

Lipoproteína (a) en niños con hipercolesterolemia, como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular

M. Sánchez Bayle, J. Baeza Mínguez, S. Vila Dupla, C. Ruiz-Jarabo Quemada, J. Asensio Antón, P. Arnaiz, F. Martín

Resumen. *Objetivo.* Evaluar los niveles de lipoproteína (a) como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular.

Material y métodos. Se han estudiado 176 niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 3 y los 18 años, diagnosticados de hipercolesterolemia, en los que se ha determinado la Lp(a) y recogido los antecedentes familiares de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular en menores de 55 años).

Resultado. El 67,04% de los casos tenía antecedentes positivos. Los niveles de Lp(a) fueron significativamente mayores en este grupo respecto al que no tenía antecedentes. Asimismo, el porcentaje de sujetos con valores de Lp(a) > 30 mg/dl fue de 3,44% en el grupo con antecedentes negativos, frente a 28,43% y 37,5% en los grupos con antecedentes de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular, respectivamente.

Conclusiones. Los niveles de Lp(a) en niños y adolescentes con hipercolesterolemia son más elevados en aquellos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia.

An Esp Pediatr 1996;45:53-56.

Palabras clave: Lipoproteína (a); Antecedentes familiares; Factores de riesgo cardiovascular; Hipercolesterolemia.

LIPOPROTEIN (a) IN CHILDREN WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA AS A MARKER OF FAMILIAR HISTORY OF CARDIOVASCULAR RISK

Abstract. *Objective:* To evaluate the levels of lipoprotein (a) (Lp(a)) as a marker of familiar history of cardiovascular risk.

Material and Methods: We have studied 176 children and adolescents between the ages of 3 and 18 years with hypercholesterolemia. In these children we determined Lp(a) levels and collected the family history concerning cardiovascular risk factors (hypercholesterolemia and cardiovascular disease under 55 years of age).

Results: Of the cases studied, 67.04% had a family history of cardiovascular risk. In this group, levels of Lp(a) were significantly higher than in the group without a family history of cardiovascular risk. Lp(a) levels higher than 30 mg/dl were found in 3.44% of the patients without a family history of cardiovascular risk in contrast to 28.43% and 37.5% of the cases with familiar history of hypercholesterolemia and cardiovascular disease, respectively.

Conclusions: The levels of lipoprotein (a) in children and adolescents with hypercholesterolemia are a marker of family history of cardiovascular disease and hypercholesterolemia.

Key words: Lipoprotein (a). Familiar antecedents. Cardiovascular risk factor. Hypercholesterolemia.

Grupo de Trabajo sobre Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Hospital del Niño Jesús. Madrid

Correspondencia: M. Sánchez Bayle

Hospital del Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Mayo 1994

Aceptado: Marzo 1996

Introducción

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una lipoproteína relacionada con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se encuentra en el 80% de la población caucásica en niveles inferiores a 30 mg/dl⁽¹⁾.

Numerosos estudios han demostrado que existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en aquellos sujetos que presentan niveles superiores a 30 mg/dl. Este riesgo se ha señalado que es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular⁽²⁻⁵⁾.

Se ha señalado también la asociación de niveles elevados de Lp(a) en la infancia con la presencia de un incremento del riesgo cardiovascular en sus familiares, especialmente en los abuelos⁽⁶⁻⁸⁾.

En nuestro estudio hemos estudiado los valores de Lp(a) en un grupo de niños y adolescentes diagnosticados de hipercolesterolemia (colesterol sérico > 200 mg/dl), y su relación con los antecedentes familiares de riesgo cardiovascular.

Material y métodos

Se han estudiado 176 niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 3 y los 18 años, de ambos sexos, que acudían a consulta por presentar en analítica previa hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dl). A todos ellos se les realizó un estudio lipídico basal, consistente en una extracción de sangre tras 12 horas de ayuno, en la que se practicaron las siguientes determinaciones: colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, apoproteína AI, apoproteína B100 y lipoproteína (a).

