



Efectos vasoprotectores de las estatinas y los bloqueantes de la angiotensina II en la aterotrombosis

J. Egado, M. Ruiz-Ortega, B. Muñoz-García, J. L. Martín-Ventura y L. M. Blanco-Colio

Laboratorio de Patología Vasculard y Nefrología Experimental. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

La enfermedad vascular, incluyendo la aterotrombosis, es la causa más frecuente de mortalidad en el mundo occidental. En los últimos años se han producido tremendos avances en el mejor conocimiento de la patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, el tratamiento farmacológico actual reside en gran medida en la administración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y los fármacos anti-hipertensivos, principalmente los bloqueantes de la angiotensina II. Los primeros han demostrado su principal efecto en la enfermedad cardiovascular debida a aterotrombosis y los segundos en la enfermedad hipertensiva. Sin embargo, datos recientes sugieren que ambas situaciones pueden mejorar con el empleo de ambos tipos de fármacos.

Palabras clave: **Enfermedad vascular. Estatinas. Bloqueantes de la angiotensina II. Aterotrombosis.**

VASOPROTECTIVE EFFECTS OF STATINS AND ANGIOTENSIN II BLOCKERS IN ATHEROTHROMBOSIS

SUMMARY

Cardiovascular disease, including atherothrombosis, is the most frequent cause of mortality in the Western World. In the last years, major advances have been made in the pathogenesis of this disease. Currently, the drugs most widely used are the inhibitors of the HMG-CoA reductase (statins) and the antihypertensive drugs, mainly angiotensin II blockers. The first group has been shown to be effective on cardiovascular disease due to atherothrombosis, and the second group on hypertensive disease. Nevertheless, recent data suggest that these two situations can improve with the concomitant use of both drugs.

Key words: **Vascular disease. Statins. Angiotensin II blockers. Atherothrombosis.**

Correspondencia: Jesús Egado
Laboratorio de Patología Vasculard y Nefrología Experimental
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: jegido@fjd.es

EFFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS DE LAS ESTATINAS

En la actualidad, la aterosclerosis se describe como una enfermedad inflamatoria¹ en la que participan diferentes componentes implicados en la respuesta inflamatoria crónica: reclutamiento celular, esclerosis, proliferación celular y neovascularización. Además, el reclutamiento de células inflamatorias está implicado en la rotura y ulterior trombosis de la placa aterosclerótica. Las lesiones ateroscleróticas están formadas por un núcleo rico en lípidos recubierto de una capa fibrótica. Esta cápsula confiere resistencia a las lesiones y está compuesta de colágeno y otras proteínas de matriz extracelular sintetizadas por las células de músculo liso vascular (CMLVs)²⁻³. Las células inflamatorias, principalmente macrófagos, sintetizan y secretan metaloproteinasas (MMPs) que degradan la cápsula fibrosa, debilitándola y favoreciendo su rotura por acción de las fuerzas hemodinámicas²⁻⁴. La rotura de la capa fibrosa dará lugar a la formación de un trombo que, si ocluye la luz vascular, puede ocasionar un síndrome coronario agudo (SCA)^{5,6}.

De acuerdo con estas consideraciones, se ha observado que las placas ateroscleróticas responsables de un evento coronario están infiltradas por macrófagos, linfocitos T y CMLVs activadas⁷ con mayor frecuencia que las placas consideradas estables⁸. Esto explicaría por qué esta placa es más vulnerable y propensa a la rotura^{4,9,10}. En un trabajo realizado en nuestro laboratorio en muestras procedentes de endarterectomía carotídea hemos observado que en los hombros de las lesiones ateroscleróticas, la región con mayor predisposición a la rotura, hay más células inflamatorias y menos CMLVs que en otras zonas de la lesión aterosclerótica¹¹.

Tras la demostración de que las estatinas reducen la mortalidad y la incidencia de eventos coronarios¹², se han realizado importantes esfuerzos para dirimir los mecanismos por los cuales estos fármacos son capaces de ejercer efectos beneficiosos sobre la pared vascular. Los estudios angiográficos revelan que el enlentecimiento en la progresión de la lesión inducida por estos fármacos es menor que la disminución observada en los eventos, por lo que no explica por sí solo sus efectos beneficiosos. Las investigaciones en la última década han sugerido que el mecanismo de acción de las estatinas puede estar relacionado con una mejoría de la disfunción endotelial¹³, una reducción de la trombogenicidad¹⁴ y un efecto antiinflamatorio. Además, se ha visto que estos efectos podrían no ser debidos en su totalidad a la capacidad de estos fármacos de reducir los niveles lipídicos, sino que también podrían existir otro

tipo de acciones directas sobre las células involucradas en la aterosclerosis. En este capítulo discutiremos las acciones antiinflamatorias de las estatinas.

Disfunción endotelial y adhesión de células inflamatorias

Una de las etapas más precoces en el desarrollo de la lesión aterosclerótica es la adhesión de células circulantes, como los monocitos, al endotelio vascular, el cual adquiere un fenotipo activo en presencia de diferentes estímulos. Esta activación parece estar relacionada con la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico (NO), secundaria a diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes, etc.)^{13,15-16}. El endotelio disfuncionante comenzará a expresar varias moléculas de adhesión como la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y E-selectina, que son esenciales en las primeras fases del reclutamiento de monocitos: el rodamiento y la adhesión al endotelio.

Diferentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa han mostrado tener capacidad de regular la adhesión de células inflamatorias. Por ejemplo, el tratamiento de monocitos humanos con fluvastatina disminuye la expresión de ICAM-1¹⁷. De igual modo, la cerivastatina previene la expresión de ICAM-1 inducida por el lipopolisacárido bacteriano en células endoteliales, a través de la inhibición de la activación de proteínas G pequeñas de la familia Rho¹⁸. Además, la lovastatina disminuye la adhesión dependiente de CD11b en monocitos estimulados o no con la proteína quimiotáctica para monocitos 1 (MCP-1)¹⁹, y la fluvastatina reduce la adhesión de leucocitos en respuesta al factor activador de plaquetas (PAF) y al leucotrieno B4 en ratas hipercolesterolémicas²⁰. Finalmente, se ha demostrado que las estatinas bloquean la adhesión de linfocitos mediada por LFA-1²¹.

Trasmigración de monocitos hacia la pared vascular

Después de la adhesión, los monocitos entran en la pared vascular mediante un proceso dirigido por moléculas quimioattractantes. Diferentes estudios han evidenciado que las estatinas interfiere en este paso. Nuestro grupo demostró, en un modelo de aterosclerosis en conejo, que el tratamiento con atorvastatina disminuía la expresión de moléculas quimioattractantes como MCP-1 e intrleuquina 8 (IL-8)^{22,23}. Como consecuencia de esta disminución, se obser-

vó una reducción en el infiltrado de macrófagos y de la expresión de metaloproteína 3 (MMP-3). El mecanismo por el cual las estatinas disminuyen la expresión de MCP-1 e IL-8 probablemente está relacionado con la inhibición de la activación del factor de transcripción nuclear kappa b (NF- κ B). Este factor de transcripción, sensible al estado oxidativo, está implicado en la transmisión de señales desde el citoplasma al interior del núcleo de diferentes tipos celulares²⁴.

