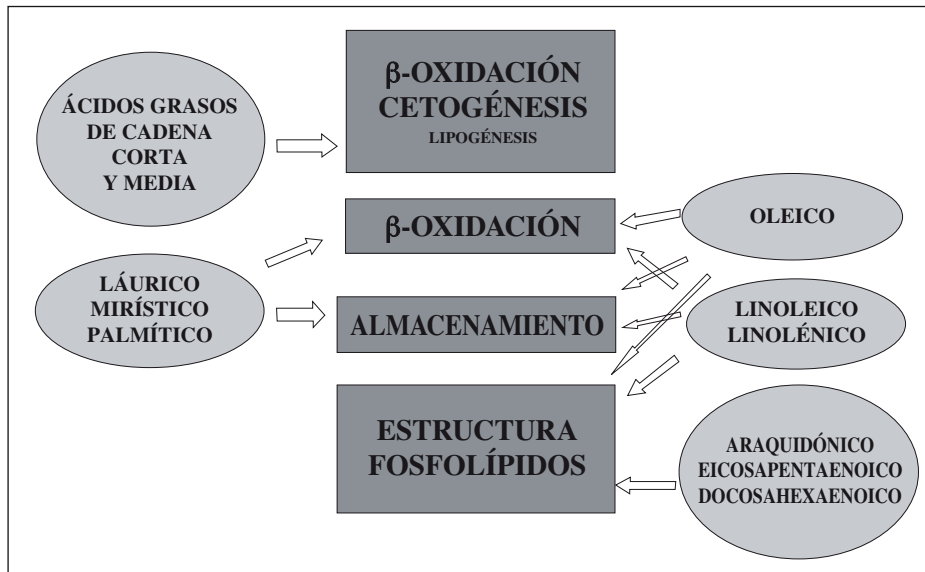


Fig. 3.—Destino metabólico prioritario de algunos ácidos grasos. El tamaño de letra y de las flechas señalan la importancia relativa del destino. (Adaptada de Sáyago-Ayerdi et al.<sup>59</sup>).

señalaría los beneficios de estos ácidos grasos en el tratamiento del sobrepeso. Dadas las diferencias en la estructura molecular de los lípidos, estos se metabolizan de manera diferente, existiendo mayor o menor tasa de oxidación y depósito para los diferentes ácidos grasos<sup>59</sup>. Así, los ácidos grasos de cadena media y corta no participan en la formación de quilomicrones ni en la lipogénesis. Son fuente rápida de energía y cuerpos cetónicos. Los ácidos grasos de cadena larga son menos vulnerables a su oxidación, al mismo tiempo, los ácidos grasos más insaturados tienen mayor propensión a ser movilizados del tejido adiposo y poseen mayor susceptibilidad a la oxidación. Esto da como resultado que en una dieta habitual, los ácidos grasos que mayoritariamente serán oxidados son los insaturados, mientras que los saturados de cadena larga (> 14 C) serán fundamentalmente depositados y su movilización posterior será insuficiente, constituyéndose en el principal componente del tejido adiposo (fig. 3)<sup>59</sup>. En el caso de los AGP, cuanto mayor sea su nivel de insaturación, mayor será su grado de oxidación metabólica. Este efecto será más notorio cuando el primer doble enlace se presente en la posición n-3, donde, por ejemplo, para el caso del ALN, éste se oxida más fácilmente que otros de igual largo de cadena, pero con diferencia posicional del primer doble enlace<sup>53,58,60,61</sup>. No obstante, cuando hablamos de ácidos grasos de 20 o más átomos de carbono (Araquidónico, EPA, DHA) observamos que su destino prioritario es su incorporación a los fosfolípidos de membrana. De hecho la incorporación de DHA a conos y bastones en la retina o a sinaptosomas es del orden de 10-15 veces mayor que en hepatocitos u otras células corporales<sup>62,63</sup>.

Estudios en animales de experimentación alimentados con una dieta alta en grasas<sup>64</sup>, sugieren que los AGP n-3 de origen marino reducen la adiposidad. El aumento de peso en ratones inducido por dieta con alto contenido en grasas se limitó cuando el contenido de

EPA/DHA se aumentó del 1 a 12% en los lípidos de la dieta. La acumulación de tejido adiposo se redujo, especialmente en la grasa epididimaria. Los cambios en los marcadores del plasma y expresión génica de los adipocitos indican mejoras en el metabolismo lipídico y de la glucosa debido a EPA/DHA, incluso en el contexto de una dieta rica en ALN. Estos autores corroboraron que EPA/DHA poseen un efecto antiadipogénico durante el desarrollo de la obesidad, de tal manera que podrían reducir la acumulación de la grasa corporal mediante la limitación de la hipertrofia e hiperplasia de las células grasas, lo cual sugiere que el aumento de la ingesta alimentaria de EPA/DHA puede ser beneficioso, independientemente de la ingesta de ALN<sup>64</sup>.

En dietas donde se ha logrado controlar el tipo y cantidad de ácidos grasos de cadena media principalmente ácido caprílico y decanoico (72%), a las que se les añadió 22% de AGP n-3 en forma de DHA y EPA sin la adición de otros ácidos grasos de cadena larga, se ha observado estimulación de la oxidación de los ácidos grasos y pérdida de peso, después de 15 días del inicio del tratamiento dietético. Sin embargo, convendría investigar si los efectos se mantienen en el tiempo<sup>37,59</sup>.

### Estatinas vs AGP n-3 y función endotelial

El endotelio vascular actúa regulando la contracción de la pared vascular y su composición celular. Mantiene unas condiciones hemostáticas y hemodinámicas constantes a través de la producción equilibrada de sustancias vasoactivas (vasoconstrictores potentes como la endotelina-1 y vasodilatadores potentes como el NO) y de sustancias reguladoras de la trombogénesis (trombogénicas procoagulantes como el Factor Tisular (FT) y el factor von Willebrand y antitrombóticas como las PGI)<sup>65</sup>.

La hipercolesterolemia deteriora la función endotelial, siendo la disfunción endotelial una de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis<sup>51</sup>. Diversos estudios relacionan de la arginina y algunos de sus metabolitos biológicamente activos con los factores de riesgo cardiovascular. De manera importante destaca el NO, producto directo de la acción de las sintetasas del óxido nítrico sobre la arginina<sup>66</sup>. Una característica importante de la disfunción endotelial es la alteración en la síntesis, liberación y actividad del NO endotelial<sup>67</sup>. Este tipo de alteraciones se ha verificado en pacientes diabéticos, hipertensos e hipercolesterolémicos<sup>66</sup>. El NO es una molécula esencial para una adecuada función y vasodilatación del endotelio. Inhibe el proceso aterogénico estimulando la relajación vascular, e inhibiendo la agregación plaquetaria, la proliferación de la musculatura lisa vascular y las interacciones entre los leucocitos y el endotelio. Además, actúa como antioxidante sobre las lipoproteínas<sup>35</sup>. La inactivación del NO por el anión superóxido ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) limita su biodisponibilidad al generar anión peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>) que además de no poseer actividad relajante sobre el músculo liso, ocasiona vasoconstricción e hipertensión<sup>68</sup>.

Las estatinas mantienen y mejoran la función endotelial aumentando la producción y biodisponibilidad del NO por estas células, logrando interferir en el proceso patológico de la arteriosclerosis. El mecanismo sucede a través de diversos procesos como la inhibición de la proteína G denominada Rho. Al interferir en su vía de señalización, alargan la vida del RNA mensajero (mRNA) de la enzima sintetasa endotelial de NO (eNOS) (aproximadamente de 13 a 38 horas). Así, el mRNA tiene más posibilidades de llegar al ribosoma y finalmente ser traducido para sintetizar más eNOS<sup>68</sup>, que como ya se mencionó, media la síntesis de NO en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina<sup>66</sup>.

Otro mecanismo que se ha sugerido para explicar la disfunción endotelial ha sido la alteración de la función o expresión de la endotelina-1 (ET-1), un poderoso vasoconstrictor generado en el mismo endotelio mediante la acción de metaloproteinasas y regulación transcripcional del precursor de la ET-1<sup>69</sup>. Se ha descrito que la atorvastatina y la simvastatina reducen la expresión de mRNA de la pre-pro-endotelina-1 y la síntesis de ET-1<sup>70</sup>. Lo anterior apunta a que el control de los niveles elevados de ET-1 podría ser una de las puntas de lanza de la terapia con estatinas en enfermedades cardiovasculares.

Las LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>), que se originan en el espacio subendotelial, pueden aumentar la secreción de ET-1 y reducir la disponibilidad de NO<sup>71,72</sup> contribuyendo a la alteración hemodinámica. *In vitro*, las estatinas son capaces de evitar la sobreexpresión de ET-1 y la acción inhibitoria sobre eNOS ejercida por LDL<sub>ox</sub>, independientemente de sus acciones reductoras del colesterol<sup>73,74</sup>.

La disfunción endotelial se acompaña de menor perfusión. En estudios realizados en pacientes hipercoles-

terolémicos con dificultad para la perfusión miocárdica, una terapia de 6 a 12 semanas con fluvastatina, en dosis de 40 a 80 mg/día, incrementó (5%) de manera significativa la perfusión miocárdica en segmentos isquémicos<sup>75</sup>. También en sujetos con hipercolesterolemia moderada (6,2 a 7,5 mmol/L), tras sólo cuatro semanas de tratamiento con 20 mg/día de simvastatina, se incrementó significativamente, respecto al grupo placebo, la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina determinada por el flujo sanguíneo braquial. Posteriormente este mismo grupo fue evaluado, luego de tres meses adicionales de tratamiento y la mejoría fue significativamente superior a la lograda en las primeras cuatro semanas<sup>76</sup>.