También se les realizó anamnesis sobre antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, recogiendo la presencia en padres y/o abuelos de infartos y/o cardiopatía isquémica en menores de 55 años, lo que se consideró como antecedentes cardiovasculares (ACV), y también la de hipercolesterolemia (HC) en 1ª y 2ª generación (comprobándose la presencia de colesterol total > 220 mg/dl en la analítica realizada por sus médicos). Se incluyeron en el grupo ACV positivo aquellos casos que presentaban estos antecedentes, aunque también los tuvieran de hipercolesterolemia; asimismo, se incluyeron como antecedentes en primer grado los que presentaban antecedentes en los padres, aunque también estuvieran presentes en los abuelos.

Métodos de laboratorio

El colesterol total y los triglicéridos fueron medidos mediante un método enzimático, utilizando un kit comercial (Boehringer

Tabla I Casos con Lp(a) > 30 mg/dl según los grupos estudiados en cuanto a antecedentes familiares

	Lp(a): > 30 mg/dl	< 31 mg/dl	
Antecedentes negativos	2 (3,44%)	56	
Total antecedentes positivos	35 (29,66%)	83	p < 0,001
Total 1º grado	26 (31,7%)	56	
Total 2º grado	9 (25%)	27	
HC 1º grado	25 (31,25%)	55	
HC 2º grado	4 (18,18%)	18	
HC 1º + 2º grado	29 (28,43%)	73	p < 0,001
ACV 1º grado	1 (50%)	1	
ACV 2º grado	5 (35,71%)	9	
ACV 1º y 2º grado	6 (37,5%)	10	p < 0,001

HC: hipercolesterolemia; ACV: accidentes de enfermedad cardiovascular en < de 55 años.
Nota: la significación estadística es respecto a la comparación con el grupo sin antecedentes.

Tabla II Valores de Lp(a) en mg/dl según tipo de antecedentes

	Media	Mediana	Rango
Antecedentes negativos (n = 58)	9,3	6	1-62
Total antecedentes positivos (n = 118)	21,85	12	1-110
HC 1º grado (n = 80)	21,35	12	3-100
HC 2º grado (n = 22)	21,93	15	1-110
HC 1º + 2º grado (n = 102)	21,71	12	1-110
AC 1º grado (n = 2)	30,5		12-49
AC 2º grado (n = 14)	20,41	14	2-80
AC 1º + 2º grado (n = 16)	24	14	2-80
Antecedentes positivos:			
1º grado (n = 82)	22,17	12	1-110
2º grado (n = 36)	21	11	2-100

HC: hipercolesterolemia; AC: accidente cardiovascular en menores de 55 años.

Manheim)^{9,10}. El colesterol HDL se determinó en el sobrenadante obtenido tras la precipitación del colesterol VLDL y LDL con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio¹¹. El colesterol-VLDL se calculó con la razón triglicéridos/5 que representan aproximadamente el colesterol VLDL cuando en la muestra no hay quilomicrones. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald¹².

La Lp(a) se determinó por el método ELISA utilizando el kit comercial Macra Lp(a) (Terumo, USA)¹³.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron procesados en un ordenador Fujitsu 386 PC compatible con el programa comercial SigmaNew®. Se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar los datos no paramétricos, es decir, los valores de Lp(a), y la t de Student para hacerlo con las medias y desviaciones estándar de los demás parámetros estudiados del perfil lipídico, usándose la chi cuadrado para comparación de porcentajes.

Resultados

La edad media de los sujetos estudiados fue de 7,8 años. De ellos, 90 tenían una edad igual o inferior a 7 años y 86 eran mayores de esa edad. El 52,84% de los estudiados (93 casos) eran varones. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Lp(a) entre ambos sexos ni según fueran mayores o menores de 7 años.

