



**Centro de investigación y Alimentación y
Desarrollo A.C.**

**LIPOPROTEÍNA LP (A) SÉRICA COMO FACTOR DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN NIÑOS SONORENSES CON DISTINTA
COMPOSICIÓN CORPORAL**

Por:

Alejandro León Sánchez

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

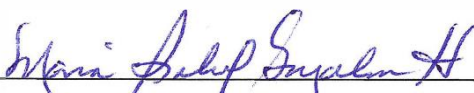
MAESTRO EN CIENCIAS

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de tesis de Alejandro León Sánchez la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestro de Ciencias.



Dra. Martha Nydia Ballesteros Vázquez
Directora de Tesis



M. en C. María Isabel Grijalva Haro
Integrante del comité de tesis



M. en C. Alma Elizabeth Robles Sardín
Integrante del comité de tesis



Dra. Graciela Caire Juvera
Integrante del comité de tesis


DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis "Lipoproteína LP (A) Sérica como Factor de Riesgo Cardiovascular en Niños Sonorenses con Distinta Composición Corporal" es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor Alejandro León Sánchez, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del director(a) de tesis.



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.**
Coordinación de Programas Académicos



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT) por el apoyo brindado durante el posgrado.

Al Centro de Investigación de Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD AC) por darme la oportunidad y apoyo para continuar y extender mi formación profesional.

A mi directora tesis Dra. Martha Nydia Ballesteros, por haber contribuido en crecer mi conocimiento y análisis sobre el tema. Además, por todo el apoyo brindado desde el comienzo de mi posgrado.

A mi comité de tesis integrado por: Dra. Graciela Caire Juvera, M. en C. María Isabel Grijalva Haro, M. en C. Alma Elizabeth Robles Sardín, por todo el apoyo y sugerencias brindadas para poder mejorar mi trabajo y por estar hasta el final conmigo.

A la QB Elizabeth Artalejo por su gran ayuda en el análisis de laboratorio, por siempre ofrecer su apoyo y estar dispuesta para mi trabajo.

A mis maestros de posgrado los cuales me prestaron su tiempo y paciencia para enseñarme diversas materias.

A mis amigas y compañeras Arely, Paulina y Dina por motivarme, guiarme y ayudarme a terminar este proceso de posgrado.

A mis padres Marco León y mi madre Lorena Sánchez por brindarme apoyo moral, económico durante este largo proceso de posgrado.

DEDICATORIA

A Dios por abrirme las puertas y poner los medios para ingresar y terminar este posgrado.
A mis padres porque toda mi vida me brindaron un apoyo incondicional, por motivarme a terminar cada proceso y por todos los sacrificios que hicieron para que llegara hasta aquí. Muchas Gracias.

CONTENIDO

APROBACIÓN	2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	5
CONTENIDO	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE CUADROS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES	14
2.1. Lp (a) Estructura.....	14
2.1.1. Síntesis y Depuración de la Lipoproteína Lp (a).....	15
2.1.2. Papel Fisiológico de la Lipoproteína Lp (a) y Patogenicidad Aterosclerótica.....	16
2.4. Asociación de Lp(a) con Enfermedades Cardiovasculares.....	18
2.5. Niveles Plasmáticos de Lp (a).....	20
2.6. Estudios de Lp (a) en Población Pediátrica.....	21
2.7 Situación Regional en Niños.....	23
3. HIPÓTESIS	25
4. OBJETIVO	26
4.1. Objetivo General.....	26
4.1. Objetivos Particulares.....	26
5. SUJETOS Y MÉTODOS	27
5.1. Métodos del Estudio.....	27
5.2. Descripción del Estudio Base.....	27
5.2.1. Diseño del Estudio Base.....	27
5.2.2. Tamaño de Muestra y Reclutamiento de los Sujetos del Estudio Base.....	27
5.2.3. Criterios de Inclusión y Exclusión del Estudio Base.....	28
5.2.4. Evaluaciones Realizadas en el Estudio Base.....	28
5.3. Diseño del Estudio Actual.....	29
5.3.1. Participantes.....	30
5.3.2. Criterios de Inclusión.....	30
5.3.3. Criterios de Exclusión.....	30
5.4. Evaluaciones Realizadas.....	30
5.4.1. Cuestionario sobre Antecedentes Familiares.....	31
5.4.2. Antropometría y Composición Corporal.....	31

CONTENIDO (continuación)

