

Lipoproteína (a) y antecedentes familiares en niños de 6 años de Rivas-Vaciamadrid

M. Sánchez Bayle*, J. Baeza Mínguez*, S. Vila Dupla*, P. Arnaiz Rodríguez*, A. Martín Batanero**, M. Fernández Calle**, E. Antón Pacheco**

Resumen. *Objetivo:* Evaluar el valor de la lipoproteína (a) [Lp(a)] en los niños como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular.

Material y Métodos: Se han estudiado 673 niños de 6 años de edad 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).

Resultados: El 7,42% tenía antecedentes positivos en los padres, el 51,8% en los abuelos y el 9,21% en padres y abuelos. Los niveles de Lp(a) fueron mayores en estos grupos respecto al que no tenía antecedentes. Asimismo, el porcentaje de sujetos con valores de Lp(a) > 30 mg/dl, fue de 15,69% en el grupo con antecedentes negativos, frente a 25,8 % y 25,69% en los grupos con antecedentes de hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular respectivamente.

Los tests de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo no demostraron capacidad de los antecedentes familiares para detectar a la mayoría de los niños con Lp(a) > 30 mg/dl.

Conclusiones: Los niveles de Lp(a) en niños son más elevados en aquéllos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia, pero estos antecedentes no parecen servir para detectar a la mayoría de los niños con Lp(a) > 30 mg/dl.

An Esp Pediatr 1999;51:4548.

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

LIPOPROTEIN (a) AND FAMILY HISTORY IN SIX-YEAR-OLD CHILDREN FROM RIVAS-VACIAMADRID

Abstract. *Objective:* The purpose of this study was to evaluate levels of lipoprotein (a) as a marker of family history of cardiovascular risk.

Patients and methods: We have studied 673 six-year old children. Lipoprotein (a) was determined and previous family history of cardiovascular risk (hypercholesterolemia and cardiovascular disease under 55 years) was collected.

Results: Of the children studied, 7.42% had positive antecedents of cardiovascular risk in the parents, 51.8% in grandparents and 9.21% in parents and grandparents. The lipoprotein (a) levels were higher in these groups than in those without any family history of cardiovascular risk. Likewise, the percentage of children with lipoprotein (a) levels higher than 30 mg/dl was 15.69% in the group without a family history of problems and 25.8% and 25.69%, in the group with

hypercholesterolemia antecedents and cardiovascular disease, respectively.

The sensitivity, specificity and positive predictive value test did not prove that a positive family history could be used to detect the majority of children with lipoprotein higher than 30 mg/dl.

Conclusions: Lipoprotein (a) levels in children are higher in those with a family history of cardiovascular disease or hypercholesterolemia, but these antecedents cannot be used as a determinant factor to detect the majority of children with lipoprotein (a) higher than 30 mg/dl.

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

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 trabajo hemos estudiado los valores de Lp(a) en los niños de 6 años de edad, y su relación con los antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, para evaluar si estos antecedentes en padres y/o abuelos eran un marcador de la presencia de Lp(a) elevada en los niños.

Material y métodos

Se han estudiado 673 niños, de 6 años de edad entre mayo de 1995 y mayo de 1997 en Rivas-Vaciamadrid. Los niños estudiados suponen el 95,46% del total de los niños de la localidad que tenían 6 años en el momento en que se realizó el estudio.

A todos ellos se les realizó una extracción de sangre tras 10 horas de ayuno, tras obtener el consentimiento informado de sus padres y tutores. La extracción de sangre fue efectuada en el Centro de Salud de Rivas-Vaciamadrid, y remitida en esa misma mañana al Hospital del Niño Jesús donde fue procesada.

También se les realizó anamnesis sobre antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, recogiendo la presencia en pa-

*Grupo de Trabajo sobre Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Hospital del Niño Jesús. Madrid. **Centro de Salud Rivas-Vaciamadrid

Trabajo realizado con la Beca FIS 95/0081

Correspondencia: M. Sánchez Bayle. Hospital del Niño Jesús.

Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid

Recibido: Septiembre 1998

Aceptado: Abril 1999

dres 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) (comprobandose la presencia de colesterol total > 240 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.

Métodos de laboratorio:

El colesterol y los triglicéridos fueron medidos mediante un método enzimático, utilizando un kit comercial (Boehringer Mannheim)^(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 magnesio⁽¹¹⁾. El colesterol VLDL se calculó con la razón triglicéridos/5 que representa aproximadamente el colesterol VLDL cuando en la muestra no hay quilomicrones. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald⁽¹²⁾.

