



Original breve

Atorvastatina, anticuerpos LDL oxidada y su relación con la edad

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero^{a,*}, Leandro Crespo^a, Luis Fernández Pereira^b,
Gema Pereira^b, Carmen Cámara^b y Alberto Costo^a

^a Unidad de Riesgo Vascular de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^b Servicio de Inmunología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2010

Aceptado el 13 de mayo de 2010

On-line el 8 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Anticuerpos LDL oxidada

Atorvastatina

Edad

Keywords:

Oxidized low density lipoprotein antibody

Atorvastatin

Age

RESUMEN

Fundamento y objetivos: En pacientes hipercolesterolémicos, estudiamos las relaciones de los valores plasmáticos de anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas con diferentes variables de interés cardiovascular y sus cambios tras el tratamiento con atorvastatina.

Pacientes y método: En 48 pacientes se determinaron los valores de anticuerpos anti-LDL oxidadas, biomarcadores lipídicos, de estrés oxidativo e inflamatorios, a la entrada del estudio y tras 24 semanas de tratamiento con 20 mg de atorvastatina.

Resultados: Los valores basales de anticuerpos anti-LDL oxidadas se correlacionaron con la edad ($r = 0,41$, $p = 0,03$), cintura ($r = 0,38$, $p = 0,04$) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRs) ($r = 0,46$, $p = 0,02$), pero no con el resto de variables. El tratamiento con atorvastatina no disminuyó los valores de anticuerpos anti-LDL oxidadas (valor basal medio [intervalo de confianza del 95%] de 413 mUI/ml [187-1196] y a las 24 semanas de 349 mUI/ml [101-1559]). El porcentaje de cambio de anticuerpos anti-LDL oxidadas en la semana 24 se correlacionó negativamente con la edad ($r = -0,37$, $p = 0,03$), pero no con cambios en el resto de las variables.

Conclusiones: En sujetos con hipercolesterolemia, los valores plasmáticos de anticuerpos anti-LDL oxidadas se relacionaron positivamente con la edad, cintura y PCRs. No se observaron cambios de los valores plasmáticos de anticuerpos anti-LDL oxidadas tras el tratamiento con atorvastatina, pero su variación se relacionó con la edad, lo que sugiere que las acciones inmunomoduladoras de las estatinas pueden depender de ésta.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Atorvastatin and oxidized low density lipoprotein antibody. Relationship to age

ABSTRACT

Background and objectives: In hypercholesterolemic patients, we studied the relationships of plasma levels of LDLoxab with cardiovascular variables and its changes after treatment with atorvastatin.

Patients and methods: We studied, in 48 patients, the levels of LDLoxab, as well as lipid, oxidative stress and inflammatory biomarkers, at baseline and 24 weeks after treatment with 20 mg of atorvastatin.

Results: Baseline: a correlation was observed between LDLoxab and age ($r = 0.41$, $P = .03$), waist ($r = 0.38$, $P = .04$) and C reactive protein ($r = 0.46$, $P = .02$), but not with other variables. Atorvastatin treatment did not decrease LDLoxab; (mU/mL, median [CI 95%]: baseline: 413 [187-1,196] and 24 weeks: 349 [101-1559]). The percentage change at week 24, was negatively correlated with age ($r = -0.37$, $P = .03$) but not with other variables.

Conclusion: In hypercholesterolemic subjects plasma LDLoxab levels were positively correlated with age, waist and C reactive protein. There were no changes in plasma levels of LDLoxab after treatment with atorvastatin, but the variation was associated with age, suggesting that the immunomodulatory actions may depend of this.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad con un importante componente inflamatorio¹. La hipercolesterolemia, la hipertensión

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfsmt@unex.es (J.F. Sánchez Muñoz-Torrero).

y, en particular, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), son los factores más importantes en la formación de la placa de ateroma. La hipótesis oxidativa, basada en modelos experimentales, uniría lípidos e inflamación al considerar que el estrés oxidativo modificaría las partículas de LDL (LDL oxidada). La alteración de su fracción lipídica induciría la expresión de mediadores de la inflamación, mientras que los cambios en la porción apoproteínica la convertiría en antigénica capaz de provocar respuesta de los linfocitos T y formación de anticuerpos. La función de estos últimos en el desarrollo de la aterosclerosis es compleja y aún está por determinar². Por un lado, podrían tener un papel patógeno y ser marcadores de riesgo de aterosclerosis, ya que se han hallado valores elevados en animales y seres humanos con lesiones ateroscleróticas avanzadas. Sin embargo, otros estudios sugieren que la inmunidad podría prevenir el desarrollo de la arteriosclerosis. Conocer los factores que influyen sobre los valores plasmáticos de los autoanticuerpos contra LDL oxidada (ac LDLox), puede ayudar a comprender el papel que desempeñan en la arteriosclerosis.