5.4.2.1. Peso Corporal.....	32
5.4.2.2. Talla.....	32
5.4.2.3. IMC.....	32
5.4.2.4. Circunferencia de Cintura.....	32
5.4.2.5. Porcentaje de Grasa Corporal.....	32
5.5. Evaluación Clínica.....	33
5.6. Evaluación Bioquímica.....	33
5.6.1. Glucosa.....	34
5.6.2. Insulina.....	34
5.6.3. Perfil de Lípidos.....	34
5.6.4. Determinación de Lp (a).....	35
5.7. Análisis Estadístico.....	35
6. RESULTADOS.....	37
6.1. Características Físicas, Antropométricas y de Composición Corporal.....	37
6.2. Evaluación Bioquímica del Perfil Metabólico por Sexo.....	40
6.3. Antecedentes Familiares y Concentración de Lp (a).....	40
6.4. Análisis de Indicadores Bioquímicos en Función del Tamaño Corporal y Composición Corporal.....	42
7. DISCUSIÓN.....	45
7.1. Evaluación General de la Población Infantil Estudiada.....	45
7.2. Perfil Metabólico.....	46
7.3. Composición Corporal.....	47
7.4. Lipoproteína Lp (a).....	47
7.5. Concentración Sérica de Lp (a) y Antecedentes Familiares.....	50
8. CONCLUSIÓN.....	51
9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	52
10. REFERENCIAS.....	53
11. ANEXOS.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figuras	Página
1. Proporción niños y niñas con sobrepeso y obesidad de acuerdo a Z-IMC (Onis <i>et al.</i> , 2007)	38
2. Clasificación de la población de estudio de acuerdo con el porcentaje de grasa corporal (Freedman <i>et al.</i> , 2009).....	39

LISTA DE CUADROS

Cuadros	Página
1. Características físicas, antropométricas, clínica y de composición corporal de la población de estudio según el sexo.....	38
2. Clasificación de acuerdo a Z-IMC por sexo.....	39
3. Clasificación de la población de estudio de acuerdo con el porcentaje de grasa Corporal (Freedman <i>et al.</i> , 2009).....	40
4. Perfil Metabólico de la población de acuerdo al sexo.....	41
5. Número de niños con antecedentes familiares.....	42
6. Análisis de la correlación entre la concentración de las lipoproteínas Lp (a) y Antecedentes familiares de ECV.....	42
7. Cambios en indicadores bioquímicos en riesgo cardiovascular en función del tamaño corporal (z-IMC/E).....	43
8. Cambios en indicadores bioquímicos en indicadores de riesgo cardiovascular en función de la grasa corporal.....	44

RESUMEN

Introducción. La lipoproteína Lp(a) forma parte de una partícula LDL y tiene una apoproteína adicional apo (a) la cual le confiere propiedades tipo plasminógeno, lo que puede provocar la inhibición de la fibrinólisis y acentuar el riesgo protrombótico. Se han observado asociaciones sólidas entre las concentraciones elevadas de Lp (a) y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV). Los estudios en población infantil sonoreense (escolar y preescolar) muestran la presencia de factores de riesgo para el desarrollo temprano de ECV. **Objetivo.** Analizar las concentraciones de Lp (a) en niños escolares sonorenses con diferente composición corporal y determinar su relación con la presencia de antecedentes familiares de ECV. **Materiales y Métodos.** Se analizó la base de datos de un estudio clínico previo realizado en escolares durante 2012 por Ramírez en el que se llevaron a cabo evaluaciones antropométricas y de composición corporal, indicadores clínicos y bioquímicos y una encuesta sobre antecedentes familiares. La muestra total evaluada fue de 188 niños (96 niños y 92 niñas). Se analizó la lipoproteína Lp (a) por la técnica de inmunoensayo enzimático tipo sándwich (ELISA). **Resultados.** La edad promedio de los niños fue de 7.4 años, y la concentración promedio de Lp (a) fue de 0.78mg/dL (0.1-1.4), no se observaron diferencias por sexo. Los niños con antecedentes familiares de triglicéridos séricos elevados tuvieron significativamente ($p < 0.01$) valores más elevados de Lp (a) en relación con a los niños sin antecedentes familiares. **Conclusión.** La concentración promedio de Lp (a) observada resultó ser muy inferior a lo reportado en la literatura como de riesgo y correlacionó con un antecedente familiar de ECV: triglicéridos séricos elevados.

Palabras clave: Lipoproteína Lp (a), enfermedad cardiovascular, composición corporal, antecedentes familiares, niños escolares.

ABSTRACT

Introduction. Lipoprotein Lp(a) is part of an LDL particle and has an additional apoprotein apo (a) that confers plasminogen-like properties, which may lead to inhibition of fibrinolysis and accentuate prothrombotic risk. Strong associations have been observed between elevated Lp(a) concentrations and family history of cardiovascular disease (CVD). Studies in the Sonoran child population (school and preschool) show the presence of risk factors for the early development of CVDs. **Objective.** To analyze Lp(a) concentrations in Sonoran school children with different body composition and to determine the effects of a family history of CVD. **Materials and methods.** We analyzed the database of a previous clinical study conducted in schoolchildren in 2012 (Ramírez, C., 2012) in which anthropometric and body composition evaluations, clinical and biochemical indicators, and a family history survey were carried out. The total sample evaluated was 188 children (96 boys and 92 girls). Lipoprotein Lp (a) was analyzed by sandwich enzyme-linked immunoassay (ELISA). **Results.** The mean age of the children was 7.4 years, their mean Lp(a) concentration was 0.78mg/dL (0.1-1.4), no differences by gender were observed. Children with a family history of elevated serum triglycerides had significantly ($p < 0.01$) higher Lp(a) values relative to children with no family history. **Conclusion.** The mean concentration of Lp (a) turned out to be much lower than that reported in the literature as risk and correlated with a family history of CVD: elevated serum triglycerides.

