

Niveles séricos de lipoproteína (a) en pacientes post infarto de miocardio

Serum lipoprotein (a) in patients post myocardial infarction

Peggy Marian Vergara, MD, Yaquelin Torres, BSc, Roberto Añez, BSc, Alexandra Toledo, BSc, Maricarmen Chacín, MD, Juan Salazar, BSc, Anilsa Amell, MgSc, Nailet Arraiz, MgSc, PhD, Marisol Carrillo, MgSc, María Montiel, MgSc, Carem Prieto, MgSc, Carlos Silva Paredes, MD, Solbelys Cruz, MgSc, Climaco Cano, PharmD, Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD

Recibido:20/08/2011

Aceptado: 20/12/2011

Resumen

La Lipoproteína (a) [Lp(a)] es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. En nuestra población se desconoce el comportamiento de esta lipoproteína en los individuos post infarto de miocardio, por lo que el objetivo del presente trabajo fue determinar las concentraciones séricas de Lp(a) en pacientes post IM. Materiales y métodos: Se realizó un estudio clínico, analítico y transversal en un total de 105 pacientes con signos y síntomas de infarto de miocardio (70 hombres y 35 mujeres) >18 años quienes acudieron a la emergencia del Hospital General del Sur a los cuales se les confirmó dicho diagnóstico mediante estudio enzimático y electrocardiográfico y 101 individuos voluntarios clínicamente sanos del personal administrativo de la Universidad del Zulia, sin cardiopatía isquémica y características para edad, sexo, raza y hábitos psicobiológicos semejantes a la muestra estudiada. A todos los individuos se les cuantificó el nivel de glucosa en ayuno, perfil lipídico y Lp(a) en suero 9 meses después del IM. Resultados: Los niveles de Lp(a) de los pacientes infartados fueron significativamente ($P < 0,001$) más elevados que los

individuos del grupo control (56,6 mg/dL vs 21,8 mg/dL). El RR en los niveles de Lp (a) ≥ 25 mg/dL se mantuvo entre 2,4 y 2,6. El OR mostró un ascenso progresivo y directamente proporcional a los niveles de Lp(a), siendo más significativo con niveles de Lp(a) a 40 mg/dL para un OR de 9,7. El índice de masa corporal, cintura cadera y circunferencia de cintura, mostraron niveles significativamente mayores ($P < 0,001$) en los masculinos postinfartados que en los femeninos y los del grupo control ($P < 0,05$). Los niveles de glicemia ($168,5 \pm 9,3$ mg/dL; $p < 0,01$), ácido úrico ($7,6 \pm 0,1$ mg/dL; $p < 0,001$), colesterol total ($267,7 \pm 6,8$ mg/dL; $p < 0,001$) y triglicéridos ($363,3 \pm 19,6$ mg/dL; $p < 0,001$) fueron significativamente más elevados que los del grupo control; ($P < 0,001$). Conclusión: En los pacientes que presentaron un evento coronario agudo tipo IM, los niveles de Lp(a) fueron significativamente superiores a los individuos sanos, confiriendo un riesgo elevado de padecer enfermedad coronaria recurrente.

Palabras Clave: Lipoproteína (a), Infarto de miocardio, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, dislipidemia.

Abstract

Lipoprotein (a) [Lp (a)] is considered an independent risk factor for cardiovascular disease. In our population Lp(a) levels behavior are unknown in patients that suffered a prior myocardial infarction. Objective: To determine serum concentrations of Lp(a) in patients post myocardial infarction. Material and Methods. We performed a clinical study, in 105 postinfarction patients (70 men and 35 women) > 18 years who attend the emergency department of Southern General

Hospital by signs and symptoms of myocardial infarction (confirmed by 12-D EKG and enzymes testing) and 101 clinically healthy human volunteers' from the administrative staff of the University of Zulia, without ischemic heart disease with similar age, sex, race and psychobiological of the study sample. Lp(a) determination was achieved using a commercial ELISA kit and fasting plasma glucose and lipid profile were determine by enzymatic-colorimetric assay. Results. The levels of Lp(a) in patients with prior IM

were significantly ($P < 0.001$) higher than the control subjects (56.6 mg/dL vs. 21.8 mg/dL). The RR level increased for a Lp (a) ≥ 25 mg/dL was maintained between 2.4 and 2.6. The OR showed a progressive and directly proportional increase with of Lp(a) levels being more significant when Lp(a) concentration was above 40 mg/dL with a OR of 9.7. Glucose levels (168.5 ± 9.3 mg/dL, $p < 0.001$) were significantly higher than the control group. Conclusion: In patients who had a prior myocardial infarction, levels of Lp (a) were significantly higher than healthy control individuals.