Este proceso activa la expresión de genes implicados en respuestas inmunes e inflamatorias, tales como moléculas de adhesión, moléculas quimio-atractivas como MCP-1 e IL-8, enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y proteínas protrombóticas como el factor tisular (TF) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)²⁵⁻²⁶.

El tratamiento con estatinas también provoca la disminución de la expresión de COX-2²³. Se ha observado que la COX-2 se colocaliza con la PGE₂, con macrófagos y con la MMP-9 en lesiones carotídeas²⁷. Además, en este mismo trabajo la expresión de la COX-2 estaba aumentada en placas ateroscleróticas de pacientes que habían sufrido un accidente cerebro-vascular ipsilateral.

Los datos que demuestran que las estatinas bloquean el reclutamiento de células circulantes hacia la pared vascular están reforzados por los publicados por otros grupos. Shiomi y cols., observaron que el tratamiento con cerivastatina enlentece la progresión de la placa y reduce la acumulación de macrófagos en conejos hiperlipidémicos²⁸. Además, Aikawa y cols., demostraron que este fármaco reduce el infiltrado de macrófagos y la expresión de MMP-1, MMP-3, MMP-9 y del TF en el mismo modelo animal, y que disminuye la proliferación de macrófagos y la actividad proteolítica de MMP-9 en macrófagos humanos *in vitro*²⁹.

El mismo grupo también demostró que el tratamiento con pravastatina y fluvastatina reducía la actividad de MMP-3 y MMP-9 incluso en ausencia de modificaciones en el infiltrado de macrófagos, sugiriendo por tanto una disminución de su expresión³⁰. Por lo tanto, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa no sólo disminuyen el infiltrado de macrófagos en la pared vascular, sino que también reducen la capacidad de estas células inflamatorias de producir MMPs.

Recientemente Crisby y cols., han demostrado que hay un diseño experimental que nos sirve para analizar el efecto del tratamiento con estatinas en las placas ateroscleróticas humanas. Estos autores estudiaron a pacientes con estenosis carotídea sintomática que iban a ser sometidos a una endarterectomía³¹. Tres meses antes de la operación, los pacientes

fueron randomizados a tratamiento con pravastatina *versus* terapia no reductora de los niveles lipídicos, y después de la operación las placas fueron analizadas. Los pacientes que recibieron pravastatina presentaban menor infiltrado de macrófagos y de células T, una reducción en los niveles de MMP-2 y un aumento del inhibidor tisular de la metaloproteína 1 (TIMP-1). Probablemente, como resultado de la disminución en la actividad colagenasa, el contenido de colágeno fue mayor en los pacientes tratados con pravastatina, indicando una estabilización de la lesión aterosclerótica.

Marcadores inflamatorios y estatinas

Se han estudiado marcadores inflamatorios para analizar el efecto del tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre el estado inflamatorio. En particular, los niveles de proteína C reactiva (PCR) pueden reflejar el grado de inflamación sistémica existente²². Estudios en humanos han demostrado que estos fármacos reducen los niveles de PCR^{34,37-38}. La importancia de esta acción está relacionada con el hecho de que un aumento en los niveles de PCR tiene valor predictivo para el desarrollo de SCA^{33-36,39}. De acuerdo con esto, se ha observado que las estatinas son especialmente efectivas en la reducción de eventos coronarios en pacientes con altos niveles de PCR^{34,40}.

También han sido propuestas como marcadores de riesgo cardiovascular diferentes moléculas de adhesión como VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina^{41,42}. En este sentido se ha demostrado que el tratamiento con estatinas disminuye la E-selectina pero, sin embargo, no se modificaron los niveles de otras moléculas de adhesión.

Los niveles de otras moléculas inflamatorias circulantes también son modificados por el tratamiento con estatinas. Los niveles séricos de MMP-9, que aumentan durante el SCA⁴³, están disminuidos en pacientes hipercolesterolémicos tratados con pravastatina, pudiendo reflejar la reducción de la inflamación arterial crónica asintomática⁴⁴. Igualmente, la pravastatina y la simvastatina reducen los niveles de las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en individuos hipercolesterolémicos⁴⁵. Finalmente, la actividad del factor de transcripción NF- κ B en leucocitos circulantes está aumentada en pacientes con angina inestable⁴⁶. Este aumento es modulado tras el tratamiento con simvastatina en un modelo de aterosclerosis en conejo⁴⁷. Por tanto, estos estudios indican que las estatinas son efectivas en la disminución no sólo de la inflamación vascular sino también de la inflamación sistémica.

Mecanismos de los efectos antiinflamatorios de estatinas

Acciones relacionadas con la disminución de los niveles lipídicos

Las estatinas fueron desarrolladas como fármacos que provocan una disminución en los niveles lipídicos séricos. La inhibición de la HMG-CoA reductasa da lugar a una disminución de la síntesis intracelular de colesterol. Para compensar este efecto, algunas células (preferentemente los hepatocitos) exponen receptores para las LDL hacia el exterior, provocando una reducción en los niveles plasmáticos de esta lipoproteína. Dada la relación que existe entre hiperlipidemia y aterosclerosis, los efectos hipolipemientes deben ser los responsables, al menos de parte, de los efectos beneficiosos de estos fármacos, incluidos los efectos antiinflamatorios.

Los datos que confirman que parte de los efectos antiinflamatorios de las estatinas están relacionados con su capacidad de disminuir los niveles lipídicos se han realizado en modelos animales. En este sentido, Aikawa y cols., han demostrado en un modelo de aterosclerosis en conejo que la reducción de los niveles lipídicos, debida únicamente a la modificación de la dieta, disminuye la expresión de CD40 y CD40L, así como la inmunorreactividad del TF⁴⁸. Además, en el mismo modelo se ha observado una disminución del infiltrado celular y una reducción de la expresión de MMP-1 y de su actividad proteolítica⁴⁹.

Por lo tanto, estos hallazgos indican que la disminución lipídica debida al tratamiento con estatinas es uno de los mecanismos por lo que estos fármacos tienen capacidad antiinflamatoria.

Efectos independientes de los niveles de colesterol

En los últimos años se ha sugerido que algunos de los efectos de la estatinas pueden ser independientes de su efecto hipolipemiente. Existen datos clínicos que corroboran estas apreciaciones. El estudio WOSCOPS ha demostrado que los pacientes tratados con pravastatina tienen menos eventos coronarios que los tratados con placebo con niveles similares de LDL⁵⁰. Además, los niveles de lípidos plasmáticos iniciales no influyeron en la reducción del riesgo relativo observado con pravastatina y, no se encontró correlación entre las cifras de LDL y la reducción del riesgo de enfermedad coronaria.