Key words: Lipoprotein Lp (a), cardiovascular disease, body composition, family history, school children.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterosclerótica (EA) es la parte inicial de las enfermedades cardíacas más peligrosas. Esta inicia por una acumulación de lípidos en la íntima de la arteria, desencadenando un proceso inflamatorio (Mcavananin *et al.*, 2021). La progresión de la enfermedad conduce a la acumulación de placas ateroscleróticas que causan el estrechamiento de la luz arterial. Estas placas, están relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Noonan *et al.*, 2020).

La EA se origina y progresa en edades tempranas. Las primeras evidencias surgieron de autopsias a jóvenes soldados fallecidos en combate. La lipoproteína Lp (a) es una partícula rica en colesterol y está asociada con el proceso de desarrollo de aterosclerosis y complicaciones. La Lp(a) es una partícula rica en colesterol y se caracteriza por tener una apoproteína apo (a) y se encuentra inmersa en otra partícula de LDL que incluye a su apoproteína apo B100. Todo el complejo macromolecular de Lp (a) se encuentra rodeado por la apoproteína (a) unida covalentemente a través de puentes disulfuro con la apo B100 perteneciente a LDL (Mach *et al.*, 2019). Esta característica particular y complicada a la vez, hace que la lipoproteína Lp (a) sea completamente diferente de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) (Jawi *et al.*, 2020)

El carácter único de la Lp (a) se basa en que la apo (a) tiene una similitud estructural aproximadamente del 80% con el plasminógeno, compitiendo con éste por sus receptores en las células endoteliales, lo que lleva a una disminución en la formación de la enzima plasmina, retrasando así el rompimiento del coágulo y favoreciendo la trombosis.

La Lp (a) refleja una doble acción aterogénica. Por un lado, por su acción competitiva con el plasminógeno y por otro debido a la partícula LDL contenida. Las LDL penetran a la íntima de la arteria se vuelven susceptibles a la oxidación por los radicales libres de la pared arterial causando un cambio en su estructura. Estas LDLOx inducen la formación de moléculas de adhesión, las cuales capturan a los monocitos del torrente sanguíneo y permite que entren a la íntima arterial donde se convierten en macrófagos. Estos últimos reconocen y absorben a las LDLOx por medio del receptor depurador el cual no se encuentra regulado por lo que continúan acumulando material lipídico sin control formando las células espumosas y así comenzando la aterosclerosis.

Algunos estudios muestran que hay una fuerte influencia de los antecedentes familiares de dislipidemia en la elevación de las concentraciones de Lp(a). Se ha observado que las

concentraciones entre 30-50 mg/dL se asocian con infarto agudo al miocardio (IAM).

Un punto de relevancia es que normalmente en la práctica clínica se recomienda medir la Lp (a) solo una vez en la vida, debido a que se cree que los valores no cambian, sin embargo, varios estudios han tenido como resultado que existen grandes variaciones dentro de una misma persona en el transcurso del tiempo (De Boer y Weigman, 2019).

Los estudios realizados en población infantil sonoreense dan cuenta de que a su corta edad presentan elevadas tasas de obesidad y alteraciones en los indicadores metabólicos de lípidos y glucosa (Ramírez, C., 2012; Vega Betancourt, 2016;). A la fecha no existe información alguna sobre la lipoproteína Lp (a) en población sonoreense, por lo que este estudio plantea determinar las concentraciones de la lipoproteína Lp (a) en población infantil sonoreense y evaluar su asociación con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

2. ANTECEDENTES

Las Investigaciones realizadas en población sonorense, tanto en niños como en adultos respecto a ECV, han mostrado que el tipo de alimentación y los hábitos dietarios son uno de los factores involucrados en su desarrollo. También se ha visto que algunos factores genéticos están involucrados. A pesar de todos los esfuerzos en términos de prevención en el mundo y de igual manera en nuestro país y región, las ECV siguen siendo la primera causa de muerte (ENSANUT, 2018; OMS, 2020).

La aterosclerosis es la primera etapa de las enfermedades cardíacas más mortales como el accidente cerebrovascular e infarto al miocardio. Es un proceso inflamatorio crónico progresivo que inicia durante la niñez o juventud temprana y su expresión clínica se da durante la edad media o avanzada (Gentile *et al.*, 2016). Se desarrolla en diferentes etapas, inicialmente se empiezan a acumular lípidos (colesterol) en la pared arterial con inflamación local que lleva a la formación de lo que se denomina placa aterosclerótica, la cual puede dar paso a una obstrucción parcial o total del vaso o a una trombosis relacionada con la erosión o ruptura de la placa misma.