El presente estudio trató de definir la relación entre los ac LDLox y la edad, factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y biomarcadores inflamatorios. También estudiamos los cambios en los valores plasmáticos de ac LDLox tras el tratamiento con atorvastatina y sus relaciones con estas variables.

Pacientes y método

Estudio abierto, observacional, y prospectivo, realizado en la Consulta de Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, entre los meses de marzo y julio de 2006. De los pacientes enviados para valoración de hipercolesterolemia, entre los que tenían indicación de tratamiento farmacológico hipolipemiente se seleccionaron 48 que no habían recibido tratamiento previamente. La edad debía estar comprendida entre 30 y 65 años, no padecer enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o claudicación intermitente), tener buen control de su hipertensión arterial y no presentar insuficiencia cardiaca, enfermedad endocrina, pulmonar, neurológica, psiquiátrica, gastrointestinal, hepática, hematológica, renal, tumoral, dermatológica, embarazo o lactancia, o valores de triglicéridos superiores a 150 mg/dL.

En la primera visita se practicó una exploración física detallada, que incluía medición de talla y peso, toma de la presión arterial, cálculo el riesgo cardiovascular global según la ecuación de Framingham y valoración de los criterios de síndrome metabólico (según el tercer informe del *National Cholesterol Education Program* [NCEPIII]). Además, se realizó una extracción de sangre en ayunas para las determinaciones analíticas. En esta visita se inició tratamiento con 20 mg de atorvastatina. En la semana 24 se volvió a realizar una nueva extracción en ayunas y se repitió el mismo proceso de valoración clínica.

Se determinaron los valores de glucosa, perfil lipídico, creatinina, creatinofosofocinasa, tirotrópina y enzimas hepáticas. El suero restante se congeló inmediatamente a -80°C . La homocisteína se determinó por la técnica IMX de Abbott laboratorios, la proteína C reactiva ultrasensible (PCRs) por la técnica de nefelometría BNII Dade Behring, la lipoproteína a por la técnica de nefelometría BN II Dade Behring. Para la determinación del óxido nítrico total convertimos los nitratos a nitritos por la enzima nitrato reductasa y realizamos una medida espectrofotométrica de los nitritos totales resultantes (R&D systems, Minneapolis MN, EE.UU: distribuidor VITRO SA), cuyas unidades se expresan en $\mu\text{mol/L}$; la sensibilidad de la prueba es inferior a $1,35 \mu\text{mol/L}$. La determinación de los ac LDLox se llevó a cabo con un ensayo inmunoenzimático cuantitativo directo, en el que los autoanticuerpos presentes en el suero se ligan específicamente

al antígeno (LDL-oxidada, 4-hidroxi-nonenal *modified proteins*) que recubre la placa (Biomédica Gruppe, Wien). La absorbancia a 450 nm se realizó por un lector de microplacas. El título de anticuerpos se calculó mediante una curva construida con los estándares incluidos en el kit. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 5 y 10%, respectivamente.

Análisis estadístico

Las características de los pacientes se presentan como porcentajes para las variables cualitativas, y media con desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Las variables no paramétricas se describen con mediana (extremos). Las comparaciones entre los valores de ac LDLox en las diferentes visitas respecto a los valores basales se realizaron con la prueba de ANOVA de Friedman. Para analizar el grado de asociación lineal entre variables continuas no paramétricas se utilizó el método del coeficiente de correlación de Spearman. Toda la estadística se ha obtenido utilizando el software Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS/PC 13.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En la **tabla 1** se describen las variables a la entrada del estudio y sus cambios a las 24 semanas. La edad media (DE) fue 54,8 (13) años, con un predominio de mujeres (58%) y sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] medio de $28,6 [3,8] \text{ kg/m}^2$). El riesgo coronario a los 10 años, según la estimación de Framingham, era moderado (13,7%). En la semana 24 se observó un descenso de la presión arterial sistólica, y de los valores del colesterol total, a expensas del

Tabla 1

Características basales de 48 pacientes hipercolesterolémicos y cambios en variables de riesgo vascular a las 24 semanas de tratamiento con atorvastatina