Keywords: Lipoprotein (a); myocardial infarction, body mass index, abdominal circumference, dyslipidemia

Introducción

Hoy en día las enfermedades cardiovasculares ocupan los primeros lugares como causa de morbi-mortalidad en la población general¹. Esto constituye un problema de salud pública, debido a su prevalencia, alta incapacidad, elevada mortalidad y alto costo económico, por lo que el conocimiento, la divulgación y el estudio de los factores de riesgo cardiovasculares se convierten en materia de gran interés científico y social². Estos factores de riesgo en su conjunto, favorecen la aparición y progresión de la aterosclerosis y con ello el compromiso circulatorio de los diferentes órganos y sistemas^{3,4,5,6}. El estudio de la Lipoproteína (a) (Lp(a) en la enfermedad atero-trombótica sigue representando un reto multidisciplinario. Se han realizado una variedad investigaciones que han permitido la cuantificación de la Lp(a) en poblaciones sanas, lo que representa una herramienta más en la evaluación integral que se le debe a nuestros pacientes, y que en la medida que se profundice en el estudio de cada uno de estos factores de riesgo, se llegará al conocimiento real de los escenarios involucrados en la aparición de las enfermedades cardiovasculares, lo cual permitirá prevenirlas, limitando los daños al individuo y el impacto negativo en su calidad de vida^{7,8}.

Inicialmente aislada por Berg⁹ del plasma humano en 1963, la lipoproteína (a) comparte características estructurales con la lipoproteína de baja densidad (LDL) en cuanto a su composición lipídica y presencia de apoproteína B-100 (apo B-100), pero la presencia de la apo (a) ligada a la apo B-100 a través de una unión covalente (puente disulfuro) hace a la Lp(a) diferente de la LDL.

Se han postulado varias hipótesis que tratan de explicar los mecanismos fisiopatológicos que hacen a la Lp(a) aterogénica y trombogénica, una de ellas es su similitud estructural con el plasminógeno, desencadena una inhibición competitiva dosis dependiente por sus activadores^{10,11,13,14} lo que hace suponer que una concentración elevada de la misma interfiere con la actividad fibrinolítica fisiológica y favorece un estado pro trombótico. Así mismo, la Lp(a) ha sido ais-

lada en el subendotelio lo que evidencia su capacidad de acumularse a nivel de la íntima, desencadenando cambios estructurales y modificaciones oxidativas y no oxidativas con los glicosaminoglicanos, proteoglicanos, colágeno y fibrina de la matriz extracelular^{14,15,16,17}. Una vez modificada, la Lp(a) puede ser fagocitada por los macrófagos los cuales se transforman en células espumosas precursores de la placa ateromatosa^{16,17,18,19}.

Numerosos estudios sustentan que la Lp (a) es una partícula sérica de especial interés vinculada al fenómeno aterogénico y a la enfermedad cardiovascular^{8,9}. Considerada frecuentemente como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta entidad, sus niveles séricos están fuertemente vinculados con factores genéticos y resultan poco influenciados por la dieta y otros factores ambientales. De igual manera los niveles elevados de Lp(a) se han asociado con enfermedad arterial coronaria e IM^{11,14,15,16,12}.

Sin embargo, en la actualidad son escasos los trabajos publicados en lo que respecta al comportamiento de la Lp(a) en pacientes que han padecido un primer evento coronario agudo, tomando en cuenta que estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir otro episodio isquémico agudo y en consecuencia debemos intensificar las medidas de prevención secundaria, ya que es importante evaluar todas aquellas condiciones que podrían desencadenar un nuevo accidente vascular, es por ende que el objetivo de este trabajo fue determinar los niveles séricos de Lp(a) en pacientes post infarto de miocardio, mayores de 18 años, ingresados en el servicio de hospitalización de Cardiología del Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe" de Maracaibo, durante el período comprendido entre Enero del año 2005 hasta Enero del año 2007.

Materiales y Métodos

Población y Muestra

Se realizó un estudio clínico, analítico y transversal, para el cual se seleccionaron 105 individuos de ambos sexos, mayores de 18 años, y con diagnóstico de infarto de miocardio (IM), evidenciado por síntomas clínicos, tales como, dolor opresivo precordial de fuerte intensidad de más de 30 minutos de duración, cambios electrocardiográficos con la presencia de onda Q y alteraciones enzimáticas (troponina t y CK-MB positiva), ingresados en el servicio de Cardiología del Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe" en el período comprendido entre Enero del año 2005 hasta Enero del año 2007. Por otro lado, el grupo control fue seleccionado entre individuos voluntarios que conforman el personal administrativo de la Universidad del Zulia, clínicamente sanos, sin cardiopatía isquémica y con características de edad, raza, sexo, hábitos y antecedentes patológicos semejantes a la muestra estudiada.