Existen factores de riesgo modificables para las ECV (bajos niveles de HDL, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidad) y no modificables (edad, sexo, herencia), y hábitos (tabaquismo y estilo de vida sedentario). Cabe mencionar que la evolución del proceso aterosclerótico es lenta y progresiva lo que puede derivar al tratamiento oportuno de las personas susceptibles a ECV (Gentile *et al.*, 2016 y 2020).

Adicionalmente hay evidencia científica en torno a las ECV, por ejemplo, recientemente se ha asociado fuertemente el nivel elevado de Lp (a) con cardiopatía coronaria y estenosis vascular aórtica, entre otros. Los niveles elevados de Lp (a) se consideran un factor de riesgo independiente e inmodificable en el desarrollo de la ECV (Gentile *et al.*, 2016 y Shah *et al.*, 2020).

2.1.1. Lp (a) Estructura

Lp (a) es una lipoproteína rica en colesterol y cuya apolipoproteína característica es apo (a). La partícula que la conforma es un complejo molecular que tiene la característica especial de que en

su interior incluye a otra partícula que es una LDL rica en colesterol y que incluye a su apoproteína B100 (apo B100). Todo el complejo macromolecular de Lp (a) se encuentra rodeado por la apoproteína (a) unida covalentemente a través de puentes disulfuro con la apo B100 perteneciente a LDL (Mach *et al.*, 2020); esta característica particular y complicada a la vez, hace que la lipoproteína Lp (a) sea completamente diferente de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) (Jawi *et al.*, 2020).

Esta lipoproteína fue descubierta por el médico noruego Kare Berg en 1963 considerándola como una variante antigénica de LDL-C debido a la presencia de un antígeno llamado Lp (a). Posteriormente, en la década de 1970 se identificó como una nueva variante de lipoproteína electroforética asociada con enfermedades cardiovasculares, inicialmente fue llamada Lp prebeta1 y que luego se identificó como Lp(a) (Jawi *et al.*, 2020) y (Tsimikas *et al.*, 2019).

La Apo (a) es la apoproteína que la conforma, es una glicoproteína polimórfica sintetizada y secretada por el hígado. Hay una amplia gama de isoformas de apo (a) que van desde 250.000 a 800.000 daltones. Esta apoproteína tiene un alto grado de homología con el plasminógeno, un componente clave de la vía fibrinolítica y podría por lo tanto interferir en el proceso de fibrinólisis (disolución de coágulos) (Ferreti *et al.*, 2018; Vuorio *et al.*, 2020).

2.1.2. Síntesis y Depuración de la Lipoproteína Lp (a)

La síntesis de Lp (a) ocurre en el hígado y está regulada por el gen LPA con herencia dominante, con una influencia mínima de factores dietéticos y ambientales (Shah *et al.*, 2020). El gen LPA se encuentra en las posiciones 26 y 27 del brazo largo del cromosoma 6 (6q26-27) (Tsimikas *et al.*, 2017). Se describe como un factor de riesgo monogénicos más influyentes para la enfermedad cardiovascular. El gen es altamente polimórfico con repetición variable de exones que codifican para un dominio de proteína llamado “kringle” (K) (palabra noruega antigua que significa anillo o cadena retorcida) (Schmidt *et al.*, 2016).

El plasminógeno en su estructura contiene 5 tipos de anillos (KI, KII, KIII, KIV, KV) y un dominio de proteasa. La apo (a) a diferencia del plasminógeno presenta solo una copia del anillo KV, además, un dominio de proteasa tipo serina inactivo y diez subtipos de anillos KIV (KIV 1 a KIV

10), predominando el subtipo KIV 2 que es responsable sustancialmente de las diferencias en el tamaño de la apo (a) y que a su vez está inversamente relacionado con los niveles de Lp (a). Más del 80% de los pacientes presentan dos isoformas diferentes de apo (a) heredadas de cada padre. Concentraciones elevadas de la isoforma más pequeña de Lp (a) y con pocas copias de KIV2 están fuertemente asociadas a un mayor riesgo cardiovascular (Enkhmaa *et al.*, 2016).

El depuramiento (o eliminación del torrente sanguíneo o captación por algún órgano) de Lp (a) continúa siendo uno de los objetivos más debatidos e importantes. Debido a su particular estructura, la Lp (a) puede interactuar con diferentes receptores. Las evidencias existentes hasta ahora indican que existen cinco receptores involucrados: receptores de LDL (LPR1 y LPR2), receptores depuradores, receptores tipo Toll, (TLR) receptores de carbohidratos (lectinas) y receptores de plasminógeno (Iannuzzo *et al.*, 2021).

En ensayos de competición (se mide la eficiencia de unión de ligando) se ha observado que se da una interacción entre apo (a) con el receptor LPR1 presente en músculo esquelético, cerebro, corazón, tejido adiposo, macrófagos y células endoteliales (Tsimikas *et al.*, 2017). Por el contrario, el receptor LRP2 se expresa en gran medida en los riñones por lo que probablemente esté implicado en el depuramiento renal de Lp (a). Recientemente Sharma *et al.*, 2017, al estudio realizado in vitro, describieron la interacción del receptor de plasminógeno Plg-RKT con el sitio de unión de lisina en el anillo KIV10 de Lp (a), confirmando el papel del hígado en la depuración de Lp(a), sin embargo, aún está por probar su papel in vivo (Sally *et al.*, 2016 y Miles *et al.*, 2017).

