

Posible efecto antioxidante

de la atorvastatina en individuos hiperlipidemicos

Possible antioxidant effects of atorvastatin in hyperlipidemic individuals

Marielena Muñoz¹, Mercedes Elena Márquez², Maira Soledad Carrizales², Rosalía de Carmen Sutil de Naranjo³, María Esther Gómez⁴, Elias Sukkar⁵, Yulimir Khlaif⁶, Yudith Peña⁶. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud Escuela de Medicina. Departamento de Farmacología. mmunoz@uc.edu.ve.

¹Especialista en Bioquímica Clínica. Supervisora del Laboratorio del Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo – Valencia. Venezuela.

²Dra. en Ciencias Médicas. Profesor Titular Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo – Valencia. Venezuela.

³Master en Educación. Mención Investigación. Profesor Titular Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo – Valencia. Venezuela.

⁴T.S.U. en Tecnología en Alimentos. Coordinadora del Laboratorio de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) y de Gases del Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo – Valencia. Venezuela.

⁵Lic en Bioanálisis.

⁶Lic. en Bioanálisis. Supervisora del Laboratorio del Departamento de Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo – Valencia. Venezuela.

Recibido: 06/07/2009

Aceptado: 02/10/2009

Resumen

La Atorvastatina es usada en el tratamiento de hiperlipidemias por su acción de inhibición de la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A reductasa. Adicionalmente, se ha demostrado que pueden reducir el estrés oxidativo y la susceptibilidad de la LDL-C a la oxidación. Considerando estos efectos pleiotrópicos de la Atorvastatina, se propuso esta investigación con el **Objetivo:** Evaluar el posible efecto antioxidante de la Atorvastatina, sobre los niveles séricos de α -Tocoferol y Retinol en individuos hiperlipémicos. **Metodología:** previo consentimiento informado, a 30 individuos hiperlipidémicos, se les determino el perfil lipídico, (enzimático-colorimétrico) y vitaminas A y E (HPLC) antes y después de tratamiento por un corto período (7 días) con dosis diferentes de Atorvastatina según criterio médico. **Resultados:** el tratamiento con 10 mg disminuyó significativamente los Triglicéridos, el Colesterol Total y LDL-C, ($p=0.0308$), ($p=0.031$) y ($p=0.0193$), con un incremento del 2,26% en las HDL-C. La dosis de 20 mg intensificó significativamente el efecto mencionado para los triglicéridos, Colesterol total y LDL-C ($p=0.0211$), ($p=0.0001$) y ($p=0.0001$) respectivamente. Los valores de Vitaminas A y E presentaron un incremento significativo con la dosis de 20 mg. **Conclusión:** el tratamiento con Atorvastatina a las dosis de 10 y 20 mg disminuyó Triglicéridos, el Colesterol Total y LDL-C en una forma dosis-dependiente. Este efecto y el incremento de las vitaminas A y E reflejan no sólo un efecto hipolipidemiante, sino además a un efecto pleiotrópico, en este caso antioxidante.

Palabras Claves: Hiperlipidemia, Atorvastatina, Antioxidantes.

Abstract

The Atorvastatin is used in the treatment of hyperlipidaemia owing its action of inhibition 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Additionally, they have showed to reduce oxidative stress and the susceptibility of LDL-C to oxidation. Considering these pleiotropic effects of Atorvastatin this research was proposed with the **Objective:** To evaluate the possible antioxidant effect of the Atorvastatin on the serum levels of α -Tocopherol and Retinol in hyperlipidemia individuals. **Methodology:** prior informed consent, 30 individuals with hyperlipidemia, was analyzed for lipid profile (enzymatic-colorimetric) and vitamins A and E (HPLC) before and after short-term treatment (7 days) with different doses of Atorvastatin. **Results:** Treatment with 10 mg significantly decreased triglycerides, total cholesterol and LDL-C, ($p = 0.0308$), ($p = 0.031$) and ($p = 0.0193$), an increase of 2.26% in HDL-C. The dose of 20 mg intensified significantly the mentioned effect, triglycerides, total cholesterol and LDL-C ($p = 0.0211$), ($p = 0.0001$) and ($p = 0.0001$), respectively. The values of Vitamins A and E showed a significantly increase with dose of 20 mg. **Conclusion:** Treatment with Atorvastatin at doses of either 10 or 20 mg decreased triglycerides, total cholesterol and LDL-C in a dose-dependent manner. The effect and the increase of Vitamin A and E levels could reflect not only a lipid lowering effect, but also a pleiotropic, in this case antioxidant effect.