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(R). Se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar los datos no paramétricos, es decir los valores de Lp(a); la t de Student para hacerlo con las medias y desviaciones estándar de los demás parámetros analizados del perfil lipídico, usándose la chi cuadrado para comparación de porcentajes. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.

Resultados

Del total de los estudiados 352 eran niños y 321 niñas. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de Lp(a) entre ambos sexos (19,31 mg/dl de media en los hombres versus 20,05 en las mujeres). La distribución de los valores de Lp(a) está recogida en la figura 1.

Un total de 501 sujetos (74,44%) presentaban antecedentes familiares positivos (AF+), 50 niños (7,42%) en los padres, todos ellos con hipercolesterolemia (HC). Los valores de Lp(a) fueron similares, tanto en el grupo con AF+ como en el grupo con HC respecto a quienes no tenían antecedentes.

Tenían AF+ en los abuelos 389 casos (57,8%), 211 (31,35%) tenían antecedentes de HC, 144 de enfermedad coronaria (21,39%), y 34 (5,05%) de accidente cerebrovascular agudo.

Los valores de Lp(a) eran superiores en el grupo con antecedentes en los abuelos respecto al que carecía de ellos (media de 21,23 versus 16,27 mg/dl), pero sólo se encontró significación estadística ($p = 0,024$) en el grupo que tenía AF+ en los abuelos de enfermedad coronaria (media 22,75 mg/dl).

Un 9,21% (62 niños) tenía AF+ en los abuelos y en los padres (todos ellos HC). Los valores de Lp(a) de este grupo (media 20,92 mg/dl) fueron superiores al de los que no tenían antecedentes familiares, pero sin significación estadística.

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	27 (15,69%)	145
Total antecedentes		
Positivos	107 (21,35%)	394 $p=0.08$
Total padres	9 (18%)	41
Total abuelos	82 (21,07%)	307
Total padres y abuelos	16 (25,80%)	46
HC padres	9 (18%)	41
HC abuelos	41 (20,39%)	170
HC padres y abuelos	16 (25,80%)	46
Total HC	66 (20,43%)	257
ACV abuelos	37 (25,69%)	107 $p=0.028$

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

Un total de 134 niños (19,91%) presentaron valores de Lp(a) > 30 mg/dl. La distribución de los mismos según los antecedentes familiares está recogida en la tabla I, en la que se observa que el porcentaje de sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl es mayor en el grupo con antecedentes familiares positivos que en el que carece de ellos, y dentro de los que tienen AF+, en el grupo que los tiene en padres y abuelos. Según el tipo de antecedentes, el grupo con AF+ de hipercolesterolemia en padres y abuelos, es el que tiene un mayor porcentaje de sujetos con Lp(a) elevada, junto con el de antecedentes de enfermedad cardiovascular, siendo éste el único grupo que presenta significación estadística respecto a los que carecen de antecedentes.

La tabla II recoge los tests de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de la presencia de AF+ para detectar valores de Lp(a) elevada, observándose que ninguno de ellos presenta buenos resultados y que el mejor VPP se alcanza para los que tienen AF+ en padres y abuelos y para los que tienen AF de enfermedad cardiovascular.

En la tabla III se comparan los valores del perfil lipídico en los sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl respecto a quienes tienen valores inferiores, habiéndose encontrado niveles significativamente superiores ($p < 0,05$) para el colesterol total, colesterol-LDL, apoproteína B y cociente LDL/HDL en el grupo con Lp(a) elevada.

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, presentado una distribución no gaussiana sesgada^(1,3),

Tabla II Tests de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la presencia de antecedentes familiares para la detección de niños con Lp(a) > 30 mg/dl

	Sensibilidad	Especificidad	VPP
Antecedentes familiares +	79,85	26,90	21,35
AF + padres	6,71	92,39	18
AF + abuelos	61,19	43,04	21,07
AF + padres y abuelos	11,94	91,46	25,80
AF + abuelos de HC	30,59	68,46	19,43
AF + en abuelos de ACV	27,61	80,14	25,69

VPP = valor predictivo positivo
AF = antecedentes familiares
HC = hipercolesterolemia
AC = accidente cardiovascular en menores de 55 años

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 o 6 veces cuando se superan las concentraciones plasmáticas de 50 mg/dl⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El incremento de los valores de Lp(a) se han señalado como un factor de riesgo para padecer cardiopatía coronaria independiente 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⁾, lo que también se ha visto en nuestro caso. 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 los casos con Lp(a) > 30 mg/dl en los niños con antecedentes familiares, tanto de enfermedad cardiovascular precoz, como con los de hipercolesterolemia, lo que ya se había referido en sujetos con hipercolesterolemia⁽²¹⁾, aunque en nuestro caso no se encontró significación estadística.