Recolección de Datos

Se utilizó un ficha de recolección de datos el cual ostentaba de datos de identificación, antecedentes personales,

antecedentes familiares, hábitos psicobiológicos, motivo de consulta, presión arterial, frecuencia cardiaca, peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, parámetros de laboratorio (hematología completa, glicemia en ayunas, perfil lipídico, ácido úrico, urea, creatinina), enzimas cardíacas (CK-MB, troponina t), electrocardiograma (EKG), tratamiento de base y tratamiento recibido (al momento de la admisión en el servicio de emergencia). Una vez transcurrido nueve meses del evento agudo (infarto de miocardio), fueron contactados nuevamente vía telefónica y citados a la consulta donde se les tomó una muestra de sangre para la cuantificación de Lp(a) sérica, quedando excluidos aquellos pacientes sometidos a actos quirúrgicos recientes o con procesos infecciosos o inflamatorios agudos conocidos, embarazadas, o nuevo infarto de miocardio, ya que estas condiciones en varias publicaciones han determinado un cambio en la concentración de Lp(a), debido a que se considera un reactante de fase aguda^{12,14}.

Evaluación clínica:

Presión arterial (PA) y Diagnóstico electrocardiográfico: Para la evaluación de la PA, se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio marca Wellch Allyn Tycos, CE0050. Se cuantificó la PA en ambos brazos y en posición decúbito dorsal y sentado, considerándose como presión arterial sistólica aquella en la cual aparecieron claramente los sonidos de Korotkoff (fase I) y presión arterial diastólica la cifra en la cual desaparecieron (fase IV). Se clasificó la hipertensión arterial según el JNC-VII²⁰ Posteriormente se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los sujetos con sintomatología de síndrome coronario agudo en el área de emergencia, quedando seleccionados aquellos que presentaron alteraciones en el segmento ST y onda Q. El diagnóstico electrocardiográfico se realizó según los hallazgos de lesión y necrosis en las diferentes derivaciones²¹.

Antropometría:

Todos los pacientes fueron pesados con una báscula (Tanita WP-100 P MA, Tokio Japan) y tallados con una cinta métrica de pared graduada en cm. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre la talla (expresada en metros) elevada al cuadrado. La interpretación de las gradaciones de IMC se realizó según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²². Se midió el perímetro de la cintura con una cinta métrica que se colocó en el punto medio entre el reborde de la última costilla y la cresta ilíaca anterosuperior^{22,23}. Se calculó índice Cintura-Cadera dividiendo perímetro de cintura en cm entre el perímetro de cadera en cm, esta última medida a la altura de la cresta ilíaca, considerando como elevados valores $\geq 0,8$ y $0,9$ en mujeres y hombres respectivamente.

Análisis de laboratorio

Previo a un ayuno de 8 a 12 horas, se procedió a tomar una muestra sanguínea venosa en el segundo día de evolución intrahospitalaria, la cual fue procesada en el laboratorio de planta del Hospital General del Sur, en el cual

se cuantificaron la concentración de hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas y fibrinógeno, en un equipo automatizado Advia (Bayer Dusseldorf, Germany), se determinaron los valores de glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, perfil lipídico, por el método colorimétrico -enzimático (Biosystem, USA) y las enzimas cardioespecíficas (CKMB y Troponina T) con un equipo automatizado (Olympus, Albany, USA). Así mismo, se cuantificó la concentración de Lp(a) sérica nueve meses después del IM, mediante un kit comercial basado en el método ELISA de doble anticuerpo monoclonal contra Apo-B100 y contra Apo(a) suministrados gentilmente por el Instituto de angiología y medicina vascular de la Habana, Cuba (Heber Biotech BioSCREEN Lp(a), La Habana, Cuba)²⁴.

Análisis Estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizó un computador Pentium IV cargado con el programa SPSS, versión 12.0. Los estadísticos descriptivos se resumen en tablas y gráficos. Para analizar la normalidad de los datos se utilizó la prueba de Kolmogorov – Smirnov. Las variables cuantitativas de razón y con distribución normal se expresaron como media aritmética \pm error estándar (E.E) y como medianas aquellas variables que resultaron con distribución no normal. Para realizar comparaciones entre medias aritméticas se utilizaron las pruebas "t de student" y ANOVA de un factor con test post hoc de Tukey, cuando la distribución de las variables fue normal y la U de mann-Whitney cuando la variable cuantitativa mostró una distribución no normal. La prueba del χ^2 (Chi cuadrado) de Pearson para estudiar la asociación entre variables cualitativas. El estudio de asociación entre nivel de Lp(a) para un punto de corte determinado y la presencia o no de IM se realizó mediante tablas de contingencia calculando el Odds ratio y riesgo relativo de sufrir IM para las diferentes concentraciones de Lp(a). Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de los sujetos estudiados