Key words: Hyperlipidemia, Atorvastatin, Antioxidants.

Introducción

El efecto benéfico de la Atorvastatina, una estatina (inhibidora de la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril Coenzima A reductasa) es atribuido a su eficacia en la disminución de los niveles de LDL-C; por otro lado, ha sido demostrado que puede reducir el estrés oxidativo y la susceptibilidad de la LDL-C a la oxidación; el conocimiento de dichos efectos constituye un aporte adicional al beneficio clínico del tratamiento^{1,2,3}.

Puesto que, las estatinas pueden bajar los lípidos y los antioxidantes disminuyen el estrés oxidativo, se ha sugerido que una combinación de estos fármacos puede verse como una propuesta atractiva en la reducción de los niveles de LDL oxidada y del riesgo de enfermedad cardiovascular^{1,4,5,6}.

Tomando en consideración el auge que han tenido las estatinas por sus efectos pleiotrópicos, es importante analizar los cambios que pueden experimentar algunos indicadores del balance oxidativo en el organismo después del tratamiento, a corto plazo, con Atorvastatina, sobre los niveles séricos de α -Tocoferol (Vitamina E) y Retinol (Vitamina A) en individuos hiperlipidémicos y de esta manera evaluar el posible efecto antioxidante de la Atorvastatina.

Metodología

Muestra: Estuvo constituida por 30 Funcionarios de una Policía Municipal en edades comprendidas entre 30 y 50 años, quienes previo consentimiento informado, presentaban Hiperlipidemia y no habían sido tratados con estatinas, no suplementados con antioxidantes, no fumadores, ni poseedores de otras patologías asociadas. Posteriormente se les aplicó tratamiento con Atorvastatina, a las dosis de 10-20 mg según criterio médico.

Se siguió un plan de trabajo de acuerdo al siguiente esquema:

- Toma basal: Donde se determinaron por métodos enzimático-colorimétricos: Colesterol Total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico⁷ y por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) las Vitaminas A (Retinol) y E (α -tocoferol)
- 7 días de tratamiento con Atorvastatina 10-20 mg según criterio médico.
- 2da toma: Donde se determinaron: Colesterol Total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos, TBARS y Vitaminas A (Retinol) y E (α -tocoferol).

Se realizaron determinaciones de malondialdehído (MDA) por el método colorimétrico del ácido tiobarbitúrico modificado, indicador de estrés oxidativo. Valor de referencia **MDA:** 1.34 $\mu\text{mol/L}$ ⁷

La cuantificación de la concentración de alfa tocoferol y Retinol sérico se realizó por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC), según el método desarrollado por el Internacional Vitamin A Consultive Group y estandarizado para Vitamina A y E por Márquez y col. Valores de referencia antioxidante: **Retinol (R-OH):** Deficiente < 80 $\mu\text{g/dl}$. Suficiente >80 $\mu\text{g/dl}$ **Tocoferol (T-OH):** Deficiente < 1300 $\mu\text{g/dl}$. Suficiente >1300 $\mu\text{g/dl}$ ⁸.

Técnicas de análisis estadístico:

Los resultados obtenidos fueron analizados a través del programa INSTAD 3 para Windows calculando medidas de tendencia central (promedios) y medidas de dispersión (desviación estándar). Se utilizaron métodos de análisis paramétricos ("t" de student), se aplicó el Kolmogorov-Smirnov encontrándose distribución normal de los datos.