Un total de 118 sujetos (el 67,04%) tenían antecedentes familiares positivos. La tabla I recoge la distribución de los casos según la presencia o no de antecedentes familiares, el tipo y el grado de éstos, y los casos con Lp(a) superior a 30 mg/dl en cada uno de ellos. Se observa que los sujetos con antecedentes positivos tenían más frecuentemente una Lp(a) superior a 30 mg/dl, tanto en quienes tenían antecedentes de primer o segundo gra-

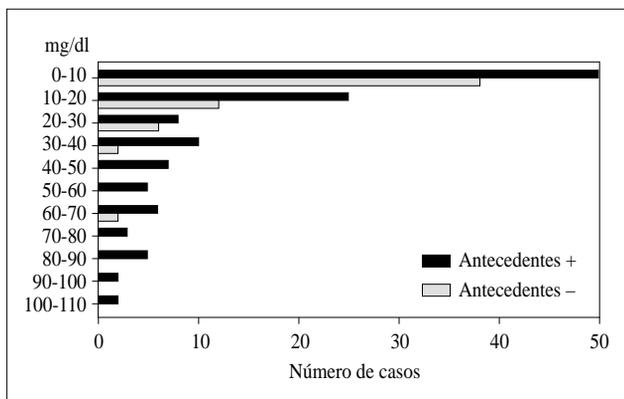


Figura 1. Distribución de los valores de Lp(a) según antecedentes familiares.

do, de ACV y de HC, todo ello respecto al grupo con antecedentes negativos. No había diferencias significativas entre los grupos HC y ACV. Sí se encontraron diferencias significativas (p < 0,01) en cuanto al mayor porcentaje de sujetos con Lp(a) mayor de 30 mg/dl en el grupo HC de primer grado respecto al de segundo grado.

Los valores de Lp(a) están recogidos en la tabla II, y fueron significativamente mayores (p = 0,003) en el grupo con antecedentes positivos respecto al que los tenía negativos. La figura 1 recoge la distribución de valores del Lp(a) de los grupos con y sin antecedentes. También se encontró diferencia significativa en los grupos HC (p = 0,0015) y ACV (p = 0,046) respecto a quienes carecían de antecedentes. Los valores de ambos grupos no presentaron diferencias significativas entre sí, no existiendo tampoco entre quienes tenían antecedentes de primer o segundo grado.

Tabla III Comparación de los demás valores del perfil lipídico según valores de Lp(a).

	<i>Lp(a) > 30 mg/dl</i> (n = 37)			<i>Lp(a) < 31 mg/dl</i> (n = 139)	
	Media	DE		Media	DE
Colesterol total	238,06	30		233,3	30
Colesterol-LDL	189,5	38	*	165,2	38
Colesterol-HDL	46,7	10	*	54,7	13
Apoproteína AI	136,4	17		137,7	25
Apoproteína B100	102,8	21		100,2	23
Triglicéridos	84,1	40		79,1	37
Cociente					
LDL/HDL	4,03	1,2	**	3,02	1

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$

La tabla III recoge la comparación de los valores de perfil lipídico entre aquellos sujetos con valores de Lp(a) superiores a 30 mg/dl, cualesquiera que fueran los antecedentes familiares y el resto. El grupo con Lp(a) > 30 mg/dl fue similar en cuanto a edad, sexo y porcentaje de púberes respecto al que tenía valores inferiores (media de edad de 7,09 y 7,21 años; porcentaje de hombres del 45,71% y 41,66%; porcentaje de púberes de 5,71 y 7,57%, respectivamente). Se observó que el grupo con Lp(a) mayor de 30 mg/dl presentó unos niveles significativamente superiores de colesterol-LDL y del cociente LDL/HDL, así como niveles significativamente inferiores de colesterol-HDL.

Se estudiaron los coeficientes de correlación entre la Lp(a) y los demás parámetros del perfil lipídico estudiado, no siendo significativos en ningún caso. Los mayores coeficientes de correlación se encontraron con el colesterol-LDL (0,173), colesterol-HDL (-0,216) y apoproteína AI (-0,134).

La tabla IV recoge los porcentajes de sujetos con niveles de colesterol mayores de 235 mg/dl^(14,15), según la presencia de Lp(a) mayor de 30 mg/dl, observándose un mayor porcentaje de los primeros entre quienes tenían niveles elevados de Lp(a), que sin embargo no tuvo significación estadística.