Las evidencias de un efecto antiinflamatorio directo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han observado tanto en estudios clínicos como

experimentales. Por ejemplo, la reducción de los valores séricos de PCR observada tras el tratamiento con diferentes estatinas no se relaciona con la disminución de los niveles lipídicos^{34,37,38}. Quizá una de las evidencias más sugestivas de su acción antiinflamatoria directa la aporte en el recientemente publicado estudio TARA⁵¹. En este trabajo, el tratamiento con atorvastatina mejoraba la sintomatología de pacientes con artritis reumatoide, una enfermedad en cuya patogenia no parece intervenir la dislipemia. La investigación en modelos animales de aterosclerosis también ha sugerido un efecto antiinflamatorio directo de las estatinas. Williams y cols., mostraron que el tratamiento con pravastatina provocó una disminución del infiltrado de macrófagos en monos ateroscleróticos con manipulación dietética que evitaba la disminución de los niveles lipídicos⁵². Más recientemente, el tratamiento con simvastatina demostró una reducción en la adhesión y trans migración de leucocitos en ratas⁵³ y en ratones deficientes en la apolipoproteína E⁵⁴ en ausencia de cambios en el perfil lipídico. En un trabajo reciente de nuestro grupo, conejos con aterosclerosis experimental fueron randomizados a simvastatina y dieta hipercolesterolémica frente a dieta normolipémica. Dado que la dieta hiperlipémica atenuó el efecto hipolipemiente de la simvastatina, la disminución de lípidos en este grupo fue mucho menos pronunciada. Sin embargo, la activación del factor de transcripción NF- κ B tanto en las células mononucleares como en las lesiones ateroscleróticas fue menor en el grupo tratado con simvastatina⁴⁷. Resultados similares se observaron en el infiltrado de macrófagos, la expresión de IL-8 y de MMP-3. Por lo tanto, la observación de que la simvastatina tiene una mayor capacidad antiinflamatoria que la normalización de la dieta a pesar de una menor reducción de los niveles lipídicos, sugiere que parte de estos efectos pueden ser debidos a mecanismos independientes del efecto hipolipemiente.

Los estudios *in vitro* han mostrado de una manera más comprensible algunos de los mecanismos moleculares de las acciones directas de las estatinas. En estos estudios, se han analizado los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre diferentes tipos celulares presentes en la lesión aterosclerótica. Dado que estas células están fuera de un organismo, la posibilidad de la disminución de los lípidos extracelulares por acción de las células hepáticas desaparece, y es posible observar su acción únicamente sobre las células analizadas. En este sentido, se ha observado que los efectos independientes de la disminución de los lípidos inducida por el tratamiento con estatinas se relaciona con la inhibición de otros intermediarios isoprenoides de la

ruta de síntesis del colesterol, como el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranylgeranyl pirofosfato (GGPP)⁵². El FPP y el GGPP son utilizados para la modificación postraduccional de diferentes proteínas, incluidas las láminas nucleares, la subunidad γ de las proteínas G heterotriméricas y las proteínas G pequeñas como Ras y las relacionadas con Ras (Rac, Rab y Rho), entre otras⁵³. La unión del isoprenoide a estas proteínas es necesaria para su anclaje a la membrana plasmática y su correcta funcionalidad. La inhibición de la isoprenilación provoca una acumulación de estas proteínas en el citosol como formas inactivas, efecto observado tras la incubación con estatinas⁵⁴. Estas proteínas están implicadas en diferentes funciones celulares entre las que se encuentran la regulación de la expresión génica, la organización del citoesqueleto celular, el tráfico de membranas en el interior de la célula, la proliferación, la diferenciación y la muerte celular programada o apoptosis⁵⁵. La inhibición de Rho y por lo tanto de su quinasa, la Rho quinasa, es un posible mecanismo que puede mediar los llamados efectos pleiotrópicos de las estatinas en la pared vascular dado que cambios en Rho afectan al transporte intracelular, la estabilidad del RNA mensajero de algunos genes y la transcripción génica⁵⁶. Nosotros, por ejemplo, hemos demostrado que la atorvastatina disminuye la expresión de MCP-1 e IL-8, así como la activación de NF- κ B inducida por TNF- α y angiotensina II (Ang II) en CMLVs⁵⁷. Este efecto se revirtió en presencia de diferentes compuestos de la ruta de síntesis del colesterol como el mevalonato y los isoprenoides FPP y GGPP. Además, la manumicina A, un inhibidor de la isoprenilación proteica, también disminuye la actividad de NF- κ B inducida por Ang II y TNF- α , indicando que los isoprenoides participan en la activación de este factor de transcripción.

ATEROSCLEROSIS Y FÁRMACOS MODULADORES DE LA ANGIOTENSINA II

El bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA) o del receptor AT1 de la angiotensina II (Ang II) constituye uno de los abordajes terapéuticos de mayor éxito en medicina. En los últimos 20 años se ha demostrado que esta terapia reduce la presión sanguínea, la hipertrofia ventricular izquierda y la proteinuria entre otros. El bloqueo del SRA retrasa la progresión de la insuficiencia renal no diabética y en la diabetes tipo 1 (inhibidores de la ECA), así como en la diabetes mellitus tipo 2 (antagonistas AT1). Además estos

fármacos disminuyen la morbi-mortalidad en pacientes con fracaso cardíaco y después del infarto de miocardio. Varios mecanismos contribuyen a los efectos beneficiosos de los bloqueantes del SRA en patología renal y cardiovascular. Entre ellos se incluyen la neutralización de las consecuencias hemodinámicas de la angiotensina II (Ang II) y la supresión de la generación de citoquinas dependientes de la Ang II que inducen el crecimiento celular, la producción de radicales libres de oxígeno y los mediadores de fibrosis.

Sistema renina-angiotensina. Ang II, crecimiento celular y fibrosis

Numerosos datos experimentales y clínicos apoyan la hipótesis de la implicación del SRA en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares. Además, la activación del SRA está asociada a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos, independiente de los efectos sobre la presión arterial, mientras que la interrupción de este sistema por la inhibición de la ECA o por los antagonistas de los receptores AT1 reducen la mortalidad cardiovascular y retrasan la progresión de la enfermedad renal⁵⁸⁻⁶¹. Históricamente, la Ang II ha sido considerada únicamente como una hormona implicada en la regulación de la presión arterial por varios mecanismos, incluyendo la contractilidad de los vasos, la síntesis y liberación de aldosterona y la reabsorción tubular de sodio, el estímulo de la sed y la liberación de hormona antidiurética, entre otros.

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la Ang II, actuando localmente, puede activar las células residentes (fig. 1), regulando la expresión de muchas sustancias incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión, que participan en el crecimiento celular, apoptosis, fibrosis e inflamación^{62,63}.