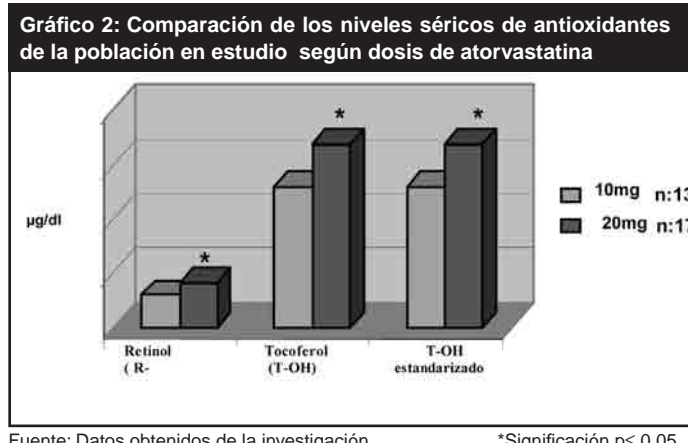
Resultados

La población en estudio estuvo constituida por 30 Funcionarios de una Policía Municipal en edades comprendidas entre 30 y 50 años. La distribución por sexo mostró un 57% del sexo masculino y 43% del sexo femenino (Gráfico I).

En la **Tabla 1**, se describen las características de la población en estudio presentados en promedios y desviaciones estándares así como también los valores máximo y mínimo de cada variable; el promedio de edad obtenido fue de 38,22 \pm 6,46; los valores de Glicemia y de Presión Arterial media estuvieron dentro de los valores referenciales. Los lípidos séricos evidencian niveles por encima de los valores referenciales a excepción del HDL-C cuyo valor promedio fue de 41,33 \pm 8,74mg/dl. Los valores de TBARS disminuyeron significativamente ($p \leq 0,05$) al aplicar el tratamiento. En cuanto a los antioxidantes estudiados se encontró que el promedio de Retinol fue de 150,64 \pm 56,52 $\mu\text{g/dl}$, considerándose suficiente según los valores de referencia mientras que el Tocoferol mostró un nivel deficiente de acuerdo a los valores referenciales (667,20 \pm 306,54 $\mu\text{g/dl}$). El Tocoferol estandarizado a los lípidos mostró un promedio de 667,20 \pm 297,57 $\mu\text{g/dl}$.

La **Tabla 2** se refleja la comparación de los lípidos antes y después del tratamiento a corto plazo con 10 mg de atorvastatina, donde el Colesterol Total disminuyó significativamente $p = 0,0031$. Igual comportamiento mostraron los niveles de LDL-C $p = 0,0193$ y los Triglicéridos $p = 0,0308$. Las HDL-C se mantuvieron en el tiempo siendo sus niveles semejantes a los valores basales. En el tratamiento con 20 mg de atorvastatina, (mostrados en la **Tabla 3**) se observó una disminución estadísticamente significativa para Colesterol Total $p = 0,0001$, LDL-C $p = 0,0001$ y Triglicéridos $p = 0,0211$. Por el contrario para HDL-C se observaron valores muy semejantes con respecto a los obtenidos antes de aplicar el tratamiento. En la **Tabla 4 y 5** se comparan los antioxidantes antes y después del tratamiento a corto plazo con 10 mg y 20 mg de atorvastatina, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa..

El **Gráfico 2**, se observa un aumento estadísticamente significativo entre los valores de Retinol con la dosis de 10 mg y 20 mg ($p = 0,0142$) de atorvastatina. Esto también se encontró para los valores de Tocoferol para 10 mg y para 20 mg ($p = 0,0156$). Así mismo, para el tocoferol estandarizado a los lípidos, se pudo observar aumento significativo con la dosis de 20 mg ($p = 0,0152$).



Fuente: Datos obtenidos de la investigación.