Discusión

La lipoproteína (a) es una lipoproteína relacionada con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se encuentra en el 80% de la población caucásica en concentraciones inferiores a 30 mg/dl, presentando una distribución no gaussiana sesgada^(1,3), con la mayoría de los casos en los niveles bajos, lo que también hemos visto en nuestro estudio.

Numerosos estudios han señalado que la presencia de concentraciones superiores a los 30 mg/dl suponen un incremento del riesgo relativo de padecer cardiopatía isquémica, incremento que puede aumentar hasta 3 ó 6 veces cuando se superan las concentraciones plasmáticas de 50 mg/dl⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El incremento de los valores de Lp(a) se ha señalado como un factor de riesgo para padecer cardiopatía coronaria inde-

Tabla IV Sujetos con colesterol total superior y/o inferior a 235 mg/dl según niveles de Lp(a)

	<i>Lp(a) < 31 mg/dl</i>	<i>Lp(a) > 30 mg/dl</i>	Total
Colesterol Total < 236 mg/dl	91	20 (18,01%)	111
Colesterol total > 235 mg/dl	48	17 (26,15%)*	65

* $p = 0,21$

pendientemente de los valores del resto del perfil lipídico^(4,5) y de la intolerancia a la glucosa⁽¹⁹⁾.

Los estudios realizados en población infantil o en adolescentes señalan la presencia de valores similares a los de los adultos, así como el incremento de valores elevados en aquellos sujetos con presencia de factores de riesgo cardiovascular en la familia^(6,7). También se ha señalado que serían los antecedentes de enfermedad coronaria, y no los de enfermedad cerebrovascular, los que estarían presentes en los niños con Lp(a) elevada, y que los antecedentes de coronariopatías en los abuelos serían los que presentarían una mejor asociación con los niveles elevados de Lp(a)⁽⁸⁾. Otros autores (estudio EARS) no han encontrado diferencias entre los niveles de Lp(a) en un estudio casos-control, en estudiantes de 18 a 26 años entre quienes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica y quienes no los tenían⁽²⁰⁾. En nuestro estudio, la diferenciación entre antecedentes cardio y cerebrovasculares no se ha realizado. Sin embargo, hemos comprobado un incremento de los valores de Lp(a) y de los casos con Lp(a) > 30 mg/dl en los niños y adolescentes con antecedentes familiares, tanto de enfermedad cardiovascular precoz como con los de hipercolesterolemia.

Los porcentajes de sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl y los valores de Lp(a) fueron en nuestro caso significativamente mayores en el grupo con antecedentes de HC respecto a los sujetos sin antecedentes, lo que ya había sido reseñado en niños con hipercolesterolemia familiar^(21,22). Tanto los porcentajes con valores elevados de Lp(a) como sus niveles fueron superiores en el grupo ACV respecto al HC (37,5% y 24 mg/dl versus 28,43% y 21,71 mg/dl, respectivamente), pero sin significación estadística, lo que posiblemente es debido al reducido tamaño del grupo ACV en nuestro estudio. En nuestro caso, aunque el porcentaje de sujetos con valores de Lp(a) > 30 mg/dl era mayor en el grupo con antecedentes de primer grado, sin embargo no encontramos diferencias significativas con el de segundo grado (31,70% versus 25%).

Hemos encontrado que los sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl tenían valores significativamente mayores de C-LDL y del cociente LDL/HDL, así como menores de C-HDL, lo que parece indicar una asociación entre los niveles de Lp(a) y de perfil lipídico considerados de riesgo, lo que no se ha referido en estudios de población general⁽⁵⁾. Sin embargo, otros estudios, tanto en niños como en población adulta, han señalado la presencia

de valores significativamente mayores de Lp(a) en sujetos con hipercolesterolemia^(23,24).

En conclusión, en nuestro estudio se confirma la asociación entre niveles elevados de Lp(a) y los antecedentes de enfermedad cardiovascular, así como la presencia de una asociación similar con los antecedentes familiares de hipercolesterolemia, siendo precisos estudios más amplios para determinar la posible diferencia entre ambos.