Otro estudio realizado en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas, comparando el efecto de la dieta con el efecto de 10 mg/día de atorvastatina, se encontró que la vasorreactividad de la arteria braquial mejoró significativamente tan sólo en dos semanas de tratamiento con el fármaco en comparación con el grupo control que recibió sólo dieta, tendencia que se mantuvo en ulteriores controles tomados a cuatro y a ocho semanas posteriores al inicio del ensayo<sup>70,77</sup>.

Gómez Doblaz et al.<sup>78</sup> sugieren que la terapia temprana con estatinas reduce la tasa de episodios coronarios tras un síndrome coronario agudo, lo cual podría deberse, según estos autores, a una mejora de la función endotelial de manera independiente de las concentraciones séricas de colesterol.

Diversos estudios indican que los AGP n-3, mejoran la función endotelial. En adultos jóvenes, las concentraciones circulantes de DHA se han correlacionado positivamente con una mejora de la respuesta de la arteria braquial a la dilatación inducida por el aumento del flujo sanguíneo<sup>79</sup>, lo que supone que pequeñas variaciones en las concentraciones fisiológicas de DHA pueden modular la función endotelial. También se ha comprobado que bajo un tratamiento con aceite de pescado se producen mejoras en la vasodilatación dependiente del endotelio, y en pacientes con Diabetes mellitus, este puede ser un mecanismo de protección frente al vasoespasmo y la trombosis. En ambos casos la mejora de la función endotelial parece ser debida a que los AGP n-3 favorecen la síntesis/liberación de NO por el endotelio<sup>79</sup>.

### **Propiedades antioxidantes de las estatinas vs AGP n-3**

Entre los efectos antioxidantes de las estatinas se encuentra la modulación del estrés oxidativo al reducir la generación de especies reactivas del oxígeno (EROs) a nivel vascular sintetizadas por la enzima NADPH oxidasa (NADPHox) del endotelio (fig. 1)<sup>67</sup>, la cual libera  $\cdot\text{O}_2^-$  continuamente en pequeñas cantidades. Este anión puede reaccionar con el NO y formar el ONOO<sup>-</sup> que carece de la actividad relajante del NO sobre el músculo liso arterial ya comentada<sup>80</sup>. La producción de



EROs puede considerarse como otro efecto derivado de la isoprenilación de las proteínas Ras, Rho y Rab<sup>69</sup>. 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 NADPH oxidasa que se puede activar por la acción de angiotensina II al actuar sobre receptores de membrana de la angiotensina II, tipo I (R-AT1).

Las estatinas reducen la expresión y la actividad vascular de la NADPH oxidasa y la producción de  $\cdot\text{O}_2^-$  a nivel vascular, especialmente si el nivel basal de la actividad enzimática se eleva, por ejemplo en situaciones de hiperlipidemia, diabetes, aterosclerosis e hipertensión arterial dependientes de EROs<sup>67</sup>.

En un estudio muy reciente se encontró que la atorvastatina reduce la actividad de la xantina-oxidasa unida al endotelio (XOec), una de las fuentes más importantes  $\cdot\text{O}_2^-$  en las células endoteliales vasculares. Este grupo de investigadores reportó también que el tratamiento con atorvastatina produce mejoría en la función endotelial de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), relacionado a un aumento de la actividad de la enzima superóxido dismutasa<sup>81</sup>. También se ha demostrado que por su acción antioxidante, las estatinas puedan inhibir la peroxidación lipídica<sup>82,83</sup> y así, evitar la formación de LDLox que promueven la expresión de factores inflamatorios y la adhesión de plaquetas<sup>84,85</sup>. Diversos estudios sugieren que las estatinas disminuyen la producción de  $\cdot\text{O}_2^-$  mediante atenuación de la actividad del sistema renina-angiotensina. En particular, 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, por extensión puede decirse que las estatinas inhiben la generación de EROs inducida por angiotensina II por las células vasculares y por los fagocitos, mediante disminución de la expresión génica del receptor de la ECA y de angiotensina I (AT1) (fig. 1). Este efecto se observa no sólo en hiperlipidemia, sino también en condiciones de normolipidemia<sup>12,67</sup>.

Entre los pasos que acontecen en el desarrollo de las lesiones ateromatosas en las paredes endoteliales, la oxidación de las LDL parece fundamental para el desarrollo de las estrías grasas. Enzimas como la NO sintasa, ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasa, citocromo P<sub>450</sub>, metales como el Fe, productos de la cadena respiratoria y otros serán los causantes de la aparición y propagación de especies reactivas de oxígeno en la pared arterial<sup>86,87</sup>. Existe evidencia de que aun siendo muy poliinsaturados, AGP n-3 participan en menor cuantía en el estrés oxidativo que los AGP n-6. Varias han sido las teorías emitidas para explicar tal efecto. Una de las más convincentes se refiere al papel parcialmente inhibitorio de los omega-3 sobre la enzima COX-2<sup>88</sup>. Esta enzima es reconocida como una de las enzimas que contribuyen a una mayor formación de radicales libres<sup>87</sup>. Por tanto, el consumo o suplementación dieté-

tica con AGP n-3 puede ser importante en la inflamación, neoplasias y enfermedades vasculares ya que al inhibir la COX-2 disminuiría la producción de radicales libres<sup>89</sup>.

Nuestro grupo ha estudiado los efectos del consumo en individuos con riesgo cardiovascular incrementado de derivados cárnicos conteniendo pasta de nuez sobre la actividad de enzimas antioxidantes<sup>90</sup>. La incorporación de nuez a la carne, aunque eleva el contenido energético de la misma, mejora el perfil lipídico de la misma incrementando el contenido de oleico, linoleico y ALN y aporta un cociente omega-6/omega-3 muy aceptable<sup>90</sup>. El consumo de carne con nuez elevó significativamente la actividad de la enzima paraoxonasa (PON-1), mejorando a su vez la actividad de muchas enzimas antioxidantes en dichos voluntarios.

### Propiedades antiinflamatorias de las estatinas vs AGP n-3

La patología aterosclerótica tiene un componente inflamatorio que se caracteriza por la presencia de monocitos, macrófagos y linfocitos T en la placa de ateroma. Este proceso es iniciado por citoquinas proinflamatorias, radicales libres y déficit de NO<sup>91</sup>. Las estatinas, además de aumentar la biodisponibilidad de NO inhiben a varias de las citoquinas proinflamatorias<sup>92</sup>. Por su acción antiinflamatoria, las estatinas aumentan la estabilidad de la placa ateromatosa, y gran parte de la disminución de las complicaciones coronarias es atribuible a este mecanismo.

Por otra parte, estudios preclínicos demostraron que las estatinas reducen la acumulación de macrófagos en la placa ateromatosa e inhiben la producción de metaloproteinasas por los macrófagos activados. Las metaloproteinasas tienen la capacidad de degradar proteínas de sostén y por lo tanto son en parte responsables del accidente de placa con formación de trombo<sup>93</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda no específico, llamada así por su capacidad de precipitar el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae* y fue la primera proteína de fase aguda descrita<sup>94</sup>. Es un buen marcador sistémico de inflamación y daño tisular y se ha considerado factor pronóstico de riesgo de enfermedad coronaria ya que ha sido utilizado tradicionalmente para detectar lesiones agudas, infecciones e inflamaciones, así como para evaluar la actividad de las enfermedades inflamatorias. Esta proteína se produce fundamentalmente en el hígado con el control de las citocinas, en especial de la interleucina-6 (IL-6), clave en la respuesta inflamatoria<sup>95</sup> y que es el polipéptido usado como señal celular producida por células activadas, generalmente macrófagos, y originada en el sitio patológico.

La PCR es una proteína con gran capacidad aterogénica y se considera que es también proinflamatoria, ya que al unirse a las LDL en la placa ateromatosa, activa el complemento e induce la expresión del PAI-1,

reduce la expresión de la eNOS y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión<sup>80,96</sup>.

El valor pronóstico de la PCR y su modificación con estatinas se ha evaluado en varios estudios, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. El estudio Pravastatin Inflammation/CPR Evaluation (PRINCE)<sup>97</sup> concluyó que la PCR podía ser un marcador adecuado para detectar a sujetos con alto riesgo de patología cardíaca pero niveles normales de colesterol. En el estudio Colesterol and Recurrent Events trial (CARE)<sup>98</sup>, realizado en 708 pacientes post- infarto, la terapia con 40 mg/día de pravastatina fue más beneficiosa en pacientes con niveles de PCR y amiloide sérico A (SAA) elevados, que en los pacientes sin niveles elevados de estos marcadores inflamatorios. Luego, la terapia a largo plazo con pravastatina también redujo los niveles de PCR en estos pacientes postinfarto<sup>99</sup>. En otro estudio de tipo comparativo<sup>100</sup>, realizado en pacientes con hiperlipidemia combinada, se confrontaron resultados sobre el efecto sobre los niveles en hs-PCR de distintas estatinas, aparte que las dosis utilizadas tuvieron efectos equivalentes en los niveles de cLDL, hubo una reducción significativa en los niveles hs-PCR, siendo de 20% con pravastatina, 23% con simvastatina y 28% con atorvastatina, efectos independientes de su acción hipolipemiente. Otro estudio, el Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression study (ASAP)<sup>101</sup> se encontró que la terapia agresiva con atorvastatina (80 mg/día), fue más efectiva para reducir los niveles de PCR que una dosis convencional de simvastatina (40 mg/día).

Son múltiples las alegaciones que sostienen el efecto antiinflamatorio de los AGP n-3. Es un hecho conocido, y ya comentado en esta revisión, que los AGP modulan la generación de eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Los EPA intervienen como precursores de eicosanoides alternativos menos inflamatorios y quimioatrayentes<sup>47,102</sup>. El efecto antiinflamatorio de los AGP n-3 ha estimulado el campo de investigación no sólo en el sistema cardiovascular, sino también en las enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso, el asma y la enfermedad de Crohn<sup>102</sup>.