*Significación $p \leq 0,05$

Tabla 1: Características de la población en estudio

Variables	n	Media	Desviación Estándar	Valor Mínimo	Valor Máxima
Edad	30	38,22	6,46	30	50
Glicemia (mg/dl)	30	90,23	9,71	72	109
Presión Arterial Sistólica	30	124	10,70	110	140
Presión Arterial Diastólica	30	74,33	7,28	60	80
Presión Arterial Media	30	90,88	7,47	76,67	100
Colesterol Total (mg/dl)	30	216,33	31,91	163	297
HDL Colesterol (mg/dl)	30	41,33	8,74	23	63
LDL Colesterol(mg/dl)	30	134,3	40,79	60	248
Triglicéridos (mg/dl)	30	216,96	101,15	85	465
TBARS Basal (µmol/L)	30	2,69	2,45	0,26	7,94
7 días	30	1,18	0,98	0,16	3,98
Retinol (R-OH) µg/dl	30	150,64	56,52	98,83	312,41
Tocoferol (T-OH) µg/dl	30	667,20	306,54	353,19	1741
TOH Estandarizado a los lípidos	30	667,20	297,57	335,02	1733,2

Tabla 2: Comparación de los lípidos séricos en individuos hiperlipidemicos antes y después del tratamiento a corto plazo con 10 mg de atorvastatina

Variables	n	Antes		Después		Valor de p
		Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Colesterol Total (mg/dl)	13	202,84	22,88	165,23	34,92	*0,0031
HDL Colesterol (mg/dl)	13	41,07	7,62	42	8,17	0,6864
LDL Colesterol(mg/dl)	13	123,76	32,99	94,23	30,52	*0,0193
Triglicéridos (mg/dl)	13	179,92	62,44	146,15	42,45	*0,0308

*Significación $p \leq 0,05$

Tabla 3: Comparación de los lípidos séricos en individuos hiperlipidemicos antes y después del tratamiento a corto plazo con 20 mg de atorvastatina

Variables	n	Antes		Después		Valor de p
		Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Colesterol Total (mg/dl)	17	226,64	34,54	162,23	29,85	*0,0001
HDL Colesterol (mg/dl)	17	41,52	9,74	39,88	8,83	0,5149
LDL Colesterol(mg/dl)	17	142,35	45,16	87,58	34,08	*0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	17	245,29	116,85	174,52	74,72	*0,0211

*Significación $p \leq 0,05$

Tabla 4: Comparación de antioxidantes en individuos hiperlipidemicos antes y después del tratamiento a corto plazo con 10 mg de atorvastatina

Variables	n	Antes		Después		Valor de p
		Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Retinol (R-OH) µg/dl	13	133,43	31,58	121,07	29,71	0,0919
Tocoferol (T-OH) µg/dl	13	577,19	127,97	519,65	117,64	0,1979
TOH estandarizado a los lípidos	13	556,13	151,56	519,64	110,29	0,4270

*Significación $p \leq 0,05$

Tabla 5: Comparación de antioxidantes en individuos hiperlipidémicos antes y después del tratamiento a corto plazo con 20 mg de atorvastatina

Periodo	Antes			Después		Valor de p
Variables	n	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Retinol (R-OH) µg/dl	17	163,80	67,97	164,59	58,79	0,9711
Tocoferol (T-OH) µg/dl	17	736,03	382,65	676,86	210,49	0,4237
TOH estandarizado a los lípidos	17	736,03	375,32	676,87	214,32	0,4227

*Significación $p \leq 0,05$

Discusión

La Hiperlipidemia mixta está asociada con un incremento de la incidencia en las enfermedades cardiovasculares (ECV). La misma cursa con un aumento en el Colesterol Total y de la fracción de su lipoproteína LDL-C así como también de los Triglicéridos^{9,10,11}. El abordaje terapéutico en estos pacientes debe iniciarse con un programa dietético, sin embargo en la mayoría de los casos hay que hacerlo farmacológicamente.

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar el posible efecto antioxidante de la Atorvastatina (inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Para ello se seleccionó un grupo de estudio homogéneo de edad, no fumadores, con glicemia y presión arterial dentro de la normalidad según Séptimo Informe del Comité Nacional sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial¹², constituido por individuos con hiperlipidemia a los cuales, se les aplicó un tratamiento a corto plazo (agudo) con atorvastatina en dosis de 10 y 20 mg.