La producción de Ang II en la pared vascular juega un papel importante en la regulación normal del tono arterial y participa en la patogenia de la hipertensión y de la aterosclerosis. Numerosos estudios han demostrado que la Ang II es un factor de crecimiento, induciendo hiperplasia o hipertrofia dependiendo del tipo celular y del balance entre los factores de crecimiento⁶³. La infusión de Ang II *in vivo* induce proliferación celular, apoptosis y acúmulo de proteínas de matriz. Estudios realizados por nuestro grupo han demostrado que la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), un agente mitogénico y con propiedades vasodilatadoras, es regulada por la Ang II. La infusión *in vivo* de Ang II a ratas normotensas aumentó la expresión de

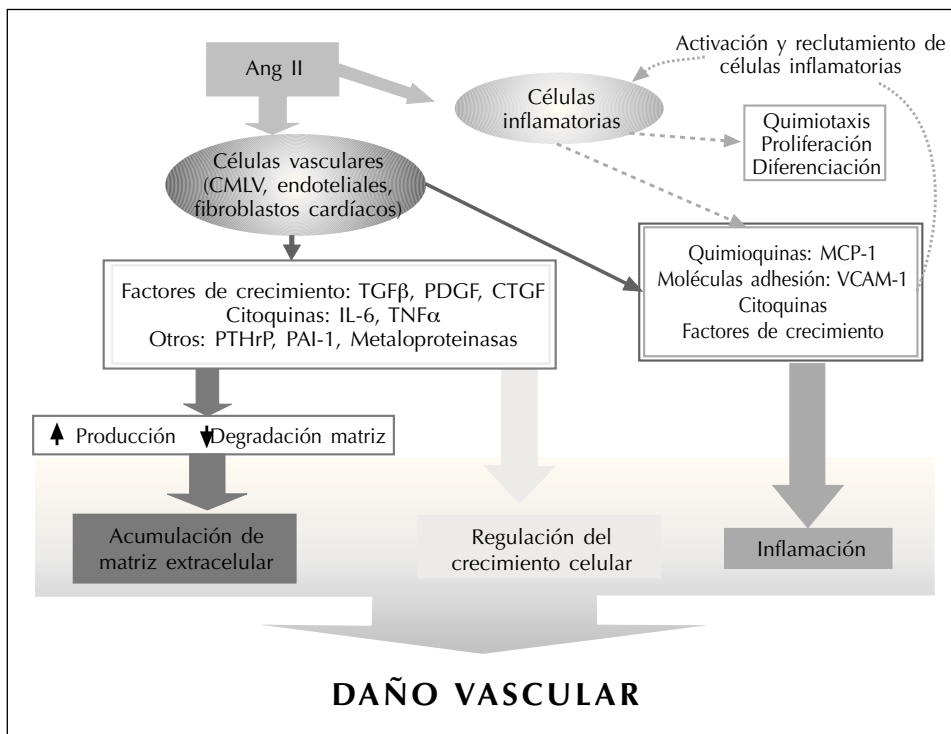


Fig. 1.— La Ang II participa en el daño vascular, mediante la producción de factores de crecimiento, citoquinas, quimioquinas y otros, regulando proliferación/apoptosis, fibrosis e inflamación.

la PTHrP y de su receptor en aorta y en riñón⁶⁴. La producción de proteínas de matriz se realiza a través del factor transformante de crecimiento (TFG-β)⁶⁵. Recientemente hemos descrito que la Ang II induce la expresión y síntesis del factor de tejido conectivo (CTGF, connective tissue growth factor)⁶⁶ una proteína profibrogénica que actúa como un mediador dependiente de TGF-beta. CTGF está presente en las lesiones ateroscleróticas humanas y en infarto de miocardio. Hemos observado que la Ang II induce un aumento de CTGF en la aorta (fig. 2) y en riñón, asociado a un mayor depósito de proteínas de matriz extracelular, como fibronectina, laminina y colágeos^{66,67}. En células de músculo liso vascular, la Ang II vía AT1 incrementa la expresión y síntesis de CTGF. Utilizando un oligonucleótido antisentido de CTGF hemos demostrado que éste está implicado en la producción de fibronectina causada por Ang II⁶⁶, sugiriendo que CTGF podría ser un mediador de los efectos profibrogénicos de la Ang II. El acúmulo excesivo de matriz extracelular se debe a un aumento de la síntesis de matriz y/o a una disminución de su degradación, un proceso causado por inhibidores de proteasas. Las metaloproteinasas (MMP) pueden degradar una gran variedad de proteínas de matriz. La Ang II aumenta la producción de matriz y de MMP⁶⁸. Por otro lado, la de-

gradación de matriz por un incremento en la producción de MMP es un factor crítico en el debilitamiento de la pared vascular. La Ang II también induce la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-1 PAI-1, posiblemente vía los receptores AT1, favoreciendo simultáneamente la trombosis y la fibrosis⁶³.

Estudios recientes han demostrado que la Ang II es un potente agente proinflamatorio. Ang II puede modular algunas respuestas de células inflamatorias e inmunes, quimiotaxis, proliferación y diferenciación de monocitos a macrófagos⁶². Ang II, como se comentará más adelante en detalle, participa en la respuesta inflamatoria a través de la liberación de diversos mediadores, incluyendo moléculas de adhesión, quimioquinas y citoquinas.

Angiotensina II y metabolismo lipídico

Aunque la Ang II no modifica los niveles plasmáticos de lípidos, estudios experimentales y epidemiológicos indican una estrecha sinergia entre lípidos y Ang II. Los animales con hiperlipidemia presentan una producción aumentada de superóxido que disminuye con el tratamiento de los antagonistas AT1. El tratamiento con estos fármacos tam-

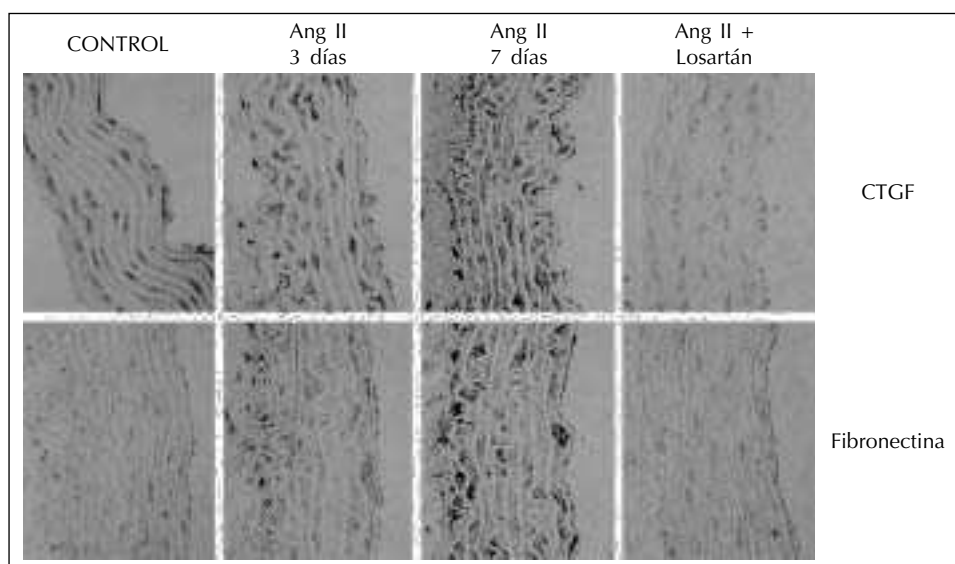


Fig. 2.—La infusión sistémica de Ang II aumenta la expresión de CTGF (A) y fibronectina (B) en aorta (tomada de cita 66). A) Las aortas de animales control no presentaron tinción para CTGF. Tras la infusión de Ang II durante 3 y 7 días, se observó un claro aumento en la expresión de CTGF, localizado principalmente en CMLV, que disminuyó con el tratamiento con losartán. La infusión de Ang II al cabo de 7 días provocó un aumento en la fibrosis reflejado por la sobreexposición de fibronectina, proceso revertido con losartán.