La muestra estudiada de los individuos Post-IM estuvo constituida por 105 individuos de los cuales 67% fueron del género masculino y 33% del género femenino. El promedio de edad para ambos sexos fue de $60 \pm 11,2$ años, siendo en los hombres de $59,2 \pm 11,2$ años y para las mujeres de $62,5 \pm 11,2$ años respectivamente. Al distribuir la muestra según edades, el 47% de los individuos se encontraban ubicados en los grupos de 40 ± 59 años y el 45% representó a los grupos etarios de 60 ± 79 años. Todos los individuos fueron desde el punto de vista fenotípico de raza mezclada. (Ver tabla 1)

Por otro lado, el grupo control estuvo conformado por un total de 101 individuos, 65 hombres y 36 mujeres clínicamente sanos con un promedio de edad de $56 \pm 11,2$

años, (sexo masculino: 53,0 ± 12,6 años; sexo femenino: 55,1 ± 10,3 años, p NS). La mayoría de las personas estaban ubicadas en el grupo etario de 40-59 años (54,5%) y de 60-79 años (29,7%).

Diagnóstico de Infarto de Miocardio y tipo de IM según su localización

Las enzimas cardio-específicas se mostraron elevadas para el momento del episodio agudo en todos los individuos seleccionados, lo que junto a los criterios clínicos y electrocardiográficos confirmó el diagnóstico de IM en todos los individuos. No se encontraron diferencias en cuanto al sexo, edad y tipo de infarto. En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos en la fase aguda del IM, el 37.1% fue positivo para IM de cara inferior, seguido del infarto lateral en el 19.0% de los casos, 16.2% para el IM antero-septal, el IM anterior extenso resultó con el 12.4%, 8,6% para el infarto septal y el IM anterolateral con el 6.7%.

Comportamiento de las variables de laboratorio

La media aritmética de la glicemia para el grupo de pacientes post-IM fue de 168,5 ± 9,3 mg/dL, colesterol total de 267,7±6,8 mg/dL, LDL-c 155,5±4,8 mg/dL, HDL-c 40,2±1,3 mg/dL, y triglicéridos 363,3±19,6 mg/dL, sin diferencias estadísticamente significativas al comparar dichas variables según sexo.

La concentración de Lp(a) en los sujetos post infartados para todas las edades y ambos sexos se encontró con un valor mínimo de 1,5 mg/dL y un valor máximo de 114,9 mg/dL, con una mediana de 58,7 mg/dL. La concentración de Lp(a) para los percentiles 10, 50 y 90 fue de 15,5 mg/dL, 58,7 mg/dL y 98,2 mg/dL respectivamente. La mediana para el sexo masculino fue de 57,8 mg/dL y femenino fue de 59,6 mg/dL. Al comparar ambos sexos no hubo diferencias significativas. Así mismo, no se observó diferencias significativas en los niveles séricos de Lp(a) al comparar el tipo y extensión del infarto. El valor mínimo de Lp(a) del grupo control para todas las edades y ambos sexos fue de 0,1 mg/dL y un valor máximo de 99 mg/dL, con una mediana de 14,6 mg/dL. La concentración de Lp (a) para los percentiles 10, 50 y 90 fueron de 2,04 mg/dL, 14,6 mg/dL y 54,2 mg/dL respectivamente.

Los niveles plasmáticos de Lp(a) en los individuos post infartados fueron significativamente mayores (p< 0,001) a los encontrados en el grupo control (56,6 mg/dL vs 21,8 mg/dL) (Ver figura 1), y al comparar según grupos etarios, los niveles de Lp(a) de los sujetos post IM evidenciaron niveles significativamente más elevados que el grupo control (p<0,05). Las características clínicas y de laboratorio en individuos post infartados y sin infarto de miocardio pueden apreciarse en la tabla 2.

Estimación del riesgo atribuible a la Lp(a) en individuos infartados.

Se cálculo riesgo relativo (RR) y Odds ratio (OR) para diferentes puntos de corte de Lp(a), apreciándose que con niveles de Lp(a) desde 25 hasta 50 mg/dL, el RR se mantuvo

entre 2,4 y 2,6. El Odds ratio mostró discretas variaciones con un ascenso progresivo y directamente proporcional a los niveles de Lp(a), acentuándose aún más con niveles de Lp(a) ≥ a 40 mg/dL (OR de 9,7) lo que indica que las personas con una concentración de Lp(a) superior a este punto de corte tienen 9,7 veces mas riesgo de sufrir un evento coronario en comparación a aquellos con niveles de Lp(a) menor a ese valor. (Ver Tabla 3)

Tabla 1. Características Generales de los individuos Post- Infarto de Miocardio ingresados en el servicio de hospitalización de Cardiología del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe” del Municipio Maracaibo – Estado Zulia