Los receptores TLR y los receptores depuradores se expresan en las células inmunitarias activas. Promueven la liberación de citocinas y la inflamación a través de la interacción con los fosfolípidos oxidados contenidos en la Lp (a) y en la (Lp (a) Ox). Lp (a) también se une a receptores de plasminógeno, fibrinas, activadores de plasminógeno tisular e inhibidores de la vía del factor tisular. (Gentile *et al.*, 2020).

2.1.3. Papel Fisiológico de la Lipoproteína Lp (a) y Patogenicidad Ateroesclerótica

En la fisiología de Lp (a) se ha observado por un lado que ésta tiene un papel positivo en la regeneración y reparación tisular. De hecho, la Lp (a) se acumula en las lesiones endoteliales, se

une a varios componentes de la pared vascular y de la matriz subendotelial, estimula la activación quimiotáctica de los monocitos/macrófagos y modula la angiogénesis, y todos estos efectos están mediados por la apo (a). De hecho, la presencia de esta lipoproteína se ha observado en tejido en proceso de cicatrización, particularmente en la superficie de la capa fibrosa, en las células endoteliales de los vasos y en el espacio extracelular en la segunda etapa de la curación de la herida (Jawi *et al.*, 2020).

De igual manera, otros estudios han descrito que esta lipoproteína está involucrada en la unión y depuración de fosfolípidos oxidados teniendo así también un papel protector en el daño oxidativo. Por otro lado, se ha considerado que el papel patogénico de la Lp (a) refleja una doble acción, primero por su similitud con el LDL, que causa aterosclerosis, y segundo por su homología con el plasminógeno causando trombosis a través de la inhibición de la fibrinólisis. Sin embargo, el tema sigue siendo muy controversial, porque resulta difícil separar las funciones protrombóticas-antifibrinolíticas de Lp (a) de sus funciones pro- ateroscleróticas (Ferranti *et al.*, 2019). En cualquier caso, existe evidencia que la Lp (a) está relacionada con el riesgo cardiovascular.

Como se mencionó anteriormente, Lp (a) contiene una partícula LDL que tiene la capacidad de entrar fácilmente a la íntima arterial y en este lugar puede ser retenida debido a que se une a componentes de la matriz extracelular. En la íntima de la arteria las LDL pueden ser oxidadas formando LDL oxidadas y convirtiéndose así en partículas muy inmunogénicas y proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de células espumosas y con ello a la evolución de aterosclerosis. Al incluir a la partícula de LDL acarrea consigo ese riesgo aterogénico de las moléculas de LDL (Boffa y Koschinsky, 2016; Tsimikas, 2017).

Por otro lado, la participación de Lp(a) en la cascada de coagulación debido a su homología estructural y funcional con el plasminógeno conduce a un efecto patogénico protrombótico. La coagulación es un equilibrio perfecto entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. Una lesión en la pared vascular es el detonante del comienzo de la cascada coagulativa, que lleva a la creación de coágulos estabilizados por el entrecruzamiento de fibrina, mientras que la fibrinólisis es un proceso controlado que conduce a la suspensión de la formación de coágulos. De manera natural la unión del plasminógeno a la fibrina promueve la fibrinólisis la cual conduce a la activación de la enzima plasmina, que posteriormente participa en la degradación de los coágulos de fibrina (Jawi *et al.*, 2020).

El efecto protrombótico de la Lp (a), parece darse a través de los anillos KIV 5-9 y KV de la apo

(a), que pueden unirse a la fibrina, formando un complejo cuaternario que bloquea la unión y activación de nuevos plasminógenos y su interacción con la fibrina. Este efecto antifibrinolítico está estrictamente relacionado con el tamaño de la apo (a). La isoforma más pequeña presenta un mayor efecto (Ferranti *et al.*, 2019 y Von Zychlinski *et al.*, 2011).

Lp (a) puede penetrar la pared vascular a una tasa similar a LDL, con diferentes características: LDL puede entrar tanto en vasos sanos como ateroscleróticos cuando sus niveles plasmáticos alcanzan un cierto umbral, tan bajo como 60 mg/dL; Lp (a) por su parte puede entrar solo en la pared aterosclerótica, mostrando propiedades proinflamatorias, destacando una participación tardía en el proceso aterosclerótico, probablemente debido a su mayor tiempo de circulación relacionado con el reciclaje de apo (a) o a la unión selectiva de apo (a) a la matriz de la íntima o a su interacción con el receptor depurador SR-B1, lo que lleva a la formación de depósitos focales de Lp (a) (Nordestgaard *et al.*, 2016).