bién induce un descenso del depósito de lípidos en el vaso y mejora la función endotelial sin modificar las cifras de presión arterial ni los niveles de colesterol (revisión en⁶⁹). El exceso oxidativo y la peroxidación lipídica inducida por la Ang II produce un aumento en la síntesis de Ang II por los macrófagos. La Ang II reduce el flujo del colesterol de los macrófagos, un efecto independiente de la ABC-1. Además, la Ang II promueve la síntesis de proteoglicanos, que aumentan la unión de las LDL. Por último, la LDL-ox incrementa de forma dosis dependiente la expresión del receptor AT1.

Disfunción endotelial y angiotensina II

La disfunción endotelial es reconocida hoy en día como un mecanismo patogénico común a muchas enfermedades que afectan a los vasos. Además existen datos que sugieren que el grado de disfunción endotelial puede modular el curso clínico. En este sentido numerosas intervenciones se han descrito con la intención de modificar la disfunción endotelial. Presumiblemente la disminución sostenida y significativa de la disfunción endotelial podría mejorar la evolución clínica. Por ejemplo, la reducción de la disfunción endotelial inducida por inhibidores de la ECA en pacientes con enfermedad coronaria podría ser uno de los mecanismos por los cuales estos fármacos producen beneficios clínicos.

La aterosclerosis y la hipertensión esencial se asocian frecuentemente con disfunción endotelial, determinada como una disminución de la vasodilata-

ción endotelio-dependiente inducida por acetilcolina y de la producción y liberación de óxido nítrico (NO). En este contexto, diversos fármacos antihipertensivos mejoran la función endotelial mediante efectos dependientes e independientes del control de la presión⁷⁰⁻⁷⁶.

El sistema renina angiotensina juega un papel primordial en la modulación de la estructura y función vascular. Estudios en animales y en pacientes con hipertensión esencial han mostrado que los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores AT1 revierten las anomalías de la estructura y la función vascular relacionadas con la hipertensión. Entre otros efectos adversos, la Ang II induce la síntesis de superóxidos endoteliales, que se asocian con una relajación disminuida a la acetilcolina. Losartán, un antagonista del receptor AT1, normaliza la producción alterada de superóxido y la relajación a la acetilcolina en anillos aórticos. En la hipertensión esencial humana, los inhibidores de la ECA mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio en los vasos coronarios y renales, aunque los efectos en los vasos del antebrazo no es tan definido. Losartán también mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en varios lechos vasculares en pacientes normotensos con aterosclerosis coronaria. En un estudio reciente valsartán, otro antagonista del receptor AT1, mejoró la producción y liberación de óxido nítrico en 60 pacientes con hipertensión esencial tratados durante 6 semanas en comparación con hidroclorotiacida o placebo. Sin embargo, en este período corto de tiempo, valsartán no indujo una mejora significativa en la vasodilatación dependiente del en-

dotelio inducida por acetilcolina. Parece, por tanto, que se requiere un período más largo de tratamiento para mejorar la función endotelial y la estructura de la pared arterial, mediante el empleo de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor AT1. Además, no está aún completamente demostrado si el efecto beneficioso sobre la disfunción endotelial de los bloqueantes de la Ang II se traduce en un mejor pronóstico cardiovascular.

La hipercolesterolemia, un factor de riesgo fundamental en la aterosclerosis, se asocia con un incremento en la adhesión y migración de los monocitos y una disminución en la vasorelajación dependiente del endotelio. Entre los posibles mecanismos que subyacen en este fenómeno se ha descrito un incremento en la expresión del receptor AT1 en los vasos y la liberación subsiguiente de radicales libres⁷⁷. En un trabajo reciente⁷², el tratamiento con candesartán, comparado con placebo o felodipino, indujo una mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio en 47 pacientes con hiperlipidemia tratados durante 6 semanas. La vasodilatación inducida por nitroglicerina no fue significativamente diferente entre los grupos, indicando que la vasorelajación dependiente del endotelio no fue modificada por candesartán. Además, algunos marcadores de stress oxidativo (8-isoprostano) y del proceso inflamatorio (MCP-1 e ICAM-1) se redujeron significativamente con candesartán. Estos datos indican que los antagonistas del receptor AT1 podrían representar un nuevo abordaje en la prevención de la disfunción vascular asociada a hipercolesterolemia, independiente del descenso de los lípidos y de la presión arterial.

Angiotensina II y COX-2

La ciclooxigenasa II (COX-2) es una enzima de la vía metabólica del ácido araquidónico y la prostaglandina (PG) H₂, un bioproducto de la COX que es metabolizado ulteriormente por otras isomerasas a varios prostanoides. Así, la expresión concomitante (MMP) de la COX-2 y de la mPGE sintasa-1 (mPGES-1) es necesaria para la biosíntesis de las MMPs dependientes de la PGE-2 en la placa ateromatosa. Los macrófagos de la región vulnerable de la placa contienen la mayoría de la COX-2 y la mPGES-1 en la lesión.

La observación que la Ang II puede inducir en células vasculares la expresión del gen de la COX-2 e influir en el metabolismo de la matriz extracelular regulando la actividad de las MMPs dependientes de la PGE-2, efectos mediados a través del receptor AT1⁷⁸. Recientemente Cipollone y cols.⁷⁹, han de-

mostrado que la administración de irbesartán a pacientes con estenosis sintomática de la arteria carotídea durante 4 meses antes de la endarterectomía indujo una reducción en la inflamación de la placa y una inhibición en la expresión de COX2/mPGES-1 en los macrófagos de la placa. Este efecto podría contribuir a la estabilización de la placa inhibiendo las MMPs implicadas en su ruptura. Esta acción fue independiente del control de la presión arterial, pues la administración de clortalidona a otro grupo de pacientes no tuvo ningún efecto. Asimismo, la inhibición de la COX-2/mPGES-1 se observó después de la incubación *in vitro* pero no con un antagonista selectivo del receptor AT2. Estos datos apoyan la posibilidad de que los antagonistas AT1 podrían considerarse como una nueva forma terapéutica en la estabilización de la placa en pacientes con aterosclerosis.