Características de estudio de la Población	Total (n=105)	Sexo	Sexo		
Características de estudio de la Población	Total (n=105)	Femenino (n=35)	Masculino (n=70)	p	X ²
Hábitos:					
Sedentarismo (%)	81,9	77,1	84,3	NS	0,80
Tabáquico (%)	78,1	71,4	81,4	NS	1,36
Alcohólico (%)	50,0	14,3	67,1	<0,001	24,6
Antropometría*:					
Peso (kg)	81,1±1,4	74,1±2,3	84,7±1,6	<0,001	
Talla (metros)	1,67±0,0	1,66±0,0	1,68±0,0	NS	
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	29,7±0,5	27,3±1,0	30,9±0,6	<0,001	
Circunferencia de cintura (cms)	97,4±1,7	89,4±2,9	101,4±1,9	<0,001	
Índice de cintura cadera (cm)	0,9±0,0	0,9±0,0	1,0±0,0	<0,001	
Presión arterial*:					
Sistólica (mm Hg)	145,1±2,3	140,6±4,3	147,4±2,7	NS	
Diastólica (mm Hg)	92,7±1,6	88,7±2,8	94,7±1,8	NS	
Frecuencia cardiaca* (latidos/min)	88,7±2,0	83,9±3,8	91,0±2,3	NS	

Tabla 2. Estimación del riesgo de sufrir un infarto según diferentes puntos de corte de Lp(a) en individuos Post- Infarto de Miocardio ingresados en el servicio de hospitalización de Cardiología del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe” del Municipio Maracaibo – Estado Zulia

Nivel de Lp(a) mg/dl (Md)	RR	OR	IC 95%	p	X ²
25	2,6	6,4	3,4-11,9	0,000	37,9
30	2,6	7,5	4-13,9	0,000	44,7
35	2,6	8,09	4,3-15,1	0,000	47,02
40	2,6	9,7	5-19	0,000	51
45	2,5	8,9	4,5-17,5	0,000	46,3
50	2,4	9,5	4,6-19,4	0,000	44

Tabla 3. Comparación de las Características clínicas y de laboratorio en individuos post infartados y sin infarto de miocardio

Características*	Post infartados (n=105)	Sin infarto (n=101)	p
Clínicas:			
Antropométricas			
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,7±0,5	27,8±0,7	<0,05
Circunferencia de cintura (cms)	97,4±1,7	91,7±3,4	NS
Presión arterial			
Presión arterial sistólica (mmHg)	145,1±2,3	136,8±1,9	<0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	92,7±1,7	82,8±1,1	<0,001
De laboratorio:			
Hematológicas:			
Hemoglobina (gr%)	11,9±0,2	12,3±0,5	NS
Hematocrito (%)	36,5±0,4	42,0±1,3	<0,001
Cuenta blanca (mm ³)	11.648±0,5	5.900,0±0,6	<0,01
Plaquetas (mm ³)	282.838±9,9	308.000,0±28,5	NS
Bioquímicas			
Glicemia (mg/dL)	168,5±9,3	129±10,9	<0,01
Ácido Úrico (mg/dL)	7,6±0,1	5,0±0,6	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,2±0,1	1,1±0,1	NS
Colesterol Total (mg/dL)	267,7±6,8	205,4±8,6	<0,001
LDL-c (mg/dL)	155,5±4,8	129,2±5,9	<0,001
HDL-c (mg/dL)	40,2±1,3	41,2±2,2	NS
Triacilgliceridos (mg/dL)	363,3±19,6	170,8±24,9	<0,001

Discusión

La mayoría de los estudios epidemiológicos y clínicos han dado por sentado el papel de la Lipoproteína (a) como factor de riesgo independiente en la aparición de enfermedad aterosclerótica. Hasta la fecha, la mayoría de los autores concuerdan en que la concentración de esta lipoproteína permanece estable a lo largo de su vida, pero como todo marcador inflamatorio su concentración puede elevarse diferentes situaciones, tales como, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, bypass arterial coronario, enfermedades autoinmunes, traumatismos severos, enfermedades infecciosas, entre otras, por lo tanto no se recomienda hacer su medición hasta al menos un mes de haber ocurrido un evento clínico agudo^{22,24,25,26}. Dado estas consideraciones, es lógico razonar que una vez pasada esta fase los niveles séricos deberían retornar a su rango normal, sin embargo, no hay nada concluyente al respecto ya que son muy escasos los trabajos publicados sobre el comportamiento de la Lp(a) en pacientes que ya han padecido un primer evento coronario agudo. En algunos estudios se ha descrito que los pacientes permanecieron con niveles de Lp(a) elevados después de tres a nueve meses de un infarto del miocar-