Después de entrar en la pared vascular, la Lp (a) puede ser oxidada convirtiéndose en Lp(a) Ox, lo que puede aumentar tanto la flogosis local. (Orso y Schmitzet 2017) así como la permeabilidad endotelial pudiendo resultar en una ruptura de la unión estrecha (García-Gómez *et al.*, 2014). En acuerdo a Edelstein *et al.*, (2010) una proporción sustancial de fosfolípidos oxidados en circulación son acarreados por Lp (a) convirtiéndola en un ligando de los receptores carroñeros de monocitos y macrófagos en la íntima arterial lo que induce un estado proinflamatorio, protrombótico y proaterogénico. Debido a su diferente catabolismo Lp(a) Ox, también aumenta el desarrollo de células espumosas (Birukova *et al.*, 2012). El nivel de fosfolípidos oxidados que llevan las lipoproteínas que contienen apo B predicen el riesgo de ECV y se asocian con un agravamiento más rápido de la estenosis aórtica y la necesidad de reemplazo de la válvula aórtica (Subrata, 2010).

2.4. Asociación de Lp (a) con Enfermedades Cardiovasculares

La apo (a) tiene una serie de subunidades peptídicas llamadas "kringles" (KIV) (Bucci *et al.*, 2016). Estas son cadenas enroscadas (dominios de proteínas que se pliegan en grandes bucles estabilizados por tres enlaces disulfuro) ricos en cisteína con un número variable de repeticiones KIV (variaciones en el gen para LP (a) que la codifica), una cadena enroscada KIV y una proteasa. Las

repeticiones KIV varían en 10 tipos diferentes y el número de repeticiones tipo 2 de Kringle-IV es muy variable, lo que resulta en diferentes tamaños de isoformas de la Lp (a) (Gencer *et al.*, 2017). El tamaño de la proteína apo (a) está relacionado con los niveles plasmáticos de la Lp (a). Más del 90% de la variación interindividual de los niveles de la Lp (a) están determinados genéticamente. Estudios realizados en diversas poblaciones han observado asociaciones sólidas entre las concentraciones Lp (a) y las enfermedades cardiovasculares (ECV). (Di Angelantonio *et al.*, 2012). La enfermedad inflamatoria intestinal, la fístula de la vesícula biliar, el infarto agudo de miocardio, presentan un aumento en la concentración de Lp (a) con una relación positiva con IL-6, PCR y 1 antitripsina y que regresan a la normalidad cuando desaparecen las fases agudas. La enfermedad hepática crónica, el hipotiroidismo y la diabetes se relacionan con niveles elevados con retorno a la concentración habitual tras la mejoría de las condiciones clínicas (Jawi *et al.*, 2020).

Un factor relacionado con las ECV es la hipercolesterolemia familiar, el cual es un problema hereditario que se relaciona con la pérdida de función del receptor de LDL a nivel celular lo que desencadena una elevación de los niveles de LDL-C en sangre (Heinrich *et al.*, 2020). Debido a ello Lp (a) puede estar involucrada en el desarrollo de esta enfermedad y algunos estudios respaldan el valor predictivo de Lp (a) para ECV cuando se tiene hipercolesterolemia familiar (Enkhmaa *et al.*, 2020).

En una investigación con diseño de cohorte multicéntrico realizado en España con una duración de 6 meses, analizó a 1371 pacientes que sufrieron IAM y en el que evaluaron factores de riesgo clásicos y además otros análisis clínicos como de lipoproteína Lp (a) y de LDL oxidada. Analizaron eventos de: muerte, angina o IAM y determinaron que la Lp (a) y LDL (>14.7 mg/dL) fueron los únicos factores de riesgo que después de medio año tuvieron una influencia de una peor evolución del paciente de forma independientemente de la presencia o no de los factores de riesgo clásicos (Gómez *et al.*, 2009).

Otro estudio acerca de los “niveles de lipoproteína(a) y riesgo de infarto”, y donde se incluyeron datos provenientes de 52 países y evaluó la Lp (a) en 15,152 personas de ambos sexos que habían sufrido infarto al miocardio, así como en 14,820 incluidas como sujetos control provenientes de los 52 países. El estudio encontró una asociación entre la concentración elevada de Lp (a) (50mg/dL) con infarto al miocardio, esto después de ajustar por edad, sexo, apo B y apo A1. De los países incluidos, las poblaciones árabes y africanas no mostraron dicha asociación (Paré *et al.*, 2019). Además un meta-análisis reciente titulado “Diseño y justificación General de la masa

general del registro de Brigham Lp (a)” realizado en hombres y mujeres de 18 años o más; determino que aquellos sujetos con concentraciones de Lp (a) superiores a 50mg/dL tenían un 35% más de riesgo de incidencia de ECV comparado con aquellos que presentaron una concentración de Lp (a) <15mg/dL; (después de ajustar por factores de confusión (hipertensión, dislipidemia, diabetes, accidente isquémico transitorio, no hemorrágico o revascularización etc.) (Berman *et al.*, 2020).

En un estudio realizado (Zotikov *et al.*, 2017) observaron que los pacientes con una lesión grave de aterosclerosis (n = 133) tuvieron concentraciones >30 mg/dL.