Al analizar el perfil lipídico de la población estudiada, los valores promedio de Colesterol Total, LDL-C y Triglicéridos, se ubicaron fuera de los valores referenciales según el Consenso Venezolano de lípidos¹³, por lo tanto se partió de un grupo de pacientes hiperlipidémicos. Una vez aplicado el tratamiento a corto plazo con atorvastatina, se observó una disminución significativa en dichos lípidos; al desglosarlos se observa que el Colesterol Total disminuyó en un 81,4% con la dosis de 10 mg, efecto menor es reportado por Cangemi y cols.⁴, quienes administraron atorvastatina también en dosis de 10 mg y a los 3 días observaron una disminución del colesterol en 24,9%. En este orden de ideas, otros investigadores¹⁴, estudiaron 41 pacientes dislipidémicos de los cuales 26 eran hipercolesterolémicos y 21 cursaban con hiperlipidemia mixta (aumento de Colesterol Total y Triglicéridos) los cuales recibieron 10 mg de atorvastatina por 6 semanas observando un efecto mayor como hipocolesterolémico. En contraste con este último estudio, los resultados obtenidos en esta investigación muestran que la atorvastatina a 10 mg disminuyó significativamente tanto Colesterol Total como Triglicéridos. En relación a la LDL-C (lipoproteína altamente aterogénica), estudios realizados por Poli, A¹⁵ encontraron que la atorvastatina fue una de las estatinas más efectivas no solo por sus efectos sobre la LDL-C, sino también por su capacidad de disminuir los niveles de Triglicéridos y la capacidad de modificar la composición de la lipoproteína en una forma no aterogénica; reportando una sustancial disminución de los niveles de LDL-C (entre 40-60 mg/dl) en pacientes con eventos cardiovasculares, comparado con altos niveles previos. Los resultados obtenidos en esta investiga-

ción muestran una disminución significativa de los valores de LDL-C, luego de aplicado el tratamiento a corto plazo con atorvastatina en un 76,13% con la dosis de 10 mg/día y con la dosis de 20 mg diarios descendieron las LDL-C en un 61,52% en tan solo 7 días de tratamiento reforzando lo antes dicho sobre la efectividad del fármaco, y coincidiendo con lo ya reportado por Marchesi y col.¹⁶, quienes encontraron una disminución del 75% en las LDL-C después de tratamiento con 10 mg de atorvastatina por 7 días. Igualmente en los niveles de Triglicéridos fue encontrada una disminución del 81,2% y de 71,14% con el tratamiento a corto plazo de la atorvastatina en dosis de 10 y 20 mg respectivamente.

Así mismo, la eficacia de la atorvastatina sobre los lípidos en general (Triglicéridos, Colesterol Total y sus fracciones: LDL-C y HDL-C) fue reportada por Jeetesh y cols.¹⁷, quienes realizaron un estudio de 33 pacientes hiperlipidémicos por 4 semanas los cuales recibieron 10 mg/día del fármaco observando una reducción significativa de Colesterol Total, LDL-C y Triglicéridos, mientras que no observaron cambios en las HDL-C, en el presente estudio, a esta dosis la atorvastatina incremento en un 2,26% la HDL-C.

En estudios recientes, las estatinas han sido señaladas como potentes inhibidoras de estrés oxidativo; de hecho Violi y col¹⁸ demostraron que en pacientes con hipercolesterolemia, la administración de una estatina tuvo relación con la reducción de isoprostanos urinarios, marcadores de estrés oxidativo y con la normalización de los niveles circulantes de Vitamina E, indicando que estos fármacos contribuyen a modificar el estado antioxidante. En investigaciones realizadas⁴, en 30 pacientes hipercolesterolémicos, a los cuales se les administró dieta más atorvastatina en dosis de 10 mg/día encontraron un incremento en los niveles de Vitamina E y una disminución de Colesterol Total indicando un independiente y temprano efecto antioxidante de la atorvastatina al modificar los niveles de Vitamina E.