Se ha determinado que DHA puede reducir los signos de inflamación asociados con el incremento celular de Ca<sup>2+</sup> y de la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NFkB1) en neutrófilos humanos, lo que explica al menos parcialmente las propiedades antiinflamatorias de los AGP n-3<sup>102</sup>.

Recientemente, estudios a corto plazo en una serie de modelos experimentales han identificado nuevos grupos de mediadores. Entre ellos la serie de E-resolvinas, formada a partir de EPA por la enzima COX-2. Estas sustancias parecen ejercer acciones anti-inflamatorias. Además, se han identificado los mediadores derivados del DHA, denominado serie de D-resolvinas, docosatrienos y neuroprotectinas, también producida por la COX-2 con posible actividad antiinflamatoria. La Resolvin E1 es un derivado oxidado del EPA que reduce la inflamación por suprimir la activación de la NF-kB y en

consecuencia disminuir la síntesis de las citoquinas inflamatorias y de las quimiocinas. En este campo, un grupo de investigadores ha demostrado que en las células mononucleares de personas que han consumido LNA procedente de nueces disminuye la expresión de dicho factor de transcripción, mientras que ésta se induce con la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas<sup>103</sup>.

Otros autores sugieren que el efecto antiinflamatorio de los AGP n-3 podrían estar fundamentados en la reducción de la expresión de las moléculas de adhesión, disminuyendo la infiltración de monocitos y macrófagos, ya que se ha demostrado que DHA reduce la expresión de molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión de las células endoteliales (ELAM-selectina), en la superficie de las células endoteliales<sup>104,105</sup>.

### Propiedades antitrombóticas de las estatinas vs AGP n-3

El desarrollo de la placa aterosclerótica y su ruptura junto al proceso trombótico, que se produce para regular la hemostasis del vaso lesionado se encuentran relacionados con la manifestación de la aterotrombosis. Dicha patología está caracterizada por la presencia de episodios cardiovasculares isquémicos, ya sea en corazón, cerebro o lecho vascular periférico<sup>106</sup>. Esto lleva a considerar la utilidad del uso de fármacos que controlen o reviertan estos factores que conducen al desarrollo de la placa aterosclerótica y obstrucción de las arterias<sup>107</sup>. La mayoría de las propiedades antitrombóticas de las estatinas se encuentran relacionadas con efectos pleiotrópicos<sup>107</sup> que pueden modificar la estabilidad de la placa aterosclerótica, así como la formación del trombo; se producen a partir de la inhibición de la agregación plaquetaria y al mantenimiento de un equilibrio entre los factores hemostáticos protrombóticos y fibrinolíticos<sup>108-110</sup>.

Entre las diversas acciones de las estatinas destaca la reducción de la expresión del factor tisular (TF, tromboplastina o factor III), glicoproteína transmembrana producida fundamentalmente por los macrófagos<sup>65</sup>. Este factor es liberado tras la ruptura de la placa. Su exposición, activa la fase extrínseca de la coagulación que incluye numerosos factores de la coagulación y la formación de complejos procoagulantes (factor VIIa y luego Xa) que posteriormente con ayuda del factor V y fosfolípidos tisulares darán lugar al activador de protrombina, y ésta a su vez a la trombina<sup>111</sup>. Por tanto, las estatinas disminuyen la formación de trombina y factores pro-coagulantes catalizados por ésta, entre los que se encuentra además de los anteriores, el fibrinógeno<sup>65</sup>.

Otro factor importante a tener en cuenta en este apartado es el PAI-1, que inhibe la fibrinólisis por medio del bloqueo de la función del activador tisular del plasminógeno (t-PA), impidiendo que éste se una a la

fibrina. Por lo tanto el PAI-1 está involucrado en la patogenia de la aterosclerosis. Su síntesis está regulada por la Rho quinasa al ser ésta estimulada por la angiotensina II<sup>68</sup>. Diferentes estudios han constatado un potencial efecto profibrinolítico que se manifiesta, por ejemplo, en la reducción de las concentraciones plasmáticas de PAI-1, probablemente como consecuencia de la reducción de la expresión de este gen en el endotelio por acción de las estatinas<sup>27</sup>.

La actividad antitrombótica de los AGP n-3 se determinó a principios de los años noventa, a través de varios estudios como los experimentos realizados en población babuina, que medían la composición lipídica sanguínea y vascular, la función hemostática, las respuestas tromboticas de la sangre, la formación de trombos vasculares y de lesiones vasculares. El principal hallazgo fue que los AGP n-3 de la dieta podían reducir enormemente la formación de trombos y lesiones vasculares tras una lesión mecánica vascular debido, probablemente a cambios selectivos en la composición de la membrana celular dependientes de los AGP n-3<sup>48</sup>.

Los AGP n-3 reducen la agregabilidad plaquetaria y modulan la trombosis a través de mecanismos independientes de su actividad sobre los triglicéridos<sup>31</sup>. El consumo de AGP n-3, principalmente de EPA, reduce el contenido de ácido araquidónico en los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas (tabla III) y probablemente la actividad de éstas en el endotelio.<sup>31</sup> El metabolismo del ácido araquidónico por las enzimas COX-2/ tromboxano sintasa produce tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), un potente vasoconstrictor e inductor plaquetario, mientras que en el endotelio por efecto de las enzimas COX-2/prostaciclina sintasa originan prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) que inhibe la agregación plaquetaria y produce vasoconstricción<sup>31</sup>. Al disminuir el contenido de ácido araquidónico se favorecería una menor formación de TXA<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub><sup>112</sup>. Además, los productos del metabolismo del EPA dan lugar a la formación de eicosanoi-

des de la serie 3, como el TXA<sub>3</sub>, cuyo efecto vasoconstrictor es mucho menor al TXA<sub>2</sub><sup>31</sup>.

Otro mecanismo por el que los AGP n-3 podrían reducir la actividad de las plaquetas es la modificación de los receptores de los activadores plaquetarios. Se ha demostrado que DHA y EPA pueden actuar como antagonistas de los receptores de TXA<sub>2</sub> en las plaquetas humanas. En este sentido, se piensa que esa acción se realiza a través de cambios que inducen sobre la fluidez de la membrana plaquetaria<sup>113</sup>. Por otro lado, su consumo también podría elevar las concentraciones de antitrombina III. Esto produciría una hipocoagulabilidad al reducir las concentraciones de fibrinógeno y factor V<sup>114</sup>.

En un estudio reciente realizado por nuestro grupo<sup>115</sup> en voluntarios con alto riesgo de ECV, se compararon los efectos de una dieta con carne enriquecida con nueces, con los efectos de una dieta que incluía carne baja en grasa sobre la agregación plaquetaria y TXA<sub>2</sub> plasmático (medido como TXB<sub>2</sub>), PGI<sub>2</sub> (medido como 6-ceto-PGF1α) y la relación trombogénica (TXB<sub>2</sub>/6-ceto-PGF1α). La dieta que contenía carne enriquecida con nueces demostró mejorar el estado trombogénico respecto a la dieta con carne con bajo contenido graso ya que aumentó de manera significativa los niveles de 6-ceto-PGF1α y redujo la relación TXB<sub>2</sub>/6-ceto-PGF1α. Lo cual dejó ver que el consumo de carne con nueces, alimento rico en ALN puede ser beneficioso dado sus efectos antitrombogénicos.

### Estatinas vs AGP n-3 y sensibilidad a la insulina

En pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 la causa más importante de hiperglucemia es la reducción de la SI en los tejidos periféricos (músculo esquelético, músculo cardíaco y en menor cuantía tejido adiposo). Esto se traduce en una disminución del efecto biológico de

**Tabla III**  
Efecto de los AGP n-3 en los fosfolípidos de la membrana plaquetaria

| Intervención                  | Duración ensayo (semanas) | Dosis           | Fosfolípidos de membrana  |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------|
|                               |                           |                 | EPA                       | Ácido araquidónico              |
| Pescado                       | 1                         | 7-11 g/día EPA  | Aumenta                   | Disminuye                       |
| Pescado                       | 11                        | 3 g/día EPA     | Aumenta                   | Disminución no significativa    |
| Pescado                       | 6                         | 3 g/día EPA     | Aumenta                   | Disminuye                       |
| Aceite de Hígado de Bacalao   | 3                         | 1,8 g/día EPA   | Aumenta                   | Disminuye                       |
| Aceite de Hígado de Bacalao   | 4-8                       | 1-4 g/día EPA   | Aumenta                   | Disminución dosis-dependiente   |
| Aceite de Hígado de Bacalao   | 4                         | 2 g/día EPA     | Aumenta                   | Disminución en Fosfatidilcolina |
| Aceite de Sardina             | 4                         | 1,4 g/día EPA   | Aumenta                   | Disminución no significativa    |
| Aceite de Sardina             | 4                         | 10 g/día n-3    | Aumenta                   | Disminuye                       |
| Aceite de Pescado Concentrado | 6                         | 1,3-9 g/día n-3 | Aumento dosis-dependiente | Disminución no significativa    |
| Aceite de Pescado Concentrado | 3                         | 3,3 g/día EPA   | Aumenta                   | Disminuye                       |
| Aceite de Pescado Concentrado | 4                         | 3,6 g/día EPA   | Aumenta                   | No Cambia                       |

Modificado de British Nutrition Foundation<sup>158</sup>.

esta hormona respecto a su concentración plasmática, es decir, sus concentraciones pueden ser iguales e incluso mayores en que en individuos sanos, pero está parcialmente imposibilitada para ejercer sus funciones en las células de sus órganos diana<sup>116</sup>.