Un estudio de seguimiento por 12 meses realizado en Alemania por (Mazhar *et al.*, 2017) sugirió de acuerdo a su resultado que la Lp (a) en un nivel elevado está asociados con una mayor posibilidad de tener un evento vascular en aquellos pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

En Italia (Gragnano *et al.*, 2018) analizaron la relación entre niveles de Lp (a) e infarto al miocardio prematuro en pacientes menores de 50 años con hipercolesterolemia ingresados a Hospital. Se encontró que las concentraciones mayores de 30 mg/dL se consideraron elevadas. Después de un seguimiento de casi 10 meses, hallaron que en la población con infarto prematuro de miocardio, Lp (a) resultó elevada (30 mg/dL) en el 28,5% (n=30) de los participantes. Además, el 12,3% (n=13) de los pacientes tenían un valor de Lp (a) muy elevada ≥ 70 mg/dL, con indicación clínica para Lp (a) específico aféresis. Todos los pacientes con niveles altos de Lp (a) estaban en condiciones médicas óptimas terapia y con factores de riesgo bien controlados, según la normativa europea guía.

2.5. Niveles Plasmáticos de Lp (a)

La Lp (a) presenta diferencias en los niveles plasmáticos con respecto la distribución de isoformas de apo (a) relacionadas con polimorfismos del gen LPA, con concentración más baja en pacientes caucásicos y más altas en africanos (Marcovina *et al.*, 2016).

Un estudio en Estados Unidos en el 2018 encontró diferencias en los tamaños de las isoformas entre diferentes razas: caucásicos, africanos y asiáticos. Los asiáticos mostraron un tamaño de isoformas mayores respecto a las otras razas ($p \leq 0.002$), (Steffen *et al.*, 2018). El separar por etnia

o raza ha resultado muy adecuado ya que la evidencia ha sugerido en varios estudios que existen cambios en los niveles de la Lp (a) en ese sentido. Con esto se podría crear rangos estándares para cada raza y así poder establecer el riesgo probable de la población de estudio y así tratarla de una manera más eficiente.

Existen también otros "factores no genéticos" que pueden influir en la concentración de Lp(a) en el torrente sanguíneo tales como edad, sexo, raza y hábitos. Se ha determinado que la lipoproteína aumenta durante los primeros ocho meses de vida (Shah *et al.*, 2020; Jawi *et al.*, 2020).

Los estudios muestran que los valores de 50 mg/dL son el umbral que tiene un impacto significativo en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esto aun con factores de riesgo controlados (Mach *et al.*, 2020).

Stein y Raal, (2016) en E.U.A observaron que las personas de raza negra tenían en promedio niveles de 2 a 3 veces más elevados de Lp (a) que las de raza caucásica o hispana. En este estudio (de revisión también observaron que los grupos que eran más propensos a tener un nivel elevado de Lp (≥ 50 mg/dL) eran las mujeres y los afroamericanos. En el análisis de riesgo acumulado de falla al corazón fue mayor en aquellos que tenían un valor alto de Lp (a) ($p < 0.05$).

En mujeres pre-menopáusicas los niveles de la Lp (a) son más bajos en comparación con mujeres posmenopáusicas, lo que probablemente se deba al efecto de los estrógenos. En China Liu *et al.*, (2019) llevo a cabo un estudio en 3712 mujeres a las que se les tomó una angiografía coronaria (EAC), y se les midieron los niveles de Lp (a). Observaron que después de la menopausia tenían niveles más altos de Lp (a) en comparación a la premenopausia $p = 0.002$. Además, un análisis de regresión logística múltiple identificó que valores de Lp (a) > 30 mg/dL era una posible causa de riesgo independiente de ECV en mujeres posmenopáusicas (OR: 1.33, IC 95%: 1.08 a 1.63, $p = 0.007$). Lp (a) también mostró una correlación positiva con aterosclerosis coronaria ($r = 0.11$, $p < 0.001$), y Lp (a) > 30 mg/dL y (GS) (OR: 1.43, IC 95%: 1.14 a 1.79, $p = 0.02$) en mujeres posmenopáusicas.

2.6. Estudios de Lp (a) en Población Pediátrica

La Lp (a) se ha relacionado con los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado en Grecia en el año 2018 cuyo objetivo fue investigar una posible correlación

entre los niveles de Lp (a) con los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y sobrepeso y obesidad. En el estudio participaron 147 niños y adolescentes y un grupo de control con normopeso (n=59). De los 147 niños un 23.1% tenía sobrepeso, 44.2% tenía con obesidad y un 32.7% tenía obesidad mórbida. El promedio de los niveles de la Lp (a) fue estadísticamente diferente entre el grupo de normopeso $24,2 \text{ mg/dl} \pm 34,2 \text{ mg/dL}$ vs los grupos de sobrepeso y obesidad $31,3 \text{ mg/dl} \pm 40,8 \text{ mg/dL}$ ($p < 0.05$). Además, que en los grupos de sobrepeso y obesidad obtuvieron niveles de Lp (a) que se consideraran elevados, mientras que en el grupo control se encontraron en un rango normal. Esto sugiere que aquellos niños con un IMC clasificado en sobrepeso y obesidad tendrían niveles más altos de Lp (a). Por otro lado, aquellos que tenían padres o abuelos con ECV presentaron valores de $>30 \text{ mg/dL}$ y el valor medio era de $34.8 \text{ mg/dl} \pm 37.4 \text{ mg/dL}$ Lp (a) $29,8 \text{ mg/dl} \pm 42.1 \text{ mg/dL}$ de los que no tenían antecedentes familiares ($p < 0,05$). Además, encontraron una asociación positiva entre sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular ($p < 0.05$) (Kappou *et al.*, 2018).