dio^{24,27}, mientras que un estudio realizado por Moliterno y cols., en el que se cuantificó la concentración de Lp(a) en pacientes seguidos hasta 44 meses posterior al IM, evidenciándose la persistencia de niveles de Lp(a) elevados. Estos autores clasificaron por angiografía a los pacientes participantes en el estudio: el grupo 1, que incluyó a pacientes post infartados con regresión espontánea de la oclusión arterial y el grupo 2 que incluyó sujetos post infartados, con oclusión coronaria persistente, siendo el único factor diferencial entre ambos grupos la presencia de niveles séricos elevados de Lp(a)²⁸. Resultados similares se obtuvieron en una investigación realizada por Lionel Brazier y col, (1999)²⁶, en la cual se encontraron niveles elevados de Lp(a) en pacientes masculinos entre 25 - 64 años con una evolución de tres a seis meses posterior a un infarto de miocardio. Esto se corresponde con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el cual se encontraron niveles de Lp(a) elevados en el grupo de pacientes con una evolución post infarto de más de tres meses. Un estudio prospectivo podría entonces dilucidar si dicha elevación se corresponde al efecto de haber padecido un evento coronario agudo o a un nivel basal elevado de Lp(a) en estos individuos.

Se admite que las concentraciones séricas de Lp(a) son poco influenciadas por el sexo, así lo reflejan algunos trabajos como el de Bermúdez y cols., donde la población afro-descendiente del Sur del Lago de Maracaibo no mostró diferencias estadísticamente significativas según sexo, a excepción de la población de Santa María en el cual se encontró diferencias significativas²⁹. Resultados similares son reportados en el trabajo realizado por Enner y col., en el cual las concentraciones plasmáticas de Lp(a) no son influenciadas por la edad ni el sexo, con excepción de la mujer post menopáusica, cuyos niveles de Lp(a) son más elevados en comparación con las mujeres premenopáusicas^{30,31}. Cabe destacar que al igual que en nuestro estudio no hubo diferencias significativas al realizar comparaciones entre sexos.

La predicción del riesgo cardiovascular asociado con la Lp(a) se realiza actualmente sobre la base de su concentración plasmática y se considera, a la luz de la mayoría de los estudios epidemiológicos que valores por encima de los 30 mg/dL confieren un riesgo 2,5 veces mayor de sufrir cardiopatía isquémico-metabólica²². Danesh y cols, realizaron un meta análisis de 27 estudios prospectivos de Lp(a) y enfermedad isquémica coronaria, concluyendo que independientemente del lugar geográfico del estudio, edad promedio de los individuos, tiempo de duración del estudio, métodos de ensayo y grado de ajuste de las variables de confusión, el riesgo relativo es de 1.7 (IC 95% de 1.4-1.9, p<0.00001) para 18 estudios en población general que incluyeron un total de 4.044 casos, y un riesgo relativo de 1.3 (IC 95 de 1.1-1.6, p<0.001) para 9 estudios que incluyeron un total de 1.392 individuos con antecedentes de enfermedad coronaria³²; Ariyo Abraham y cols., encontraron que los pacientes con niveles de Lp(a) en los quintiles superiores tenían tres veces más riesgo de sufrir una enfermedad cerebrovascular isquémica en com-

paración con aquellos con niveles de Lp(a) en los quintiles inferiores, con un riesgo relativo de 3.0 (IC 95% de 2.8-3.4, $p < 0.001$). Igualmente estos autores encontraron un incremento de tres veces el riesgo de muerte asociado a eventos vasculares, con un riesgo relativo de 2.54 (IC 95%, de 2.1-3.5, $p < 0.001$), concluyendo que en adultos mayores en los Estados Unidos un nivel elevado de Lp(a) es un predictor de riesgo independiente para enfermedad cerebrovascular isquémica y muerte por alguna causa vascular, dicha asociación se apreció en hombres pero no en mujeres⁵⁸. Todos estos hallazgos fueron similares a los encontrados en este estudio en el cual ya con niveles de Lp(a) ≥ 25 mg/dL el RR se mantuvo entre 2,4 y 2,6 y el OR mostró un ascenso progresivo y directamente proporcional a los niveles de Lp(a), reflejando que con valores de Lp(a) ≥ 40 mg/dL el riesgo de sufrir un evento coronario incrementaba en 9,7 veces³³.

Cifras de presión arterial elevadas en un paciente con un evento cardiovascular, se asocian con un incremento significativo del riesgo de reinfarto y muerte^{58,59,60}. El estudio HOT demostró que el descenso de la presión arterial diastólica por debajo de 80 mmHg no incrementaba el riesgo de eventos coronarios, en contra de lo que se había sugerido en algunos estudios, y se asocia con descenso del riesgo cardiovascular especialmente en sujetos de alto riesgo como son los diabéticos y pacientes con cardiopatía coronaria previa^{34,35,36}. MacMahon y cols., encontraron que una reducción de 5-6 mmHg de presión arterial diastólica se asoció con un descenso del 38% de Ictus y del 16 % de cardiopatía isquémica^{37,38}. Considerando la implicación de la HTA, en los sujetos estudiados ya que estos cursaron con HTA estadio I.