En un reciente metaanálisis<sup>16</sup> en el que se incluyeron estudios de pacientes no diabéticos, se comprobó que las estatinas no tienen impacto muy significativo en la SI. No obstante, la pravastatina mejoró significativamente la SI, mientras que atorvastatina y rosuvastatina redujeron la SI y se observó un importante deterioro de la SI con simvastatina. De forma similar Higuera<sup>57</sup> en un estudio de atención farmacéutica en pacientes con tratamiento crónico de estatinas encontró elevaciones de los niveles de glucemia en pacientes con simvastatina, pero no en aquellos con pravastatina. Además combinaciones de atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina, producen un aumento significativo del riesgo de deterioro de la SI<sup>16</sup>.

Estos resultados confirman las conclusiones de otro metaanálisis en el que se determinó una reducción del riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes mellitus en terapia con pravastatina y el efecto contrario se encontró al combinar atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina<sup>15</sup>. Estos hallazgos proveen bases farmacológicas para el uso preferente de pravastatina a otras estatinas en pacientes diabéticos. No obstante no se conocen los mecanismos implicados.

Diversos estudios concuerdan en que es el tipo de grasa lo que se relaciona con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y con el síndrome metabólico (SM). Está prácticamente determinado que se deben reducir los ácidos grasos saturados y los ácidos grasos *trans*, aumentando el consumo de los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y los AGP. Casi todos los estudios realizados al respecto involucran el consumo de AGM y AGP y sugieren que esta combinación favorece el control de la presión arterial, la coagulación, la función endotelial y la resistencia a la insulina, con efectos beneficiosos en la prevención y el tratamiento del SM<sup>117</sup>. También datos epidemiológicos que asocian una dieta alta en grasa con trastornos en la captación y metabolismo de glucosa<sup>31</sup>. Estudios experimentales realizados en modelos animales concluyen que una dieta rica en grasas saturadas y baja en AGP n-3 está relacionada con obesidad, mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y reducción de la SI<sup>118</sup>.

Aunque son pocos los estudios que indagan sobre la influencia de los ácidos grasos de la dieta en el perfil de los fosfolípidos y triglicéridos que constituyen las membranas de las células del músculo esquelético, existen evidencias que indican que hay una correlación entre ellos. Esto es crucial, ya que el músculo esquelético es un tejido muy activo en la regulación del metabolismo y la utilización de la energía, incluyendo la captación de glucosa inducida por la insulina. Se ha determinado que la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos del músculo esquelético se ha relacionado con la

SI periférica y con obesidad en varios grupos de estudio. Se ha observado que el aumento en la insaturación de los ácidos grasos de la membrana muscular mejora la SI. Además una mayor proporción de AGP n-3 puede ejercer efectos antiobesidad y protección frente al SM y la diabetes tipo II<sup>31</sup>.

Al aumentar la ingesta de araquidónico, de EPA y DHA se produce un aumento de la fluidez de la membrana, así como aumento de receptores para insulina y finalmente mejora de la actividad de la insulina<sup>31</sup>. Hay indicios que fundamentan la mejora de la captación de glucosa por las membranas previamente enriquecidas en AGP, en un aumento en el tiempo de permanencia de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT2) en la membrana plasmática, lo que lleva a aumento del "pool" intracelular de glucosa-6-fosfato y el aumento de la glucoogénesis muscular<sup>119</sup>. Un grupo de mujeres pre-menopáusicas, con sobrepeso y obesidad (IMC de 24 a 44 kg/m<sup>2</sup>), no diabéticas presentaron mejora de la SI después de 12 semanas de suplementación con 1,3 g EPA and 2,9 g DHA<sup>120</sup>.

En población esquimal que ingiere cantidades significativas de AGP n-3, resalta el hecho de una mayor tolerancia a la glucosa y menor incidencia de DM tipo II a pesar de que este grupo de población presenta sobrepeso. Así mismo ocurre en población japonesa con gran consumo de pescados grasos ricos en ácidos grasos omega-3<sup>121</sup>. No obstante, en Alaska la incidencia de DM tipo II ha aumentado los últimos 15 años debido a que esta población ha ido adoptando los hábitos alimentarios y de estilo de vida diferentes<sup>122</sup>.

Queda mucho por aclarar respecto a la influencia de los AGP n-3 respecto a la SI, sin embargo, no son pocas las evidencias que sugieren su implicación en una mejor SI. A este respecto se recomienda la lectura de una reciente revisión de nuestro grupo<sup>31</sup>, donde se revisa de forma detallada dicho aspecto.

### **Estatinas vs AGP n-3 y efectos antiarrítmicos**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica médica. La prevalencia de la FA está en constante aumento y afecta tanto a personas jóvenes como a mayores. Se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad, principalmente debido a ataques fulminantes e insuficiencia cardíaca<sup>14</sup>.

El tratamiento de la FA ha consistido por mucho tiempo en prolongar el intervalo entre sus episodios. Es conocido el papel crucial del problema eléctrico en la patogenia de esta enfermedad; sin embargo, recientemente se ha determinado que la inflamación y el sistema renina-angiotensina son componentes implicados en el origen de esta patología<sup>123</sup>. Hay fundamentos experimentales y clínicos (basados en aumentos de niveles de PCR) que sugieren que la inflamación aparece en la primera fase de la remodelación eléctrica y además promueve la permanencia de la FA<sup>14</sup>. Resultados de biopsias tomadas de aurículas de pacientes con FA han demostrado

presencia de infiltrados inflamatorios y daño oxidativo al compararlos con los controles<sup>124</sup>. También las evidencias apuntan hacia el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como factor de destacada importancia en el desarrollo e incluso en el mantenimiento de la fibrilación auricular. La distensión auricular parece estar en relación con un aumento en los niveles de angiotensina II y las muestras de tejido auricular de pacientes con FA revelan un aumento en la expresión de ECA, lo que sugiere una relación entre el SRAA y la FA<sup>125</sup>.

Dadas las propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes de las estatinas, se han desarrollado estudios clínicos a fin de determinar la pertinencia del uso de estos fármacos en la prevención de FA. Estudios con atorvastatina revelan que este fármaco puede ser eficaz en la eliminación de la FA paroxística (FAP). En un estudio prospectivo en 80 pacientes, el grupo tratado con atorvastatina tenía menores niveles promedio de PCR y exhibió una reducción muy significativa en el FAP, ésta fue completamente resuelta en 65% pacientes en el grupo de tratamiento frente a 10% de los del grupo placebo<sup>55</sup>.

En otras condiciones, otro estudio concluye que la pravastatina no reduce la recurrencia de tasa de FA luego de una cardioversión eléctrica<sup>126</sup> mientras que la simvastatina parece modular el efecto estimulante que tiene la FA crónica sobre la adhesión plaquetaria en el endocardio, en modelos experimentales<sup>127</sup>.

Un estudio retrospectivo realizado en 680 pacientes sometidos a *bypass* coronario y/o sustitución de la válvula aórtica, utilizando dosis pequeñas de simvastatina o atorvastatina (10 mg) comparándola con dosis altas (40 mg) se llegó a la conclusión que dosis altas de estatinas tienen un mayor efecto preventivo, reduciendo la incidencia de FA tras una cirugía cardíaca<sup>128</sup>.

A pesar de la existencia de resultados controvertidos, se piensa que las estatinas brindan una estrategia a tener en cuenta en el tratamiento de la FA. Al respecto, un reciente meta-análisis concluyó que las estatinas son efectivas después de la cardioversión eléctrica, posterior a cirugía cardíaca, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y en pacientes con disfunción ventricular izquierda, sugiriendo que estos fármacos podrían ofrecer una alternativa en la prevención de la FA, independientemente de sus propiedades hipolipemiantes<sup>14</sup>.

Existe elevada evidencia científica que indica que el ALN reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mortales debido a su potente efecto antiarrítmico<sup>111</sup>. Dado que la arritmia ventricular supone la principal causa de muerte súbita cardíaca, se han realizado diversos estudios a fin de dilucidar el alcance que puede tener el efecto antiarrítmico de los AGP n-3. En la actualidad se adscriben efectos más potentes antiarrítmicos al EPA que al ALN, lo que implicaría beneficios diferentes del consumo de pescado graso y nueces o de su equivalente aceite de pescado frente a aceite de nuez. Se ha definido que la biodisponibilidad del EPA se incrementa cuando se consumen directamente,

respecto al EPA formado por desaturación y elongación del ALN, lo que señala mecanismos potencialmente distintos entre los diferentes ácidos grasos omega-3<sup>62</sup>.

Los mecanismos antiarrítmicos a nivel celular pueden clasificarse en grupos de acción mediante efecto directo en la membrana celular, el balance competitivo entre los ácidos grasos derivados del ácido linoleico y aquellos derivados del ALN y la modulación funcional de los canales iónicos y los intercambiadores iónicos. Los suplementos de AGP n-3 pueden tener efectos profundos sobre el tráfico de los canales de iones a través de los compartimentos subcelulares y en las zonas anexas a la membrana celular enriquecidas en lípidos (*rafts*)<sup>102</sup>. Entre las investigaciones que apuntan el posible efecto antiarrítmogénico de los AGP n-3, los estudios DART<sup>129</sup> y GISSI-Prevenzione<sup>26</sup> sugieren que el consumo de estos nutrientes podría disminuir la incidencia de arritmias letales, lo cual a su vez puede tener un fuerte impacto sobre la reducción de la mortalidad después de un infarto agudo de miocardio. En the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmias trial (SOFA)<sup>130</sup> se observó una tendencia hacia más tiempo libre de arritmia con el consumo de suplementos de AGP n-3. Sin embargo, otros autores concluyen que el consumo de AGP n-3 no reduce el riesgo de taquicardia ventricular ni de fibrilación ventricular<sup>131</sup>. Lo cual denota que existen diversos puntos de vista respecto al posible efecto antiarrítmogénico de los AGP n-3. No obstante, son más los estudios que apuntan que la antiarrítmogénesis el principal mecanismo cardioprotector de estos nutrientes.