	Basal	24 semanas	p
Edad-años	54,8 (13)	-	
Varones- n(%)	20 (42%)	-	
Fumadores- n(%)	18 (37,5)	16 (33,3)	0,67
Hipertensión-n (%)	18 (37,5%)	-	
Sedentarismo.n(%)	19 (39,5)	17 (35,4)	0,67
Diabetes- n(%)	6 (12,8)	-	
Síndrome metabólico- n(%)	15 (38,5)	-	
Cintura-cm	94,5 (18)	93,2 (17)	0,72
Lp(a)- mg/dL	12 (12)	ND	
Homocisteína.- mg/dL	12,7 (4)	ND	
IMC-kg/m ²	28,6 (3,8)	28,7 (3,8)	0,99
Fibrinógeno-mg/dL	390 (121)	410 (98)	0,17
Peso-kg	74 (9)	74 (9)	1
PAS-mmHg	133 (21)	129 (31)	0,46
PAD -mmHg	81 (11)	80 (6)	0,58
Glucosa.- mg/dL	98 (29)	98 (19)	0,98
Colesterol total.- mg/dL)	270 (40)	182 (40)	<0,001
Colesterol LDL -mg/dL	189 (41)	119 (31)	<0,001
Colesterol HDL- mg/dL	48 (12)	46 (12)	0,41
Triglicéridos.-mg/dL	112 (51)	86 (31)	0,003
Aclaramiento de creatinina-ml/min	101 (25)	113 (28)	0,03
PCRs-mg/dL	1,45 (1,5)	0,80 (0,48)	0,005
Nitratos/nitritos sang.-mmol/l	5,1 (7,1)	12 (7)	<0,001
Ac LDLox-mU/ml	423 (187-1196)	349 (101-1559)	0,1

Los resultados se expresan como la media (desviación estándar) o n (%), excepto para los Ac LDLox, que se expresan como media (intervalo de confianza del 95%). Ac LDLox: autoanticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Aclaramiento de creatinina: ecuación MDRD; Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; Lp(a): lipoproteína a; ND: no determinado; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PCRs: proteína C reactiva altamente sensible.

Tabla 2

Correlación lineal simple entre valores plasmáticos de ac LDLox con diferentes variables, y entre el porcentaje de cambio de ac LDLox con las modificaciones en las variables (tras 24 semanas)

Variable	Basal		Porcentaje de cambio 24 semanas vs basal ^a	
	r	p	r	p
Edad	0,41	0,03	-0,37	0,03
Cintura	0,38	0,04	0,11	0,20
PAS	0,18	0,35	0,26	0,57
Colesterol total	-0,04	0,98	-0,03	0,20
Colesterol LDL	-0,09	0,60	-0,03	0,91
Colesterol HDL	-0,14	0,48	-0,31	0,22
Triglicéridos	0,12	0,54	-0,11	0,13
PCRs	0,46	0,02	-0,16	0,57
Nitritos/nitratos sang.	-0,18	0,58		0,42

ac LDLox: autoanticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; . PCRs: proteína C altamente sensible.

Los valores de "p" se determinaron por el test de Spearman.

^a La edad se consideró la basal.

colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), junto a un descenso en los valores de triglicéridos. La estimación del aclaramiento de creatinina mostró una ligera variación en el seguimiento. La PCRs disminuyó significativamente a las 24 semanas. Los valores de nitritos/nitratos sanguíneos aumentaron de forma significativa en la última visita. No observamos diferencias en los valores de Ac LDLox al final del seguimiento respecto a los valores basales (media de 413 mUI/ml [intervalo de confianza del 95%-IC 95%- 187-1196] frente a 349 mUI/ml [IC 95% 101-1559], respectivamente).

A la entrada del estudio se observó una correlación positiva entre los valores de ac LDLox con la edad ($r = 0,41$, $p < 0,05$), cintura ($r = 0,38$, $p < 0,05$) y PCRs ($r = 0,46$, $p < 0,05$), pero no con otras variables lipídicas o hemodinámicas (tabla 2). Tras 24 semanas del tratamiento con atorvastatina, el porcentaje de cambio de los valores plasmáticos de ac LDLox continuó correlacionándose con la edad ($r = 0,37$, $p = 0,03$), pero no con el porcentaje de cambio en el resto de las variables.