Sistema renina-angiotensina y placas ateromatosas

Recientemente se ha demostrado que en los síndromes coronarios existe un incremento en la expresión de la ECA en las lesiones implicadas, indicando que el aumento de la actividad de la ECA se relaciona con los mecanismos causales responsables de la ruptura de la placa ateromatosa. Además, Schieffer y cols.⁸⁰, han demostrado que la Ang II, el receptor AT1 y la ECA están coexpresadas en las arterias coronarias humanas y colocalizan con los macrófagos CD68 en la región vulnerable de las placas ateromatosas en pacientes con angina inestable. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los cuales la interacción Ang II-AT1 pueden influir en la estabilidad de la placa no están del todo aclarados. Recientemente, se ha observado que en pacientes con enfermedad coronaria los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor AT1 reducen los niveles séricos y la actividad de la MMP-9. Sorprendentemente, sólo los bloqueantes del AT1, redujeron la hsCRP, la IL-67 y la agregación plaquetaria⁸¹.

Los bloqueantes de la Ang II como fármacos con actividad antiinflamatoria

La aterosclerosis se puede considerar una enfermedad inflamatoria crónica en la que participan diferentes componentes (reclutamiento celular y proliferación, aumento de matriz extracelular y neovascularización) que dará lugar a un evento clínico agudo como resultado de la rotura de la placa de ateroma, provocando un proceso trombótico. El

proceso inflamatorio se ha relacionado con las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-ox). En presencia de las LDL-ox, diversos marcadores inflamatorios como el VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) y el sTNF- α RII (tumor necrosis factor alpha receptor II) se sobreexpresan en células que participan en la génesis de la lesión ateromatosa. El uso de fármacos con propiedades antioxidantes como el losartán podría ser útil en el tratamiento de la aterosclerosis disminuyendo la oxidación de las LDL.

Diversos estudios experimentales sugieren que el SRA participa en respuestas inmunes e inflamatorias⁸²⁻⁸⁹. La Ang II participa en varios pasos del proceso inflamatorio. Las células mononucleares responden a la Ang II, proliferando y migrando. La Ang II regula el reclutamiento de células proinflamatorias en el lugar de la agresión mediante la expresión de factores de permeabilidad, moléculas de adhesión y quimioquinas por células residentes. Las células inflamatorias, a su vez, pueden producir Ang II que podría contribuir a la perpetuación del daño tisular. Recientemente hemos revisado las acciones proinflamatorias de las angiotensinas⁶². Muchos de los efectos proinflamatorios de la Ang II se originan a través de la activación del factor nuclear NF- κ B y, como comentamos en otro apartado, de la COX-2. Esto explicaría que una parte de los efectos beneficiosos de los fármacos moduladores de la Ang II se deban al bloqueo de sus acciones inflamatorias. Así, la administración de quinapril a conejos con aterosclerosis redujo la inflamación sanguínea y de la placa. En un modelo experimental de aterosclerosis en monos sometidos a dieta rica en lípidos losartán disminuyó la inflamación de la lesión ateromatosa⁹⁰. En 33 pacientes normotensos con enfermedad coronaria estable, el tratamiento con irbesartán durante 24 semanas indujo un descenso de la inflamación sanguínea expresada por niveles elevados de VCAM-1/TNF- α -RII y superóxido⁹¹. Asimismo valsartán⁹², *in vitro* e *in vivo*, ejerció una rápida disminución de la producción de sustancias reactivas del oxígeno y de la respuesta inflamatoria en células circulantes humanas. También disminuyó el factor nuclear NF- κ B y la proteína C-reactiva. De interés es la observación de que la PCR recombinante incrementa marcadamente la expresión y síntesis del receptor AT-1 de músculo liso vascular⁹², sugiriendo que la PCR no es un mero marcador de inflamación sino que tiene efectos propios aterogénicos. En conjunto, estos datos indican que los bloqueantes de la Ang II son capaces de reducir la respuesta inflamatoria en pacientes con aterosclerosis.

El bloqueo de la angiotensina II en la aterosclerosis experimental y humana

Diversos estudios han demostrado que la administración de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor AT1 ejerce un efecto beneficioso sobre la evolución de la aterosclerosis experimental. Este efecto fue primero observado con el inhibidor de la ECA captopril en conejos Watanabe con hiperlipidemia hereditaria. Estudios ulteriores mostraron efectos similares en otros modelos experimentales de aterosclerosis, incluyendo ratones modificados genéticamente, conejos y monos alimentados con una dieta aterogénica⁹⁴⁻⁹⁸. Strawn y cols.⁹⁰, demostraron que la administración de losartán a monos con dieta rica en lípidos disminuyó las lesiones ateromatosas en la aorta alrededor de un 50%. Las arterias coronarias también presentaron una reducción del grosor de la pared. Esta reducción de las lesiones vasculares fue independiente de los niveles plasmáticos de colesterol. Nuestro grupo fue el primero en demostrar que el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA (quinapril) se debía, en parte, a sus acciones antiinflamatorias. A nivel del daño vascular, quinapril indujo una reducción de los macrófagos de la placa, de la expresión de MCP-1 y de la actividad del factor nuclear NF- κ B, un importante regulador de varias familias de genes implicados en la inflamación y trombosis⁸³⁻⁹⁹. Además, quinapril indujo una estabilización de la lesión ateromatosa incrementando la cantidad de colágeno.

Varios estudios clínicos también han mostrado un efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas AT1 en la prevención de los eventos cardiovasculares isquémicos¹⁰⁰⁻¹⁰². Los estudios SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) y SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) mostraron que la administración de inhibidores de la ECA a largo plazo en pacientes con disfunción ventricular izquierda redujo la incidencia de infartos de miocardio recurrente. El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) demostró que los inhibidores de la ECA reducen la tasa de muerte de infarto de miocardio y de ictus en una población de alto riesgo. Recientemente, se ha observado que la angiotensina II estimula la liberación de IL-6 e IL-8 en adipocitos humanos en cultivo¹⁰³. Este efecto, como ya fue demostrado por nuestro grupo, se realizaba a través de la activación de NF- κ B. Estos datos podrían ayudar a comprender el estado de inflamación subclínica que se observa en sujetos diabéticos. Como es sabido, la pérdida de peso lleva consigo una reducción de los niveles de IL-6 y otras citoquinas. El efecto antiinflamatorio de los fármacos moduladores de angiotensina II es, como hemos comentado, un

tema de gran actualidad. Recientemente se ha observado que la administración de olmesartán durante 12 semanas a 100 pacientes hipertensos con microinflamación sistémica redujo los niveles sanguíneos de PCR, TNF- α , IL-6 y MCP-1. Ningún efecto se observó en el grupo de 99 pacientes con placebo¹⁰⁴. Estos datos apoyan las acciones antiinflamatorias de los antagonistas AT1 que podrían contribuir a sus efectos beneficiosos cardiovasculares.