En relación a los resultados obtenidos en este estudio se observó que los individuos hiperlipidémicos luego del tratamiento a corto plazo con atorvastatina, mostraron una leve disminución de los niveles séricos de las Vitaminas A y E, debido probablemente a que la hiperlipidemia indujo incremento de la peroxidación lipídica en un 43,86% reflejado en los valores de TBARS, lo que trajo como consecuencia el consumo de las vitaminas antioxidantes. Sin embargo se observa una tendencia al aumento, cuando se administra la atorvastatina en 20 mg/día, siendo significativo cuando es analizado estadísticamente, lo que indica que a mayor dosis se modifican los valores de las vitaminas. Es necesario recordar que este estudio es a corto plazo y que los resultados obtenidos pudieran conllevar a un aumento en los

niveles séricos de las vitaminas en estudios a largo plazo donde posiblemente al disminuir los lípidos por efecto de la atorvastatina, desciende la peroxidación lipídica, por ende el estrés oxidativo y por lo tanto el consumo de las vitaminas antioxidantes tendiendo a mejorar la circulación de las vitaminas en el tiempo. En este sentido, ya en el 2000 Kawai y cols.¹⁹, señalaron que los niveles de vitaminas disminuyeron durante el estrés oxidativo debido a que los glóbulos rojos utilizan los almacenes séricos para protegerse del daño producido por los procesos oxidativo; en este orden de ideas en el 2004 Kolwalski y col⁶ encontraron una reducción significativa en los valores de MDA en eritrocitos y plasma, concluyendo que la capacidad antioxidante de la atorvastatina condujo a disminuir el estrés oxidativo, hallazgo semejante observado en la presente investigación. Otros estudios sobre como interviene la atorvastatina en el estrés oxidativo fue descrito por Delliaux y cols.²⁰, quienes analizaron los efectos de la atorvastatina sobre el estado oxidante-antioxidante inducido por el ejercicio en 10 pacientes dislipidémicos que recibieron 10 mg/día del fármaco por 6 meses y 13 sujetos sedentarios a los cuales les fue medido las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), encontrando que la atorvastatina redujo la actividad oxidante-antioxidante y el estrés oxidativo inducido por el ejercicio.

La mejora del estrés oxidativo, observado en esta investigación y reflejado con el retorno de los lípidos a los valores de referencia, pudiera ser atribuido al tratamiento con la atorvastatina, coincidiendo con los estudios realizados por Kural y cols²¹, quienes concluyeron que la terapia con la atorvastatina en pacientes hiperlipidémicos disminuye el estrés oxidativo especialmente en pacientes con valores de HDL-C ubicados dentro de los valores referenciales considerados normales., situación semejante a la observada en el presente estudio.

Numerosos investigadores han analizado el rol de las vitaminas A, E y C en los procesos oxidativos denominándolas incluso barredoras de radicales libres^{1,22,23,24}. Adicionalmente, a la Vitamina E se le han atribuido efectos regulatorios de la agregación plaquetaria, inhibición de las fosfolipasa A₂, modulación de prostaglandinas y leucotrienos actuando de esta manera en los procesos inflamatorios^{23,25,26}.

En el mismo orden de ideas, Tousoulis y cols.²⁷ evaluaron el efecto de la administración de bajas dosis de atorvastatina (10mg/día), y Vitamina E (400 UI/día) sobre marcadores inflamatorios asociados a un elevado estatus de estrés oxidativo en pacientes con hipercolesterolemia y aterosclerosis avanzada; para ello estudiaron 38 pacientes, donde unos recibieron atorvastatina y otros atorvastatina más vitamina E, encontrando una disminución significativa de los marcadores inflamatorios con atorvastatina concluyendo entonces que el tratamiento con bajas dosis del fármaco mejoran la función endotelial y reducen la expresión de citoquinas proinflamatorias, efectos también deprimidos por la vitamina E.