Discusión

La relación entre ac LDLox y aterosclerosis no está aclarada. Algunos estudios han encontrado títulos más elevados de ac LDLox en pacientes con enfermedad clínica³, mientras que en otros se observó una relación inversa entre los valores de ac LDLox y severidad de arteriosclerosis⁴. Estas discrepancias pueden relacionarse con diferencias en el diseño experimental, con el tipo de ac LDLox o isotipo determinado. En general se ha observado una elevación de los ac LDLox ante la presencia de factores de riesgo vascular: envejecimiento, mayor IMC, cintura abdominal, concentración de colesterol total y colesterol LDL⁵. Los resultados de nuestro estudio también relacionan los ac LDLox con la edad, cintura y valores de PCR, sugiriendo que valores plasmáticos de ac LDLox más elevados se asocian a un mayor riesgo arteriosclerótico.

Entre los efectos pleiotrópicos de las estatinas⁶ se encuentran sus acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁷, las cuales justificarían el descenso de la PCR observada en nuestro estudio. La

influencia de las estatinas sobre los ac LDLox es variable⁸⁻¹⁰, dependiendo del tipo de anticuerpo evaluado (IgG o IgM) y de la modificación sufrida por la LDL contra la que van dirigidos (LDL que contiene MDA, LDL oxidada por CuSO₄). Örem et al⁸ encontraron una disminución en los valores de anticuerpos IgG anti-LDLox con Cu⁺² después del tratamiento con estatinas, y Zhang et al¹⁰ tras fluvastatina, mientras que Resch et al⁹ observaron un aumento de los anticuerpos IgG MDA-LDL tras rosuvastatin. Nosotros encontramos una tendencia -sin significación estadística- al descenso en los valores de ac LDLox con el tratamiento de atorvastatina, lo que sugiere la necesidad de aplicar métodos más específicos para la determinación de los ac LDLox. Llamativamente el descenso de los ac LDLox se relacionó inversamente con la edad de los pacientes.

La limitación más importante de nuestro estudio es el pequeño número de pacientes y la heterogeneidad de la población, pero la diversidad de factores de riesgo vascular presentes sugiere que nuestras conclusiones podrían ser aplicadas a esta enfermedad, independiente de los factores que influyan en ella.

En conclusión, los valores de ac LDLox se correlacionan positivamente con la edad, cintura abdominal y PCRs. Las modificaciones en los valores plasmáticos de ac LDLox con atorvastatina parecen depender de la edad. La importancia de estos hallazgos debe valorarse en estudios con un mayor número de pacientes y un diseño adecuado, que contribuya a aclarar el papel de los ac LDLox en el desarrollo de la arteriosclerosis.

Conflicto de intereses

Trabajo realizado con una ayuda para la investigación de la empresa farmacéutica "Pfizer".

Bibliografía

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
- Gounopoulos P, Merki E, Hansen LF, Choi SH, Tsimikas S. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55:821-37.
- Erkkila AT, Närvänen O, Lehto S, Uusitupa MI, Ylä-Herttuala S. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardioliipin in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:207-9.
- Balada E, Ordi-Ros J, Matas L, Mauri M, Buján S, Vilardell-Tarrés M. Atherosclerosis y anticuerpos contra las LDL oxidadas en una población anciana. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:161-5.
- Chen HW, Kuo CL, Huang CS, Kuo SJ, Liu CS. Oxidized low-density lipoproteins, autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins and carotid intima media thickness in a clinically healthy population. *Cardiology*. 2008;110:252-9.
- Sánchez Muñoz-Torrero JF, Crespo Rincón L, Fernández Pereira L, Agustín Herrero J, Pereira Navarro G, Cámara Hijón C, et al. Efecto de atorvastatina sobre los valores del péptido natriurético cerebral N-terminal en los pacientes con hipertensión arterial y sin ella. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:521-5.
- Illán F, Alcaraz MS, Pascual M, Carrillo A. Descenso de proteína C reactiva tras tratamiento con atorvastatina en diabéticos tipo 2 con dislipemia. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:535-7.
- Örem C, Örem A, Uydu AH, Celik S, Erdöl C, Kural BV. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein autoantibodies: relationship with low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis*. 2002;13:65-71.
- Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:262-74.
- Zhang B, Noda K, Matsunaga A, Kumagai K, Saku K. A comparative study of effects of fluvastatin and pravastatin (FP-COS) on circulating autoantibodies to oxidized LDL in patients with hypercholesterolemia. *J Atherosclerosis Thromb*. 2005;12:41-7.