Bloqueo combinado del SRA con inhibidores de la ECA y antagonistas AT1

La actividad de la Ang II está aumentada en la aterosclerosis y, probablemente, este incremento podría participar en la ampliación de la enfermedad. Es conocido que los diversos inhibidores de la ECA tienen diferente especificidad tisular. Teóricamente, los antagonistas AT1 podrían proporcionar una inhibición más completa de la actividad de la Ang II que los inhibidores de la ECA. Además, existe un interés creciente por la posibilidad de que la Ang I pueda ser convertida a Ang II por enzimas distintos de la ECA. La quimasa es una candidata para esta acción. Esta enzima se encuentra en el corazón y en la superficie del endotelio. Recientemente se ha demostrado que la Ang II, con capacidad funcional significativa, es capaz de formarse en humanos a través de una vía independiente de la ECA, siendo en gran medida la quimasa la enzima responsable. Este efecto no fue bloqueado por una dosis oral de captopril (6,25 mg), pero sí por irbesartán (150 mg). Teóricamente, por tanto, podría esperarse que el bloqueo de SRA se obtiene más eficientemente mediante una antagonista AT1 que por un inhibidor de la ECA⁸¹.

En los últimos años se ha sugerido que la combinación de esos dos agentes farmacológicos, inhibiendo dos pasos consecutivos en la vía del SRA, podrán minimizar o incluso sinergizar el escape observado bloqueando solamente un sitio de la vía SRA (revisión en¹⁰⁵). De hecho varios trabajos han mostrado que el bloqueo dual del SRA es más efectivo que duplicar la dosis usual de cada uno de los fármacos por separado. La experiencia con la terapia combinada se ha utilizado más en patología renal como nefroprotección que en patología cardiovascular¹⁰⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V: Pathogenesis of plaque disruption, in *Atherosclerosis and coronary artery disease*, edited by Fuster V, Ross R, Topol EJ, Philadelphia, Lippincott-Raven, pp. 491-507, 1996.
3. Davies MJ: Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 94: 2013-2020, 1996.
4. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW y cols.: Increased expression of matrix-metalloproteinases and matrix-degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 94: 2493-2503, 1994.
5. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E y cols.: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 23: 1562-1569, 1994.
6. Toschi V, Gallo R, Lettino M y cols.: Tussie factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 95: 594-599, 1997.
7. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM y cols.: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89: 36-44, 1994.
8. Moreno PR, Falk E, Palacios IF y cols.: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implication for plaque rupture. *Circulation* 90: 775-778, 1994.
9. Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ y cols.: Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by *in situ* hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8154-8156, 1991.
10. Li Z, Li L, Zielke HR y cols.: Increased expression of 72-kd type IV collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 148: 121-128, 1996.
11. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Hernández-Presa MA y cols.: Augmented NF- κ B activation, Fas-Ligand expression and active caspase 3 in the shoulder of human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 35: 458-463, 2004.
12. The 4S Investigators: Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994.
13. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-1131, 1997.
14. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA y cols.: Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 33: 1294-1304, 1999.
15. Andrews TC, Raby K, Barry J y cols.: Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 95: 324-328, 1997.
16. Panza JA, García CE, Kilcoyne CM y cols.: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 91: 1732-1738, 1995.
17. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S: Inhibitory effect of fluvastatin, and HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 18: 669-675, 1996.
18. Takeuchi S, Kawashima S, Rikitake Y y cols.: Cerivastatin suppresses lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression through inhibition of Rho GTPase in BAEC. *Biochem Biophys Res Commun* 269:97-102, 2000.
19. Weber C, Erl W, Weber KS y cols.: HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 30: 1212-1217, 1997.
20. Kimura M, Kurose I, Russell J y cols.: Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17: 1521-1526, 1997.
21. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V y cols.: Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 7: 687-692, 2001.

22. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M y cols.: HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 32: 2057-2064, 1998.
23. Hernández-Presa MA, Martín-Ventura JL, Ortego M y cols.: Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 160: 147-153, 2002.
24. Grimm S, Baeuerle PA: The inducible transcription factor NF- κ B: structure-function relationship of its protein subunits. *Biochem J* 290: 297-308, 1993.
25. Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B. A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336: 1066-1071, 1997.
26. Brand K, Page S, Walli AK y cols.: Role of nuclear factor- κ B in atherogenesis. *Exp Physiol* 82: 297-304, 1997.
27. Cipollone F, Prontera C, Pini B y cols.: Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin W synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 104: 921-927, 2001.
28. Shiomi M, Ito T: Effect of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipids levels, progression of atherosclerosis and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol* 126: 961-968, 1999.
29. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S y cols.: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor *in vivo* and *in vitro*. *Circulation* 103: 276-283, 2001.
30. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E y cols.: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 103: 993-999, 2001.
31. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK y cols.: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 103: 926-933, 2001.
32. Baumann H, Gauldie J: The acute phase response. *Immunol Today* 15: 74-80, 1994.
33. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95: 1126-1131, 1997.
34. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA y cols.: Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 33: 1294-1304, 1999.
35. Andrews TC, Raby K, Barry J y cols.: Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 95: 324-328, 1997.
36. Panza JA, García CE, Kilcoyne CM y cols.: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 91: 1732-1738, 1995.
37. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 103: 1191-1193, 2001.
38. Jialal I, Stein D, Balis D y cols.: Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 103: 1933-1935, 2001.
39. Bascucci LM, Liuzzo G, Grillo RL y cols.: Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 99: 855-860, 1999.
40. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y cols.: Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 98: 839-844, 1998.
41. De Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM: Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 36: 423-426, 2000.
42. Hackman A, Abe Y, Insull W Jr y cols.: Levels of soluble cell adhesion in patients with dyslipidemia. *Circulation* 93: 1334-1338, 1996.
43. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H y cols.: Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 32: 368-372, 1998.
44. Kalela A, Laaksonen R, Lehtimäki T y cols.: Effects of pravastatin in mildly hypercholesterolemic young men on serum matrix metalloproteinases. *Am J Cardiol* 88: 173-175, 2001.
45. Garlich CD, John S, Schmeisser A y cols.: Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 104: 2395-2400, 2001.
46. Ritchie ME: Nuclear factor- κ B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 98: 1707-1713, 1998.
47. Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J y cols.: Simvastatin reduces inflammation in rabbit atheroma more markedly than dietary lipid lowering. *Cardiovasc Res* 57: 168-177, 2003.
48. Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S y cols.: Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation* 100: 1215-1222, 1999.
49. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y y cols.: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma. *Circulation* 97: 2433-2444, 1998.
50. West of Scotland Coronary Prevention study group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 97: 1440-1445, 1998.
51. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP y cols.: Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 103: 2598-2603, 2001.
52. Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425-430, 1990.
53. Van Aelst I, D'Souza-Schorey C: Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 11: 2295-2322, 1997.
54. Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M y cols.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin induce apoptosis in vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and RhoA prenylation. *Atherosclerosis* 161: 17-26, 2002.
55. Mackay DJ, Hall A: Rho GTPases. *J Biol Chem* 273: 20685-20688, 1998.
56. Takemoto N, Liao J: Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1712-1719, 2001.
57. Ortego M, Bustos B, Hernández-Presa MA y cols.: Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 147: 253-261, 1999.
58. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M y cols.: Role of the renin-angiotensin system in vascular disease. Expanding the field. *Hypertension* 38: 1382-1387, 2001.
59. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139: 761-766, 2003.
60. Carey RM, Siragy HM: Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 24: 261-271, 2003.
61. Koh KK, Ahn JY, Han SH y cols.: Pleiotropic effect of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 42: 905-910, 2003.
62. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V y cols.: Modulation of angiotensin II effects, an potential novel approach to inflammatory and immune diseases. *Curr Med Chem, Anti-inflammatory Anti-Allergic Agents* 2: 379-394, 2003.
63. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V y cols.: Molecular mechanisms of angiotensin II-induced vascular injury. *Current Hypertension Reports* 5: 73-79, 2003.
64. Lorenzo O, Ruiz-Ortega M, Esbrit P y cols.: Modulation of parathyroid hormone (PTH)-related Protein (PTHrP) and the PTH/PTHrP Receptor-1 by Angiotensin II in the Rat Kidney. *J Am Soc Nephrol* 13: 1595-1607, 2002.