### Efectos hipotensores de las estatinas vs AGP n-3

Es evidente que existe una interrelación metabólica, epidemiológica y clínica entre la hipertensión arterial y la dislipidemia<sup>132,133</sup>. Esta asociación aumenta el RCV respecto a la existencia de un solo factor de riesgo<sup>134</sup>. Algunos estudios proponen que la inflamación crónica de bajo grado también puede estar implicada en el desarrollo de la hipertensión, ya sea como efecto primario o secundario<sup>135</sup>. La PCR está incrementada en pacientes con hipertensión, incluso en individuos prehipertensos se han registrado niveles elevados de hsPCR<sup>136</sup>.

En ratas normocolesterolémicas, espontáneamente hipertensas se encontró que al ser tratadas con 50 mg/kg/día de atorvastatina (dosis que equivale a una dosis normal en hombre), la presión arterial sistólica (PAS) se redujo significativamente, efecto que fue acompañado por mejora en la disfunción endotelial y reducción de la AT II<sup>137</sup>. En seres humanos los datos son muy controvertidos; sin embargo, existen diversos estudios que sugieren que las estatinas también tienen efectos sobre la presión arterial. En un estudio transversal de la National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 realizado en 2.584 pacientes hiper-

tenso, sin ECV conocida, con una dieta baja en sal, con terapia antihipertensiva y no fumadores, se encontró que las personas que recibían terapia con estatinas tenían una presión arterial inferior a 140/90 mmHg respecto al grupo que no recibía medicación con estatinas (52% vs 38%)<sup>56</sup>. No obstante, en estudios realizados en hipercolesterolémicos no hipertensos no se relaciona ninguna reducción significativa de la presión sanguínea<sup>138</sup>.

En diversos trabajos en pacientes hipercolesterolémicos, hipertensos, controlados con inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o beta-bloqueantes, la adición de estatinas no produjo una reducción adicional significativa de los niveles de presión arterial<sup>139-142</sup>. Sin embargo, existen también trabajos que hablan a favor de este posible efecto. Así, en un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes hipertensos no tratados, con hipercolesterolemia, la pravastatina redujo significativamente la presión arterial, independientemente de la edad y el sexo, y además este efecto no estuvo relacionado con los niveles de cLDL ni de cHDL plasmáticos<sup>143</sup>. Otro estudio<sup>144</sup> comparó la reducción de la presión arterial en pacientes hipertensos hipercolesterolémicos, que recibían tratamiento con inhibidores de la ECA (enalapril o captopril), y un grupo al que además le fue añadida una estatina (lovastatina o pravastatina). Se produjo una mayor reducción de la presión arterial en aquellos cuya terapia incluyó una estatina, con la consecuente disminución de los niveles de colesterol<sup>144</sup>. Por otra parte, un estudio en pacientes con hipertensión sistólica aislada y niveles normales de colesterol plasmático, no tratados con ningún tipo de antihipertensivo, el tratamiento con una dosis alta de atorvastatina (80 mg/día) o placebo, la PAS se redujo de manera significativa respecto al grupo placebo<sup>145</sup>.

A pesar de todos los datos aquí comentados, resulta difícil aseverar que las estatinas puedan actuar como coadyuvantes antihipertensivos, ya que hasta la fecha son pocos los estudios que de manera específica analizan este posible efecto en pacientes hipertensos con o sin colesterolemia asociada. Además en otros estudios se observa que las estatinas a dosis regulares o bajas no reducen la presión arterial a corto plazo<sup>138</sup>. Por tanto, es evidente que se necesitan estudios más concluyentes, bien diseñados y organizados para poder determinar más claramente este posible efecto pleiotrópico de las estatinas.

Aunque existen trabajos que indican reducciones eficaces de la PAS o PAD<sup>146</sup> muchos de ellos señalan que los AGP n-3 parecen tener un leve efecto hipotensor dosis-dependiente relacionado incluso con el grado de hipertensión. Un meta-análisis de estudios realizados en pacientes hipertensos que tomaban 5-6 g/día de AGP n-3 encontró una reducción significativa de la PAS/PAD (-3,4/-2,0 mmHg). Otros autores encontraron que pacientes hipertensos no tratados redujeron su presión arterial -5,5/-3,5 mmHg recibiendo más de

3 g/día. Como dato curioso se encuentra que el DHA parece ser más eficaz que EPA en la reducción de la presión sanguínea. No obstante, dado que para lograr reducir la presión arterial se necesitan dosis relativamente altas de AGP n-3 y que existen medicamentos más específicos y eficaces, actualmente estos nutrientes no son muy utilizados para tales fines<sup>147</sup>.

Más recientemente, para establecer el efecto de los AGP n-3 de la dieta sobre la hipertensión arterial, se realizó un estudio<sup>148</sup> en ratas macho TGR (mRen-2). Veintisiete de ellas fueron alimentadas desde su nacimiento con una dieta suficiente o carente en este nutriente. La mitad de cada grupo de animales fue tratada con el inhibidor de la ECA (perindopril) desde el nacimiento. Las ratas Ren-2 alimentadas con la dieta deficiente de AGP n-3 desarrollaron significativamente más hipertensión al compararlas con las ratas controles alimentadas con suficiente aporte de AGP n-3. El fármaco perindopril redujo la tensión arterial en ambos grupos. Estos investigadores concluyeron que suponiendo que la tensión arterial elevada de las ratas Ren-2 sea mediada por la AT II, los datos encontrados sugieren la posibilidad de que la suplementación con AGP n-3 podría reducir la hipertensión vía sistema renina-angiotensina<sup>148</sup>.

Un estudio epidemiológico, cruzado, realizado en hombres y mujeres de Japón, China, Reino Unido, y EEUU con edades comprendidas entre 40 y 59 años (Estudio Internacional de Macro y Micronutrientes y Tensión Arterial) llegó a la conclusión que el consumo de alimentos con AGP n-3 está inversamente relacionado con los niveles de tensión arterial. Los efectos de los AGP n-3 fueron menores en los normotensos. Estos datos sugieren que la ingesta de alimentos con AGP n-3 podría contribuir en la prevención y el control de niveles altos de tensión arterial<sup>37</sup>.

### **Terapia combinada de estatinas y AGP n-3 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

En la tabla IV se resume información de los estudios más relevantes donde se ha observado la interacción estatinas-AGP n-3. Uno de los estudios más emblemáticos que combina el tratamiento farmacológico de estatinas con nutrientes como los AGP n-3 y evalúa sus efectos sobre el riesgo cardiovascular es el JELIS<sup>52,149</sup>. Éste fue llevado a cabo durante 4,6 años, en 18,645 pacientes (hombres: 40-75 años y mujeres: posmenopáusicas hasta 75 años), hipercolesterolémicos, con niveles séricos de triglicéridos  $\geq$  250 mg/dL. Los voluntarios fueron registrados y asignados al azar a la terapia combinada EPA y estatina (grupo EPA) o estatina sola (grupo control). Se incluyó un estrato de población que no presentaba historia ECV (n = 14.981) y otro grupo (n = 3.664) con historia de ECV. Después de los casi cinco años de tratamiento, ambos grupos estudiados presentaron una reducción del 26% de los

**Tabla IV**  
*Terapia combinada de estatinas y AGP n-3 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares*

| Estudio                     | Número de pacientes                       | Duración  | Estatina                                          | AGP n-3I         | Efecto                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|-------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jelis <sup>52</sup>         | 3.664 <sup>1</sup><br>14.981 <sup>2</sup> | 4,6 años  | Pravastatina 10 mg/día<br>o Simvastatina 5 mg/día | EPA 1,800 mg/día | ↓ de la muerte cardíaca súbita, fatal o no fatal ; ↓ angina inestable; ↓ revascularización                                                                                                                                            |
| Nordøy et al <sup>151</sup> | 41 Dislipemia<br>Combinada                | 5 semanas | Simvastatina<br>20 mg/día                         | 3,36 g/día       | Reducción de niveles en ayunas de la forma libre del inhibidor de la vía del factor tisular<br>↓ concentración de factor VII activado en la hiperlipidemia postprandial<br>↓ trombosis potencial pacientes con hiperlipemia combinada |
| Nordøy et al <sup>153</sup> | 42 Dislipemia<br>Combinada                | 5 semanas | Atorvastatina<br>10 mg/día                        | 2 g/día          | Efecto antitrombótico: ↓ Factor VIIa de coagulación <sup>3</sup><br>↓ Antígeno factor VII                                                                                                                                             |
| Chan et al <sup>154</sup>   | 48 Obesos                                 | 6 semanas | Atorvastatina<br>40 mg/día                        | 4 g/día          | ↓ PCR: ↓ 31% (Atorvastatina); 0,9% (Omega 3);<br>↓ 48% (Terapia Combinada)<br>Cambios en IL-6: ↓ 17% (Atorvastatina);<br>↑ 6% (Omega 3);<br>↓ 26% (Terapia Combinada)                                                                 |
| Hong et al <sup>155</sup>   | 40 Dislipemia<br>Combinada                | 2 meses   | Simvastatina<br>10 -20 mg/día                     | 3 g/día          | PCR ↓ 38,5%                                                                                                                                                                                                                           |

<sup>1</sup>con historia de ECV; <sup>2</sup>sin historia de ECV; <sup>3</sup>en ayunas y/o postprandial.

niveles de cLDL sérico; los niveles de cHDL mostraron un aumento del 5% en el grupo EPA frente a un 3% en el grupo que recibía una estatina aislada. La incidencia de muerte súbita, infarto agudo de miocardio fatal o no fatal, angina inestable y revascularización por cualquier técnica fue menor en el grupo EPA que en el grupo control, siendo aun más significativa en el grupo de prevención secundaria. Este estudio demostró que asociar EPA a una estatina (10 mg/día pravastatina o 5 mg/día de simvastatina) proporciona un beneficio adicional en la prevención de eventos coronarios mayores y por lo tanto un efecto protector en términos de mortalidad y morbilidad por ECV, y esta protección es independiente de los efectos sobre el perfil lipoproteico.