En consecuencia y basándose en los resultados obtenidos en los pacientes hiperlipidémicos, el tratamiento con atorvastatina por un corto período de tiempo (7 días) a la dosis de 10 y 20mg disminuyó los Triglicéridos, el Colesterol Total

y su fracción LDL-C en una forma dosis-dependiente, con un incremento del 2,26% en las HDL-C solo con la dosis de 10mg de atorvastatina. Similar a estos hallazgos, se observó que con las vitaminas antioxidantes A y E, a la dosis de 10mg de atorvastatina, la concentración de dichas vitaminas disminuyó discretamente; asumiendo la depleción de los depósitos de Vitaminas A y E como un mecanismo compensatorio del organismo, ante el incremento del estrés oxidativo inducido por la hiperlipidemia. Al analizar el comportamiento a la dosis de 20 mg de atorvastatina, se encontró un aumento significativo en los valores de ambas vitaminas, lo cual permite inferir que a mayor dosis de atorvastatina se incrementan las concentraciones séricas de las vitaminas antioxidantes A y E y por ende ofertan su mayor disponibilidad para controlar el estrés oxidativo. Estos efectos reflejan no solo un efecto hipolipidemiante, sino además un efecto pleiotrópico: antioxidante de la atorvastatina.

Referencias

1. Rosenson, R. (2004) Statins in atherosclerosis: lipids lowering agents with antioxidant capabilities Review. *Atherosclerosis* 173, 1-12.
2. Cangemi R. Loffredo L. Carnevale R. Pignatelli P. Violi F. (2008a). Statins enhance circulating vitamin E. *Int J Cardiol.* 11:123(2):172-4.
3. Liao, J.K. Laufs U. (2005). Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:89-118.
4. Cangemi R. Loffredo L. Carnevale R. Perri L. Patrizi MP. Sanguigni V. Pignatelli P. Violi F. (2008b). Early decrease of oxidative stress by atorvastatin in hypercholesterolaemic patients: effect on circulating vitamin E. *Eur Heart J.* 29(1): 54-62.
5. Kapur, NK.; Musunuru, K. (2008). Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 4(2):341-53.
6. Kowalski, J.; Pawlicki, L.; Grycewicz, J.; Blaszczyk, J.; Irmanski, R.; Ceglinski, T.; Kowalczyk, E. (2004) Plasma antioxidative activity during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary Herat disease primary prevention. *Fundam Cin Pharmacol.* 18(1):93-6.
7. Cano C, Bermúdez V, Sulbarán G, Morales R, Medina M, Amell A, Souki A, Ambard M, Nuñez M, Garcia D, Restrepo H, Vargas M.E, Seyfi H y Cruz S. (2001). Influencia de la edad y el sexo en el balance oxidación/antioxidación. *Arch. Ven. Farmacol. Ter.* 20(1):63-68.
8. Márquez, M.; Yépez, C.E.; Sutil-Naranjo, R.; Rincón, M. (2002). Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes E y A. *Investigación Clínica* 43:191-204.
9. Van Ganse, E.; Laforest, L.; Burke, T.; Phatak, H.; Souchet, T. (2007) Mixed Dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study. *Clin Ther.* 29(8): 1671-81.
10. Avisar I.; Brook JG. Wolfovitz E. (2008). Atorvastatin monotherapy vs. combination therapy in the management of patients with combined hyperlipidemia. *Eur J Intern Med.* 19(3):203-8.
11. Nicholls, S.J.; Tuzcu, E.M.; Sipahi, I.; Grasso, A.W.; Schoenhagen, P.; Hu, T.; Wolski, K.; Crowe, T.; Desai, M.Y.; Hazen, S.L.; Kapadia, S.R.; Nissen, S.E. (2007) Statins high-density. Lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 7.297(5): 499-508.
12. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7).

Traducción de la Versión Original en inglés publicada en 2003.