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

	Lp(a) > 30 mg/dl (N = 134)			Lp(a) < 31 mg/dl (N = 539)	
	Media	DE		Media	DE
Colesterol Total	174,89	28	*	169,4	26
Colesterol-LDL	109,1	20	*	102,4	21
Colesterol-HDL	55,42	12		56,45	13
Apoproteína AI	136,1	26		135,5	21
Apoproteína B100	81,9	19	*	74,6	16
Triglicéridos	55,6	17		53,5	19
Cociente LDL / HDL	2,09	0,7	*	1,90	0,6

* = $p < 0.05$

Los porcentajes de sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl fueron en nuestro caso significativamente mayores en el grupo con antecedentes de enfermedad cardiovascular respecto a los sujetos sin antecedentes, pero no en el grupo con hipercolesterolemia, lo que si ha sido reseñado en niños con hipercolesterolemia⁽²¹⁻²³⁾.

En los niños con AF + en los abuelos, los porcentajes con valores elevados de Lp(a), fueron superiores en el grupo ACV respecto al HC (25,69%, versus 20,39% respectivamente), pero sin significación estadística, lo que ya ha sido señalado anteriormente⁽²¹⁾. La edad los niños de nuestro estudio, seis años, posiblemente condiciona el que no encontrásemos antecedentes de ACV en primer grado.

Hemos encontrado que, los sujetos con Lp(a) > 30 mg/dl tenían valores significativamente mayores de CT, C-LDL, Apo B y del cociente LDL/HDL, lo que ya ha sido señalado por otros autores⁽²³⁾ y que parece indicar una asociación entre los niveles de Lp(a) y de perfil lipídico considerados de riesgo, aunque otros estudios de población general no han la han encontrado⁽⁵⁾. No obstante, se ha señalado la presencia de valores significativamente mayores de Lp(a) en sujetos con hipercolesterolemia, tanto en niños, como en adultos^(21,24,25).

Los resultados de los tests de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo encontrados en nuestro estudio señalan que los AF+ de HC y/o ACV no permiten detectar la mayoría de los niños con valores de Lp(a) elevados.

En conclusión nuestro estudio confirma la presencia de niveles de Lp(a) más elevados en aquellos niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia, pero que estos antecedentes no parecen servir para detectar a la mayoría de los niños con Lp(a) > 30 mg/dl. Asimismo, se observa una asociación entre niveles elevados de Lp(a) y los antecedentes de enfermedad cardiovascular en los abuelos, y la presencia de un perfil lipídico de mayor riesgo aterogénico en los niños con Lp(a) elevada.

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-1 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: Standarization 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, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H: Lipoprotein(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 Mezdoor H, Parra HJ, Aguié-Aguie G, Fruchart JC: La lipoproteine (a). Un marqueur additionel de l'atherosclerose. *Ann Biol Clin* 1990; **48**:139-153.
- 18 Gutiérrez Fuentes JA, Gutiérrez Yago JJ, Díez Monedero E, Alvarez Berceruelo J, Zamorano Curiel P, Tejerina Abanades L: Lipoproteína Lp(a): factor de riesgo para la aterosclerosis. *Med Clin (Barc)* 1989; **93**:565-567.
- 19 Farrer M, Game FL, 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 *Epidemiology*, H Vuylsteek, M Hallen (Eds). IOS Press, Brusell, 1994.
- 21 Sánchez Bayle M, Baeza Mínguez J, Vila Dupla S, Ruiz-Jarabo Quemada C, Asensio Antón J, Arnaiz P, Martín F: Lipoproteína(a) en niños con hipercolesterolemia, como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:53-56.
- 22 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.
- 23 Imbew AD, Durrington PN: Lipoprotein (a): Structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; **85**:1-14.
- 24 Ritter MM, Geiss HC, Richter WO, Schwandt P: Lipoprotein (a) concentrations and phenotypes in controls and patients with hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1994; **43**:572-578.
- 25 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.