El efecto de la terapia combinada de estatinas con AGP n-3 sobre el perfil lipídico de pacientes con dislipemia mixta es ampliamente aceptado. Existen evidencias que indican que esta combinación acrecienta el beneficio terapéutico de las estatinas<sup>1,30</sup>. Recientemente un grupo de investigadores, al utilizar una terapia combinada de cápsulas de omega-3 más simvastatina (20 mg) en comparación con placebo más simvastatina (20 mg) demostraron efectos beneficiosos tales como disminución del cVLDL (-42% vs -22%), triglicéridos (-44% vs -29%) y colesterol total (-31% vs -26%), respectivamente<sup>150</sup>.

En un estudio de Atención Farmacéutica en pacientes con tratamiento crónico de estatinas, se observaron efectos mucho más potentes sobre los niveles de colesterol y cLDL en los pacientes que tenían consumo pre-

ferente de pescado que en aquellos con consumo preferente de carne<sup>57</sup>. Pero al indagar más profundamente sobre el tema, encontramos que la terapia combinada estatinas y AGP n-3 da lugar a una interacción farmacodinámica que no solo mejora el perfil lipídico sino que además induce mayor cardioprotección a través de efectos pleiotrópicos<sup>1</sup>.

Diversos estudios han determinado que la activación del factor VII de la coagulación por el FT puede representar un evento crítico en la ruptura de placa en los síndromes coronarios agudos. Los pacientes con hiperlipemia combinada presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y su tendencia a la trombosis puede acelerarse durante la hiperlipemia postprandial. Nordoy y cols.<sup>151</sup> realizaron un estudio doble ciego en paralelo, en 41 pacientes con hiperlipemia combinada con valores de triglicéridos plasmáticos entre 2,0 y 15,0 mmol/L y colesterol total sérico > 5,3 mmol/L. Al final de un plazo de 3 meses de dieta controlada, en el período objeto de estudio fueron tratados con simvastatina a 20 mg/día durante al menos 10 semanas, los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos que recibieron simvastatina + 3,36 g/día de AGP n-3 o placebo (aceite de maíz) por un período adicional de 5 semanas. Se evaluaron en los pacientes en ayunas y estado postprandial antes y después del tratamiento combinado, variables hemostáticas asociadas a tendencia de aumento de episodios trombóticos. La suplementación con AGP n-3 redujo la forma libre del inhibidor de la vía del Factor tisular (*factor tisular pathway*

*inhibitor antigen o TFPIag*) en ayunas, y redujo la concentración del factor VII activo que aparecen durante hiperlipemia postprandial, lo que representó un efecto beneficioso potencial sobre el perfil hemostático de riesgo en este grupo de pacientes, todo esto, independientemente de sus efectos sobre el perfil lipídico<sup>151,152</sup>.

Más tarde, este mismo grupo de investigadores realizó otro estudio en paralelo, doble ciego y controlado con placebo en 42 pacientes con hiperlipemia combinada (colesterol total 5,3 mmol/L [205 mg/dL] y triglicéridos 2,0 a 15,0 mmol/L [175 a 1.330 mg/dL]). Durante 10 semanas los pacientes recibieron 10 mg/día de atorvastatina; sin embargo, durante las últimas 5 semanas los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, el primero recibió 1,68 g/día de AGP n-3 y el segundo aceite de maíz como placebo. Los niveles en ayunas de antígeno FVII (FVII-Ag) y la actividad coagulante FVII (FVII:C) aparecieron elevados en comparación con los hombres sanos. Además, estos niveles aumentaron durante la hiperlipemia postprandial. La adición de AGP n-3 al tratamiento con atorvastatina proporciona reducciones tanto en ayunas como en las concentraciones postprandiales de la forma activa del factor de coagulación VII, postprandiales de la actividad factor VII:C, y en las concentraciones postprandiales del factor VII antígeno. Todos estos datos llevaron a la conclusión de que en este tipo de pacientes, la activación de la coagulación puede ser considerablemente reducida por el uso combinado de estatinas y AGP n-3<sup>152,153</sup>.

Respecto a los marcadores de inflamación también es importante incluir en esta revisión un estudio realizado en 48 individuos obesos (IMC 33,6 kg/m<sup>2</sup>) con dislipidemia combinada (colesterol total 5,18 mmol/L [200 mg/dL] y triglicéridos 1,19 mmol/L [105 mg/dL]). Los autores<sup>154</sup> compararon las concentraciones en plasma de PCR, IL-6 y factor necrótico tisular alfa (TNF $\alpha$ ) de estos individuos con las de sujetos normolipémicos, no obesos. Los niveles de PCR e IL-6 se encontraban elevados respecto al grupo control; sin embargo, las concentraciones plasmáticas de TNF $\alpha$  no eran significativamente distintas a las del grupo control. En este estudio los individuos fueron distribuidos de forma aleatoria y recibieron monoterapia de atorvastatina (40 mg/día), o 4 mg/día de AGP n-3 y la combinación o placebo durante seis semanas. Los niveles de PCR se redujeron un 31% con la monoterapia con atorvastatina, 0,9% con AGP n-3 y 48% con la combinación. Los cambios en la IL-6 en los respectivos grupos de tratamiento fueron 17%, 6%, y 26%. La terapia con atorvastatina tuvo un efecto estadísticamente significativo al reducir las concentraciones de PCR y la IL-6, pero la monoterapia con aceite de pescado no. Para el TNF $\alpha$  la concentración no estuvo afectada significativamente por atorvastatina o aceite de pescado. Por lo tanto, la terapia con atorvastatina o de ésta combinada con aceite de pescado revierten la inflamación crónica propia de la obesidad visceral, sin embargo, este efecto no lo logran los AGP n-3 por sí solos<sup>154</sup>.

Otro estudio<sup>155</sup>, al evaluar el efecto de la terapia combinada de simvastatina con AGP n-3 sobre la PCR, examinó a 40 pacientes con dislipidemia combinada. Después de ser tratados con 10 mg a 20 mg/día de simvastatina durante 6 a 12 semanas, los pacientes fueron aleatorizados para recibir, además, 3 g/día de AGP n-3 o placebo durante 2 meses. En el grupo que recibió terapia de combinación, los niveles de PCR se redujeron significativamente en un 38,5%, y la reducción de la PCR se relacionó significativamente con la reducción de los niveles de triglicéridos.

## Conclusiones

Hasta la fecha, las estatinas han demostrado su efectividad en la reducción de los lípidos plasmáticos. Son seguras, efectivas y existe una amplia evidencia de los efectos beneficiosos en la reducción del riesgo cardiovascular y sus efectos sobre marcadores no lipídicos o pleiotrópicos. Este hecho es importante, ya que justifica su posible utilización para frenar el proceso aterosclerótico, independientes de sus concentraciones sanguíneas de colesterol. Además, el campo de la investigación no cesa en la búsqueda del esclarecimiento de otros efectos beneficiosos tales como antiarrítmico, antihipertensivo y sobre la SI, que de ser científicamente corroborados en un mayor número de pacientes serían de gran utilidad en la lucha contra el SM.

Por otra parte, las propiedades cardioprotectoras de los AGP n-3 se deben posiblemente a una combinación de efectos hipotriglicéridemiante y antiarrítmico, pero también sobre la función endotelial y por sus propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, a través de mecanismos que no afectan prácticamente a las concentraciones de colesterol. Es interesante mencionar que los efectos pleiotrópicos de los AGP n-3, podrían incluir también como en el caso de las estatinas el efecto antihipertensivo, la mejora de la SI y un efecto antiobesidad.

El paralelismo entre la mayoría de los efectos biológicos de los AGP n-3 y los efectos pleiotrópicos de las estatinas permite conjeturar que la asociación de ambos tratamientos potenciaría los efectos cardioprotectores independientes de su acción hipolipemiante. Sólo unos pocos estudios muestran que esta terapia combinada posee efecto antitrombótico que se consigue al disminuir el factor VII de la coagulación y efecto antiinflamatorio al disminuir la concentración de PCR y IL-6. Se precisan más estudios que demuestren este beneficio clínico y que determinen el efecto aditivo potencial o sinérgico de la combinación de ambos en la prevención de factores de riesgo cardiovascular y justifiquen su uso en la práctica clínica.

Especial interés tiene profundizar en el posible papel modulador de otros componentes de la dieta (p.e. matriz proteica, biofenoles) sobre la interacción AGP n-3 - estatinas y en la modulación de los efectos pleiotrópicos de estos fármacos.



A su vez la conveniencia del consumo de pescado graso o de AGP n-3 en individuos rápidamente metabolizadores de estatinas<sup>156</sup> será un requisito necesario para encontrar la terapia más correcta. La farmacogenómica y la nutrigenómica deben encontrar un camino paralelo para incrementar la eficacia de los tratamientos protectores en la enfermedad cardiovascular.

Por último debido a la importancia de la interacción genética-dieta<sup>157</sup> urgen estudios que expliquen las diferencias interindividuales observadas en los efectos pleiotrópicos de los AGP n-3, las estatinas y su combinación, muy posiblemente relacionadas con la existencia de polimorfismos de genes candidatos.