Estudios tanto en prevención primaria como secundaria (4S, CARE, LIPID), han demostrado que una adecuada reducción de las cifras de colesterol conlleva una reducción significativa de la morbi-mortalidad coronaria^{39,40,41}, aun no existen resultados consistentes en que algún tipo de droga hipolipemiente sea capaz de reducir de forma significativa la concentración plasmática de Lp(a), por lo que el estricto control de el resto de los factores de riesgo coronario modificables cobran particular interés en individuos con Hiperlipoproteinemia (a)^{32,42}. En este sentido es importante destacar que en nuestro estudio se encontraron niveles elevados de colesterol total, C-LDL y triglicéridos, así como también niveles elevados de glicemia, que reflejan que estos individuos se encuentran en un muy alto riesgo de reinfarto y muerte súbita, poniendo de manifiesto un apego insuficiente a las pautas dictadas por el ATP III en pacientes con un primer evento coronario agudo^{43,44}.

Conclusiones

Los niveles de Lp(a) en sujetos post infarto de miocardio fueron significativamente superiores a los encontrados en los individuos del grupo control, confiriendo un riesgo elevado de padecer enfermedad coronaria en la medida que la concentración plasmática de esta molécula aumenta, independiente de otras variables como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, Diabetes Mellitus, tabaquismo. La determinación de la concentración de Lp(a) constituye otra herramienta útil en la evaluación del riesgo cardiovascular, aunque por los momentos se mantiene como un factor de riesgo no modificable.

Referencias

1. Anuario de Estadísticas de Salud. Venezuela. 2001. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Dirección Regional de Salud del Estado Zulia.
2. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Sistema Regional de Salud del Estado Zulia. 2002. Anuario de Estadísticas de Salud del Estado Zulia.
3. Scanu AM; Ofaffinger D; Lee JC; Hinman J. 1994. "A single point mutation in human apo (a) kringle 4-37 associated with lysine binding defect in Lp(a)". *Biochim Biophys Acta*;1227: 41-45.
4. Scanu AM; Edelstein C. 1995. "Kringel-dependent structural and functional polymorphism of apolipoprotein(a)". *Biochim Biophys Acta*; 1256:1-12.
5. Valentine R; Graybum P; Vega G; Grundy S. 1994. "Lp(a) lipoprotein is an independent discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white men". *Arch. Intern. Med.*;154:801-806.
6. Hoff HF; Beck G.; Skibinski C.; Jurgens G; O'Neil J; Lytle B. 1988. "Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients". *Circulation*;77:1238-1244.
7. Enríquez L, Matas P. 2001 Lipoproteína (a): Fisiología y Consideraciones Clínicas y Terapéuticas. *Med Clin Ther*;116:746-749.
8. Nasiff A, Anglés E. 1997. Lipoproteína (A): Trombogénesis y Aterogénesis. *Rev Cubana de Hematología Inmunología Hemoterapia*;13:6-18.
9. Berg K. 1994. Lp(a) lipoprotein: An overview. *Chemist and Physics of lipids*; 67:9-16.
10. Berg K. 1993. Genetics and Clinical Importance of Lp(a) Lipoprotein. *Atherosclerosis reviews*; 23:63-74.
11. Ritter M, Geiss H, Richter W, Schwandt P. 1994. Lipoproteins and the risk of myocardial infarction [letter]. *J Am Med. Asso*;271:1077.
12. Bowden J, Prichard P, Hill J, Frohlich J. 1994. Lp(a) Concentration and Apo (a) Isoform Size relation to the Presence of Coronary Artery disease in familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and Thrombosis*;14(10): 1561-1568.
13. Scanu A, Edelstein C. 1995. Kringel-dependent structural and functional polymorphism of apolipoprotein(a). *Biochim Biophys Acta*;1256:128-132.
14. Klezovitch O, Edelstein C, Scanu A. 1996. Evidence that the fibrinogen binding domain of apo(a) is outside the lysine binding site (LBS) of kringle IV-10 a study involving naturally occurring lysine binding defective lipoprotein(a) phenotypes. *J Clin Invest*;98:185-191.
15. Mooser V, Seabra M, Abedin M, Landschultz K, Marcovina S, Hobbs H. 1996. Apolipoprotein(a) kringle 4-containing fragments in human urine: relationship to plasma levels of lipoprotein(a). *J Clin Invest*;97:858-864.