Bibliografía

- 1 Martínez Triguero ML, Vega García L, Mora Herranz A, Andreu Miquel L, Molina Andreu E. Lipoproteína (a). *Química Clínica* 1993;**12**:414-421.
- 2 Labeur C, De Bacquer D, De Backer G, Vincke J, Muyldermans L, Vanderkerckhove Y. Plasma lipoprotein (a) values and severity of coronary artery disease in large population of patients undergoing coronary angiography. *Clin Chem* 1992;**38**:2261-2266.
- 3 Del Río A. Lipoproteína (a). *Med Clin (Barc)* 1991;**97**:453-455.
- 4 Kostner GM, Czinner A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M. Lipoprotein (a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 1991;**66**:1054-1056.
- 5 Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction of a young age. *Clin Chem* 1990;**36**:20-23.
- 6 Vella JC, Jover E. Relation of lipoprotein (a) in 11 to 19 year-old-adolescents to parental cardiovascular heart disease. *Clin Chem* 1993;**39**:477-480.
- 7 Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, Webber LS, Berenson GS: Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. *Circulation* 1991;**84**:160-167.
- 8 Wilcken DEL, Li Wang X, Greenwood J, Lynch J. Lipoprotein (a) and A-I in children and coronary vascular events in their grandparents. *J Pediatr* 1993;**123**:519-526.
- 9 Siedel J, Schulumberger H, Klose S, Ziegenj-Horn J, Wahlefeld AW. Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol. *J Clin Chem Biochem* 1981;**19**:838-839.
- 10 Fletcher MJ. Standardization of triglyceride methodology. *Ann Clin Lab Sci* 1972;**2**:389-392.
- 11 Assman G, Schiewe H, Schnitz G, Haegle D. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid-Mg-Cl₂. *Clin Chem* 1983;**29**:2026-2030.
- 12 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of LDL-cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499-507.
- 13 Labeur C, Michiels G, Borg J, Usher D, Rosseneu M. Lipoprotein (a) quantified by an enzyme-linked immunoabsorbent assay with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1989;**35**:1380-1384.
- 14 Kwiterovitch PO Jr, Friedrickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* 1974;**53**:1237-1249.
- 15 Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. Estudio Ricardin II: Valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995;**43**:11-17.
- 16 Rosengren A, Wihelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein Lp(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990;**301**:1248-1251.
- 17 Mezdour H, Parra HJ, Aguié-Aguie G, Fruchart JC. La lipoproteína (a). Un marqueur additionnel de l'atherosclerose. *Ann Biol Clin* 1990;**48**:139-153.
- 18 Gutiérrez Fuentes JA, Gutiérrez Yago JJ, Díez Monedero E, Alvarez Berceuelo J, Zamorano Curiel P, Tejerina Abanades L. Lipoproteína (a): factor de riesgo para la aterosclerosis. *Med Clin (Barc)* 1989;**93**:565-567.
- 19 Farrer M, Game FI, Albers CJ, Neil HAW, Winocour PH, Laker MF, Adams PC, Alberti KGMM. Association between impaired glucose tolerance and circulating concentration of Lp(a) lipoprotein in relation to coronary heart disease. *Br Med J* 1993;**307**:832-836.
- 20 Shepherd J. Importance and interaction of genetic and environmental factors in development of atherosclerosis. En: Vuylsteek H, Hallen M (Eds). *Epidemiology*. IOS Press, Brusell, 1994.
- 21 Hiraga T, Okubo M, Kobayashi T, Nakanishi K, Sugimoto T, Murase T. Serum lipoprotein (a) levels differ in different phenotypes of primary hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1993;**42**:1327-1330.
- 22 Imbew AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): Structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990;**85**:1-14.
- 23 Ritter MM, Geiss HC, Ritcher WO, Schwandt P. Lipoprotein (a) concentrations and phenotypes in controls and patients with hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1994;**43**:572-578.
- 24 Boyer H, de Gennes JL, Truffert J, Chatellier G, Dairou F, Bruckert E. Lp(a) levels in different types of dyslipidemia in the French population. *Atherosclerosis* 1990;**85**:61-69.