### Agradecimientos

Este trabajo se subvenciona parcialmente gracias al Proyecto AGL-2008 04892-C03-02. Nuestro agradecimiento al Curso de Doctorado Nutrición y Enfermedades Cardiovasculares de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

### Referencias

1. Vaquero MP, Jiménez-Redondo S, Prats Olivan P, Higuera FJ, Bastida S y Sánchez-Muniz FJ. Major diet-drug interactions affecting the kinetics characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp* 2010; 25: 193-206.
2. Flórez J, Freijanes J. Fármacos hipolipoproteínicos. Control de la obesidad. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A, eds. *Farmacología Humana*, Masson pp 1073-92. Barcelona, 2008.
3. Davidson MH. Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs* 2001; 61: 1917-1926.
4. Banach M, Mikhailidis DP, Kjeldsen SE, Rysz J. Time for new indications for statins? *Med Sci Monit* 2009; 15: 1-5.
5. Karlezi A, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las dislipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2007; 6: 24-35.
6. Aguiar-Souto P, Cabanas-Grandío P, González-Juanatey JR. La enfermedad polivascular aterotrombótica: un enemigo común y distintos frentes. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9: 4-10.
7. Fernández de Bobadilla J, Moreno C, Fernández R, Martínez A, Sánchez-Maestre C, Ezpeleta-Echevarri D. Efecto del tratamiento intensivo con atorvastatina frente a dosis estándar de estatinas en el riesgo de ictus de pacientes con enfermedad coronaria previa. Metaanálisis de cinco ensayos aleatorizados con 25.709 pacientes *Rev Neurol* 2009; 48: 561-5.
8. Rawlings R, Nohria A, Liu P, Donnelly J, Creager M, Ganz P et al. Comparison of effects of Rosuvastatin (10 mg) versus Atorvastatin (40 mg) on Rho kinase activity in Caucasian men with a previous atherosclerotic event. *Am J Cardiol* 2009; 103: 437-41.
9. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y et al. on behalf of the MUSASHI-AMI Investigators. Usefulness of hydrophilic vs lipophilic statins after acute myocardial infarction subanalysis of MUSASHI-AMI. *Circ J* 2007; 71: 1348-53.
10. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Gutiérrez-García O, Carbajal A. Olive oil-diet improves the simvastatin effects with respect to sunflower oil-diet in men with increased cardiovascular risk. A preliminary study. *Nutr Hosp* 2009; 24: 333-9.
11. Sánchez-Muniz FJ, Nus M. Importancia de la interacción dieta-genética en la prevención cardiovascular. En: Vaquero P (coordinador). Instituto Tomás Pascual Sanz y CSIC. EDIMSA Genética, Nutrición y Enfermedad. Madrid: Editores Médicos, S.A., 2008; pp. 125-44.
12. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
13. Stockins B. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 198-201.
14. Hadi HA, Mahmeed WA, Suwaidi JA, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 533-51.
15. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1359-62.
16. Baker W, Talati R, White C, Coleman C. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 98-107.
17. King DE, Mainous AG 3rd, Egab BM, Player M, Geesey ME. Use of statins and blood pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20: 937-41.
18. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
19. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO- Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO- Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
20. Ruiz A. Atherosclerosis, inflamación e intervenciones, prevención, estabilización y regresión de placa. *Rev Peruana Cardiol* 2007; 33: 87-95.
21. Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 125-9.
22. Carrero JJ, Martín-Bautista E, Baró L, Fonollá J, Jiménez J, Boza JJ, et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutr Hosp* 2005; 20: 63-9.
23. London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of dietary supplements omega-3 fatty acids and their role in cardiac arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: 320-35.
24. Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacol Res* 2008; 57: 451-5.
25. Colussi G, Catena C, Baroselli S, Nadalini E, Lapenna R, Chiuch A, et al. Omega-3 fatty acids: from biochemistry to their clinical use in the prevention of cardiovascular disease. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2007; 2: 13-21.
26. GISSI-Prevenzione. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
27. Martínez-González J, Badimon L. Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 20-30.
28. Mataix-Verdú J, Vidal Carou MC. Alimentos ricos en lípidos. En: Mataix-Verdú J. *Nutrición y Alimentación Humana*. Ergon, pp. 407-29. Madrid, 2009.
29. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in North Western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.
30. Rideout TC, Harding SV, Mariangeli CP, Jones PJ. Combination drug-diet therapies for dyslipidemia. *Transl Res* 2010; 155: 220-7.
31. Santa Olalla M de, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. N-3 fatty acids and insulin resistance. *Nutr Hosp* 2009; 24: 113-27.

32. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ. Hypercholesterolemic effect of dietary cholesterol in diets enriched in polyunsaturated and saturated fat. Dietary cholesterol, fat saturation, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 168-75.
33. García-Ríos A, Meneses ME, Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F. Omega-3 and cardiovascular disease: beyond the risk factors. *Nutr Clin Diet Hosp* 2009; 29: 4-16.
34. Mori, TA. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand). 2010; 56: 83-92.
35. Denicola A, Batthyany C, Lissi E, Freeman, BA, Rubbo H, Radi R. Diffusion of nitric oxide into low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2002; 277: 932-6.
36. Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR et al. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure. *Hypertension* 2007; 50: 313-9.
37. Beermann C, Jelinek J, Reinecker T, Hauenschild A, Boehm G, Klör HU. Short term effects of dietary medium-chain fatty acids and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the fat metabolism of healthy volunteers. *Lipids Health Dis* 2003; 17 (2): 10.
38. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010; 303: 250-7.
39. Sánchez Vallejo G. ¿Qué son los ácidos grasos omega-3? Guías Colombianas de Cardiología ¿Qué debe saber un médico sobre los ácidos grasos omega-3? Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Asociación Colombiana de Medicina Interna Federación Diabetológica Colombiana. *Rev Colomb Cardiol* 2009; 16 (supl. 1): 5-6.
40. Nus M, Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ. Frutos secos y riesgo cardíaco y cerebrovascular. Una perspectiva española. *Arch Latinoamer Nutr* 2004; 54: 137-48.
41. Valenzuela A, Nieto MS. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1203-11.
42. Farmer JA. Nicotinic acid: a new look at an old drug. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 87-92.
43. Collins N, Tighe AP, Brunton SA, Kris-Etherton PM. Differences between dietary supplement and prescription drug omega-3 fatty acid formulations: a legislative and regulatory perspective. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 659-66.
44. FAO/WHO. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Geneva, World Health Organization. 1998; (WHO Technical Report Series, No. 880).
45. FAO/WHO. Interim summary of conclusions and dietary recommendations on total fat and fatty acids. From the joint FAO/WHO Expert Consultation on fat and fatty acids in human nutrition. November 10-14, 2008, WHO HQ, Geneva.
46. Ros E. Guía para una alimentación cardiosaludable. Aporte de grasa. En: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable. pp. 413-421, 2001.
47. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Ácidos grasos omega-3 y protección cardiovascular. Consideraciones sobre su consumo y recomendaciones para la población española. *Rev Nutr Práctica* 1997; 1: 123-38.
48. Jan L Breslow. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (suppl.): 1477S-82S.
49. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guía para el tratamiento de las dislipidemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP III). *Endocrinol Nutr* 2004; 51: 254-65.
50. Nus M, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Dietoterapia en la prevención de enfermedades cardiovasculares. En: Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Dietética. Módulo 5, Experto en Nutrición y Planificación Dietética. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense y COINSA (editores). Título Propio de la Universidad Complutense de Madrid, 2007.
51. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
52. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135-40.
53. Díaz E, Galgani J. Aspectos metabólicos y dietarios involucrados en la etiología de la obesidad en mujeres chilenas. *Rev Med Chil* 1999; 127: 1126-35.
54. Román C, Almendro M, Valenzuela LF, Recio A, Cruz JM, López V. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol* 2003; 3 (suppl. C): 14-24.
55. Dernelis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 2005; 1050: 1064.
56. King DE, Mainous AG, Egan BM, Player M, Geesey ME. Use of statins and blood pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20: 937-41.
57. Higuera López FJ. Atención Farmacéutica en pacientes con consumo preferente de carne o pescado y en tratamiento de pravastatina y simvastatina. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, 2010.
58. Connor W, Lin D, Colvis C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. *J Lipid Res* 1996; 37: 290-8.
59. Sáyago-Ayerdi, SG, Vaquero P, Schultz-Moreira A, Bastida S, Sánchez-Muniz, FJ. Utilidad y controversia del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23: 265-76.
60. Raclott T, Groscolas R. Differential mobilization of white adipose tissue fatty acids according to chain length, unsaturation, and positional isomerism. *J Lipid Res* 1993; 34: 1515-26.
61. Lin D, Conner W. Are the n-3 fatty acids from dietary fish oil deposited in the TAG stores of adipose tissue? *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 535-9.
62. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Nutrición y lípidos. Biodisponibilidad de ácidos grasos. *Rev Nutr Práctica* 2000; 4: 48-64.
63. Mataix J, Gil A. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. En: Mataix J, Gil A. Libro Blanco de los Omega-3. Instituto Omega-3. Fundación Puleva: Granada, 2002.
64. Ruzickova J, Rossmeisl M, Przak T, Flachs P, Sponarova J, Vecka M et al. Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids* 2004; 39: 1177-86.
65. Domínguez Franco AJ, Pérez Caravante M, Jiménez Navarro MF, Galván E. Prevención y tratamiento del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2006; (suppl. 6): 36G-45G.
66. Serra Lluch M, Iglesias Arteaga EA. Influencia de los niveles de colesterol sobre el metabolismo de la arginina y el estrés oxidativo. Efectos del tratamiento con estatinas. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 2008.
67. Mennickent S, Bravo M, Calvo C, Avello M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Med Chile* 2008; 136: 775-82.
68. Huacuja Álvarez F, Gómez Duque M, Ortiz Vargas JC, Soberanes Velázquez B, Arévalo Moreno V, Morales Villegas E et al. Efecto de las estatinas más allá del colesterol. *Rev Endocrinol Nutr* 2006; 14: 73-88.
69. Ramos-Esquivel A, León-Céspedes C. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *Acta Med Costarricense* 2007; 49: 182-9.
70. Echeverri D, Buitrago L, Montes FR. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. Características farmacológicas útiles en la prevención, tratamiento y regresión de la enfermedad cardiovascular. *Rev Col Cardiol* 2005; 12: 103-12.
71. Unoki H, Fan J, Watanabe T. Low-density lipoproteins modulate endothelial cells to secrete endothelin-1 in a polarized pattern: a study using a culture model system simulating arterial intima. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 89-99.
72. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial-derived relaxing factors by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
73. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C et al. Effects of the 3-

- hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
74. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
  75. Eichstadt HW, Eskotter H, Hoffman I, Amthauer HW, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 122A-5A.
  76. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-31.
  77. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 617-21.
  78. Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro MF, García-Pinilla JM, Rodríguez-Bailón I, Robledo J, Cabrera F, et al. Influencia del tratamiento temprano con estatinas en la función endotelial tras el infarto de miocardio en pacientes con valores normales de colesterol. Estudio VAATOPE (VALUE of ATORvastatin in Postinfarction Endothelium). *Med Clin (Barc.)* 2006; 126: 325-8.
  79. Leeson CP, Mann A, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A, Muller DP. Relationship between circulating n-3 fatty acid concentrations and endothelial function in early adulthood. *Eur Heart J* 2002; 23: 216-22.
  80. Torzewski J, Bowyer DE, Waltenberger J, Fitzsimmons C. Processes in atherogenesis: complement activation. *Atherosclerosis* 1997; 132: 131-8.
  81. Alcañón H, Castro P, Greig D, Verdejo H, Chiong M, García L et al. El tratamiento con atorvastatina reduce la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: ¿Un posible nuevo efecto pleiotrópico? *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 139-49.
  82. Chen MF, Hsu HC, Lee YT. Short-term treatment with low-dose pravastatin attenuates oxidative susceptibility of low density lipoprotein in hypercholesterolemic patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 787-93.
  83. Sumura K, Yasuhara K, Suzuki T. Protective effect of fluvastatin sodium (XU-62-320), a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, an oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 697-703.
  84. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997; 80: 810-8.
  85. Liu B, Sidiropoulos A, Zhao B, Dierichs R. Oxidized LDL damages endothelial cell monolayer and promotes thrombocyte adhesion. *Am J Hematol* 1998; 57: 341-3.
  86. Canales A, Sánchez-Muniz FJ. Paraoxonasa, ¿algo más que una enzima? *Med Clin (Barc.)* 2003; 121: 537-48.
  87. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-42.
  88. Massaro M, Habib A, Lubrano L, Del Turco S, Lazzarini G, Bourcier T et al. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP(H) oxidase and PKC inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 15184-9.
  89. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgana SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192: 1197-204.
  90. Canales A, Benedí J, Nus M, Librelotto J, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz, FJ. Effect of walnut-enriched restructured meat in the antioxidant status of overweight/obese senior subjects with at least one extra CHD-risk factors. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 225-32.
  91. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: S419-20.
  92. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Col Cardiol* 2000; 35: 1-10.
  93. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic S, Fukumoto Y, Furukawa Y et al. An HMGCoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276-83.
  94. Hernández Madrid A. Proteína C reactiva y fibrilación auricular. Un viejo marcador en busca de un nuevo sitio. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 94-8.
  95. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Giménez DM, Martínez-Corbalán F et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 916-23.
  96. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 512-5.
  97. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statins therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CPR Evaluation (PRINCE) a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
  98. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
  99. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
  100. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-5.
  101. Van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361-6.
  102. Dimitrow PP, Jawien M. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 1030-9.
  103. Bellido C, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Pérez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1487-91.
  104. De Caterina R, Madonna R, Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 485-91.
  105. Schaefer MB, Wenzel A, Fischer T, Braun-Dullaeus RC, Renner F, Dietrich H et al. Fatty acids differentially influence phosphatidylinositol 3-kinase signal transduction in endothelial cells: impact on adhesion and apoptosis. *Atherosclerosis* 2008; 197: 630-7.
  106. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl. 1): 1-6.
  107. Espinosa R. Modificaciones de los lípidos séricos, el fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos por acción del ciprofibrato, en pacientes hiperlipidémicos con y sin Enfermedad Arterial Coronaria. *Invest Clin* 2006; 47: 35-48.
  108. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 287-94.
  109. La Rosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statin on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 2340-6.

110. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1643-50.
111. Mataix-Verdú J, Ramírez Hernández JA, Solá Alberich R. Enfermedades del sistema circulatorio. En: Mataix-Verdú J. Nutrición y Alimentación Humana. Ergon pp. 1469-1517, Madrid, 2009.
112. López Farré A, Macaya C. Efectos antitrombóticos y antiinflamatorios de los ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (suppl. D): 31-7.
113. Swann PG, Venton DL, Le Breton GC. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxaneA2/prostaglandin H2 receptor in human platelets. *FEBS Lett* 1989; 30 (243): 244-6.
114. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Klufft C et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1734-40.
115. Canales A, Bastida S, Librelotto J, Nus M, Sánchez-Muniz FJ, Benedi J. Platelet aggregation, eicosanoid production and thrombogenic ratio in individuals at high cardiovascular risk consuming meat enriched in walnut paste. A crossover, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 102: 134-41.
116. Mataix-Verdú J, Soriguier Escofet F. Diabetes Mellitus. En: Mataix-Verdú J. Nutrición y Alimentación Humana: Ergon, pp. 1555-83, Madrid 2009.
117. Martín PM, Lecumberri E, Pascual y Alfonso L. Nutrición y síndrome metabólico. *Rev Esp Salud Publica* 2007; 81: 489-505.
118. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Martínez P, De Medina FS, Tebar FJ et al. Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area. Relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 585-91.
119. Nugent C, Prins JB, Whitehead JP, Wentworth JM, Chatterjee VK, O'Rahilly S. Arachidonic acid stimulates glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by increasing GLUT1 and GLUT4 levels at the plasma membrane. Evidence for involvement of lipoxygenasemetabolites and peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 2001; 276: 9149-57.
120. Browning LM, Krebs JK, Moore CS, Mishra JD, O'Connell MA, Jebb SA. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 70-80.
121. Nettleton JA, Katz R. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 428-40.
122. Schraer CD, Mayer AM, Vogt AM, Naylor J, Brown TL, Hastie J et al. The Alaska Native diabetes program. *Int J Circumpolar Health* 2001; 60: 487-94.
123. Engelman MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2083-92.
124. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
125. Villegas FA. Prevención primaria en fibrilación auricular. Guías de diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *Rev Col Cardiol* 2007; 14: 160-4.
126. Tveit A, Grundtvig M, Gundersen T, Vanberg P, Semb AG, Holt E et al. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93: 780-2.
127. Chello M, Spadaccio C, Patti G, Lusini M, Barbato R, Goffredo C et al. Simvastatin reduces platelet endocardium adhesion in atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2008; 197: 588-95.
128. Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, Marciniak A., Tsiouris A, Valencia O et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1515-20.
129. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetman PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
130. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF et al.; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial *JAMA* 2006; 295: 2613-9.
131. Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884-91.
132. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-9.
133. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
134. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
135. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1623-35.
136. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension *JAMA* 2003; 290: 2945-51.
137. Delbosc S, Cristol JP, Descamps B, Mimran A, Jover B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 142-7.
138. Feldstein CA. Statins in hypertension: Are they a new class of antihypertensive agents? *Am J Ther* 2010; 17: 255-62.
139. O'Callaghan CJ, Krum H, Conway EL, Lam W, Skiba MA, Howea LG, et al. Short term effects of pravastatin on blood pressure in hypercholesterolaemic hypertensive patients. *Blood Press* 1994; 3: 404-6.
140. Foss OP, Graff-Iversen S, Istad H, Soyland E, Tjeldflaat L, Graving B. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients in general practice. The effect of captopril, atenolol and pravastatin combined with life style intervention. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17: 122-7.
141. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 103-9.
142. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-Jin, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 2004; 110: 3687-92.
143. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Pargaglia PP et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281-6.
144. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1497-9.
145. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1020-5.
146. Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V, Bove M, Gaddi AV, Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 137-44.

147. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
148. Jayasooriya AP, Begg DP, Chen N, Mathai ML, Sinclair AJ, Wilkinson-Berka J et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces hypertension in TGR(mRen-2)27 rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 78: 67-72.
149. Bermejo J; Segovia J; Alfonso F. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, Estados Unidos, 13-16 noviembre 2005). *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 143-53.
150. Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, Lubin BC, Dicklin MR. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 429-33.
151. Nordøy A, Bønaa KH, Sandset PM, Hansen J, Nilsen H. Effect of  $\omega$ -3 fatty acids and simvastatin on hemostatic risk factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 259-65.
152. Nambi V, Ballantyne CM. Combination therapy with statins and omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 34i-8i.
153. Nordøy A, Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 690-7.
154. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48: 877-83.
155. Hong H, Xu ZM, Pang BS, Cui L, Wei Y, Guo WJ, et al. Effects of simvastatin combined with omega-3 fatty acids on high sensitive C-reactive protein, lipidemia, and fibrinolysis in patients with mixed dyslipidemia. *Chin Med Sci J* 2004; 19: 145-9.
156. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-21.
157. Dolores Corella. Diet-gene interactions between dietary fat intake and common polymorphisms in determining lipid metabolism. *Grasas y Aceites* 2009; 60: 22-7.
158. British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids, the thrombogenesis and fibrinolysis. En: The British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids: nutritional and physiological significance. The report of the British Nutrition Foundation's Task Force. London: Chapman & Hall, 1992; pp. 92-113.