16. Hopkins P, Hunt S, Scheiner P, Eckfeldt J, Borecki I, Ellison C, Williams R, Siegmund K. 1998. Lipoprotein (a) interactions with lipid and non-lipid risk factors in patients with early onset coronary artery disease results from the NHLBI family hear study. *Atherosclerosis*;14:333–345.
17. Scanu A, Fless G. 1990. Lipoprotein(a) heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest*; 85:1709–15.
18. Graninger D, Kirschenlohr H. 1993. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by Lp (a). *Science*;260:1655–58.
19. Gomez L., Bermudez F., Bermudez V., Lipoproteína (a): “De un nuevo antígeno a un nuevo factor de riesgo cardiovascular” *Revista Latinoamericana de Hipertension Vol.2 N° 6,2007*.
20. Aram V. Chobaman, MD; George L. Bakris, MD; Henry R. Black, MD. 2003 The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*; 289; 19: 2560–2572.
21. Breijo Márquez. MD. Internal Medicine Professor. Department’s manager. (Clinical and experimental cardiology). Hospital of Boston. Massachusetts. USA. Diagnóstico topográfico del infarto de miocardio. Breijom.blogspot.com/200/09/iaqm.html.
22. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. WHO technical report series 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization:2000.
23. Alberti FGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. 1998. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus its complications. *Diabetes Med*;15:539–553.
24. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). 2001. *JAMA*;285: 2486–97.
25. Rackle, Charles. 2004. “New clinical markers predictive of cardiovascular disease”. *Cardiology in review*;12:151–157.
26. Guerra, Martha; Rivera, Catherine; Quintero, Sofía. 2002. “Niveles de Lp(a) y perfil lipídico en un grupo de individuos sanos de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*; 27:151–157.
27. Havel RJ; Kane JP. 1989. “Structure and metabolism of plasma lipoprotein”. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 129.
28. DJ Moliterno, RA Lange, RS Meidell. 1993. Relations of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulations*;88:935–940.
29. Bermúdez, Valmore; Aparicio, Daniel; Rojas, Edward; Gotera, Daniela; colaboradores. Niveles inusualmente elevados de Lipoproteína(a) en poblaciones Afro-Americanas del sur del Lago de Maracaibo. 2008. vol. 3, núm. 6.
30. Berg FM. 1993. Health Risks of Obesity Special Report. Hettinger, ND, Obesity & Health.
31. Bostom A G; Cupples LA; Jennir JL. 1996. “Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. An prospective study”. *JAMA*;276:544–548.
32. Kostner G, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Quinci G. 1981. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*; 38:51–61
33. Ariyo, Abraham A; Thach, Chau; Tracy, Russell. 2003. “Lp(a), Vascular disease and mortality in the elderly.” *N Engl J Med*;349:2108–2115.
34. Hanson L; Zanchetti A; Carruthers SG; Dahlof B; Elmfeldt D; Julius S; y col. 1998. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet*;351:1755–62.
35. Manson JE, Colditz G, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. 1990. A Prospective study of obesity and risk coronary heart disease en women. *N Engl J Med*;322:882–889.
36. Bouchard C, Bray GA, Hubbard VS. 1990. Basic and clinical aspects of regional fat distribution. *Am J Clin Nutr*;52:946–950
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Secondary Prevention of Coronary Heart Disease following Myocardial Infarction January 2000 (SIGN publication n° 41). www.fucalec.org/word/prevención%20secundaria.doc.
38. Collins R, Peto R, MacMahon S. 1990. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trails. *Lancet* ;335:827–38.
39. Velasco JA, Cosin J, López Sendón JL, de Teresa E. 1997. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. *Estudio PREVESE. Rev Esp Cardiol*; 50:406–410.
40. Summary of the Second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on Detection, Evaluation, and treatment of high Blood Cholesterol in Adults. 1993. *JAMA* ;269: 3015–3023.
41. Assmann G; Shulte H; Von Eckardsrtein. 1996. “Hipertrigliceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle aged men”. *Am. J Cardiol*, 77, 1179-1184 Wei M, Gaskill S, Haffner S, Stern M. Effects of Diabetes and level of glucemia on all-cause and cardiovascular mortality (The San Antonio Heart Study). *Diabetes Care* 1998; 1167–75.
42. Yudkin JS, Blauth C, Drury P. 1996. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: an evidence base. *Diabet Med*; 13: 101–21.
43. Rayo I, Marín Huerta M. 1988. Vino y corazón. *Rev Esp Cardiol*; 51: 435–449.
44. Friedman LA, Kimball AW. 1986. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *An H Eoudenuik*. 1981. *Lancet*;124:481–489.
45. Klein R. Hyperglucemia and macrovascular and microvascular disease in diabetes. 1995. *Diabetes Care*;18:258–268.