13. Consenso Venezolano de Lipidos. International Lipid Information Bureau. Capitulo Venezuela. Park Davis, 2000. pp 1-39.
14. Cihan Örem, Hüseyin Avni Uydu, Remzi Yılmaz, Mustafa Gökce, Mehri Baykan, Selcuk Eminagaoglu and Asim Örem (2004) The Effect of Atorvastatin Treatment on the Fibrinolytic System in Dyslipimemic Patients Japanese Hear Journal. 45(6):977-987.
15. Poli A (2007). Atorvastatin: pharmacological characteristics and lipid-lowering effects. *Drugs*. 67(1): 3-15.
16. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, Sinzinger H, Mannarino E. (2000) Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J. Cardiovasc Pharmacol*. 36(5):617-21.
17. Jeetesh, V. Patel, Sandeep Gupta, Frank Lie, and Hughes Elizabeth A. (2005). Efficacy and Safety of Atorvastatin in South Asian Patients with Dyslipidemia: An Open Label Noncomparative Pilot Study. *Vasc Health Risk Manag*.; 1(4): 351-356.
18. Violi, F.; Cangemi, R. (2008) Statin treatment as a confounding factor in human trial with vitamin E. *J Nutr*. 138(6):1179-81.
19. Kawai, Y.; Shimomitsu, T.; Takanami Y.; Murase, N.; Katsumura, T.; Maruyama, C. (2000). Vitamine E Levels Changes in Serum and Red Blood Cells Due To Acute Exhaustive Exercise in Collegiate Women. *Journal of Nutritional Sciences*. 46. 119-124.
20. Delliaux, S.; Steinberg JG.; Bechis, G.; Paganelli, F.; Oliver, C.; Lesavre, N.; Jammes, Y. (2007). Statins alter oxidant-antioxidant status and lower exercise-induced oxidative stress. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 45(4):244-52.
21. Kural, B.V.; Orem, C.; Uydu, H.A.; Alver, A.; Orem, A. (2004). The effects of lipid-lowering therapy on paraoxanase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dis*. 15(5):277-83.
22. Yépez, R.D.; Rivas de Yépez, C.E.; Sutil de Naranjo R.; Márquez, A. (2006) Vitaminas antioxidantes y catarata. *Revista Oftalmológica Venezolana*. 62(2):55-64.
23. Barbosa K, Bressan J, Zulet M, Martínez Hernández J. (2008) Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans. *An Sist Sanit Navar*. 1;31(3):259-280.
24. Durant, R; Klouche, K; Delbosc, S; Morena, M; Amigues, L; Beraud, J; Canaud, B; Cristol, J. (2004.) Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin E and simvastatin. *Shock*. 22(1):34-39.
25. Márquez, M; Yépez, C; Sutil de Naranjo, R; Rincón, M. (2003) Vitaminas E y A: Aspectos Básicos y su importancia en la Aterosclerosis. *Clínica de Dislipidemias*. Dpto. de Farmacología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud. Editado por Universidad de Carabobo-Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Venezuela.
26. Tam, L.S.; Li, E.K.; Leung, V.Y.; Griffith, J.F.; Benzie, I.F.; Lim, P.L.; Whitne, B.; Lee, V.W.; Lee, K.K.; Thomas, G.N.; Tomlinson, B. (2005). Effects of vitamins C and E on oxidative stress markers and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus: a double blind, placebo controlled pilot study. *J Rheumatol*. 32(2):275-82.
27. Tousoulis, D.; Antoniades C.; Vassiliadou, C.; Toutouza, M.; Pitsavos, C.; Tentolouris, C.; Trikas, A.; Stefanadis, C. (2005). Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 7(7):1126-32.

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es indexada por:

**SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (SciSearch)
JOURNAL CITATION REPORTS/SCIENCE EDITION
LATINDEX**

**LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias
de la Salud)**

**LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe
en Ciencias de la Salud)**

ELSEVIER BIBLIOGRAPHIC DATABASES:

EMBASE

Compendex

GEOBASE

EMBIology

Elsevier BIOBASE

FLUIDEX

World Textiles

Scopus

www.lash-hipertension.org

Solicítela a través del e-mail:

latinoamericanadehipertension@gmail.com



www.lash-hipertension.org