65. Border WA, Noble N: Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 31: 181-188, 1999.
66. Rupérez M, Lorenzo O, Blanco-Colio LM y cols.: The Connective Tissue Growth Factor is a Mediator of Angiotensin II-induced fibrosis. *Circulation* 108: 1499-1509, 2003.
67. Rupérez M, Ruiz-Ortega M, Esteban V y cols.: Angiotensin II increases connective tissue growth factor in the kidney. *Am J Pathol* 613: 1937-1947, 2003.
68. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 38: 635-638, 2001.
69. Singh BM, Mehta JL: Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease. *Arch Inter Med* 163: 1296-1304, 2003.
70. Mancini J: Emerging role of angiotensin II type 1 receptor blockers for the treatment of the endothelial dysfunction and vascular inflammation. *Can J Cardiol* 18: 1309-1316, 2002.
71. Mancini GBJ: Long-term use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to modify endothelial dysfunction: a review of clinical investigations. *Clin Invest Med* 23: 144-161, 2000.
72. Wassmann S, Hilgers S, Laufs U y cols.: Angiotensin II type 1 Receptor Antagonism Improves Hypercholesterolemia-Associated Endothelial Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 22: 1208-1212, 2002.
73. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD y cols.: Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 101: 1653-1659, 2000.
74. Tiefenbacher CP, Friedrich S, Bleeke C y cols.: ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1425-H1432, 2004.
75. Cheng SM, Yang SP, Ho LJ y cols.: Irbesartan inhibits human T-lymphocyte activation through downregulation of activator protein-1. *Br J Pharmacol* 2004 [Epub ahead of print].
76. Lingbeil AU, John S, Schneider P y cols.: Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens* 16: 123-128, 2003.
77. Nickenig G: Central role of the AT(1)-receptor in atherosclerosis. *J Hum Hypertens* 16 (Suppl. 3): S26-33, 2002.
78. Ohnaka K, Numaguchi K, Yamakawa T y cols.: Induction of cyclooxygenase-2 angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 35: 68-75, 2000.
79. Cipollone F, Fazio M, Lezzi A y cols.: Blockade of the Angiotensin II Type 1 Receptor Stabilizes Atherosclerotic Plaques in Humans by Inhibiting Prostaglandin E2-Dependent Matrix Metalloproteinase Activity. *Circulation* 109: 1482-1488, 2004.
80. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D y cols.: Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 101: 1372-1378, 2000.
81. Schieffer B, Bunte C, Witte J y cols.: Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 44: 362-368, 2004.
82. Guíjarro C, Egido J: Transcription factor- κ B (NF- κ B) and renal disease. *Kidney Int* 59: 415-424, 2001.
83. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M y cols.: Angiotensin converting enzyme inhibition prevents arterial NF- κ B activation, MCP-1 expression and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 95: 1532-1541, 1997.
84. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M y cols.: Angiotensin II activates nuclear transcription factor κ B through AT1 and AT2 receptors in cultured vascular smooth muscle cells. Molecular mechanisms. *Circ Res* 23: 1266-1272, 2000.
85. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M y cols.: Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor κ B and AP-1 in the kidney. *Am J Pathol* 158: 1743-1756, 2001.
86. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M y cols.: Angiotensin II activates nuclear transcription factor- κ B in aorta normal rats and in vascular smooth muscle cells of AT1 knockout mice. *Nephrol Dial Transplant* 16(S1):27-33, 2001.
87. Lorenzo O, Ruiz-Ortega M, Suzuki Y y cols.: Angiotensin III activates nuclear transcription factor- κ B in cultured mesangial cells mainly via AT₂ Receptors. Studies with AT₁ receptor-Knockout Mice. *J Am Soc Nephrol* 13: 1162-1171, 2002.
88. Esteban V, Rupérez M, Rodríguez-Vita J y cols.: Effect of simultaneous blockade of AT1 and AT2 receptors on the NF- κ B pathway and renal inflammatory response. *Kidney Int* 64: S33-S38, 2003.
89. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Lorenzo O y cols.: Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 82: 12-22, 2002.
90. Strawn WB, Chapell MC, Dean RH y cols.: Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 101: 1586-1593, 2000.
91. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N y col.: Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 37: 440-444, 2001.
92. Horiuchi M, Cui TX, Li Z y cols.: Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation* 107: 106-112, 2003.
93. Wang CH, Li SH, Weisel RD y cols.: C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 108: e113, 2003.
94. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C y cols.: Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 15: 327-331, 1990.
95. Hayek T, Attias J, Smith J y cols.: Antiatherosclerotic and anti-oxidative effects of captopril in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 31: 540-544, 1998.
96. Schuh JR, Blehm DJ, Friedlich GE y cols.: Differential effects of renin-angiotensin system blockade on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 91: 1453-1458, 1993.
97. Aberg G, Ferrer P: Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 15: S65-S72, 1990.
98. Hope S, Brecher P, Chobanian AV: Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am J Hypertens* 12: 28-34, 1999.
99. Hernández-Presa MA, Bustos C, Ortego M y cols.: ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- κ B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 153: 1825-1837, 1998.
100. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA y cols.: Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial: SAVE Investigators. *Circulation* 90: 1731-1738, 1994.
101. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C y cols.: Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 340: 1173-1178, 1992.
102. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
103. Skurk T, Van Harmelen V, Hauner H: Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF- κ B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1199-1210, 2004.
104. Fliser D, Buchholz K, Haller H: European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EU-TOPIA) Investigator Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 110: 1103-1107, 2004.
105. Azizi M, Ménard J: Combined Blockade of the Renin-Angiotensin System with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II type 1 Receptor Antagonists. *Circulation* 109: 2492-1499, 2004.
106. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR y cols.: Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14: 992-999, 2003.