En otro estudio realizado en una clínica de cardiología de EUA en el que participaron 257 niños de distintas razas, se analizó la concentración de Lp (a) mediante una categorización de los niveles normales Lp (a) $< 30 \text{ mg/dL}$ y nivel elevado Lp (a) $\geq 30 \text{ mg/dL}$. Del total de niños evaluados, 42.8% tuvieron concentraciones elevadas de Lp (a) (30.1 mg/dL a 450 mg/dL) vs el grupo normal (0.1 mg/dL - 29.9 mg/dL) ($p < 0.001$). Se observó una asociación de Lp (a) con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura ($p = 0.03$). También se observaron diferencias entre los grupos (normal y elevado) en el grosor de la íntima media de la arteria carótida (Qayum *et al.*, 2018).

La incidencia de accidentes cerebrovasculares en niños es poca, sucede entre 1 a 6 casos por cada 100,000 niños. Se considera que la edad y antecedentes familiares son las principales causas del accidente cerebrovascular (Lamina y Kronenberg 2019.) Por lo anterior los estudios se han enfocado en esto por ejemplo, Teber *et al.*, 2010 estudiaron 52 niños con accidente cerebrovascular isquémico arterial los cuales obtuvieron una mediana de 11.85 mg/dL (1.90 - 140) y otros 78 niños aparentemente sanos con la misma edad y sexo tuvieron una mediana de 6.02 mg/dL (0.64 - 76.8). Sus datos indicaron que el 26.9% de los niños con accidente cerebrovascular isquémico arterial tenían niveles altos Lp (a) con valores $\geq 30 \text{ mg/dL}$. En comparación con el grupo de control quienes tuvieron Lp (a) $< 30 \text{ mg/dL}$.

Un punto de relevancia es que normalmente en la práctica clínica se realiza una sola medición en

la vida de Lp (a) debido que se cree que sus valores no cambian con el tiempo. Un estudio de cohorte en Holanda realizado de 1989 a 2017 en 2813 niños con edad promedio de 10 años y diagnóstico de dislipidemia hereditaria analizó los niveles de lipoproteína Lp(a) a través del tiempo. Se observó que los sujetos de estudio mostraron un aumento a los 11, 15, 20 y 30 años de edad, indicando que los cambios son interindividuales. Los investigadores sugirieron que es necesario realizar más de una sola medición de Lp(a) en las personas ya que se puede subestimar o sobrestimar algún tratamiento teniendo de referencia una única medición (De Boer y Wiegman 2019).

La enfermedad aterosclerótica se caracteriza por presentar síntomas en una edad mediana o tardía, sin embargo, los factores de riesgo están presentes desde edades tempranas y permanecen hasta una edad adulta. Se ha confirmado una relación positiva entre factores de riesgo modificables como la: hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo y niveles elevados de lípidos, la aterosclerosis y su evolución. (Milián y Sánchez, 2017).

2.7. Situación Regional en Niños

Los estudios realizados durante la última década en niños escolares han mostrado consistentemente una prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad (36.1%) (Valenzuela-Calvillo, 2010; Guerrero-Alcocer, 2011; Ayala Mendivil, 2012; Vega Betancourt, 2016), concordando con lo reportado a nivel nacional (35.6%) (ENSANUT 2018). Estos mismos estudios también han señalado la presencia de factores de riesgo cardiovascular tales como niveles elevados de triglicéridos séricos (40%) y bajas concentraciones de HDL-C (60%) con una baja predominancia de la fracción HDL2 considerada la fracción protectora (Amaya-Díaz, 2011). Un estudio más en niños escolares pertenecientes a zonas rurales y urbanas del estado de Sonora mostró alteraciones en los lípidos, y en la concentración de glucosa, observándose además la presencia de resistencia a insulina (RI) y de *Acantosis nigricans*. El 5.0% de los niños de la zona rural tuvieron síndrome metabólico y un 7.0% en la zona urbana. Además, se determinó que un 68% de los niños tuvieron al menos 2 de los indicadores de síndrome metabólico (Ramírez, 2012).

En forma general observamos cómo la población infantil sonorensis presenta elevadas tasas de

obesidad y alteraciones en los indicadores de riesgo cardiovascular.

A la fecha no existen informes acerca de la lipoproteína Lp (a) en población sonoreense. Los estudios reportados y mostrados en la sección de antecedentes muestran que esta lipoproteína parece estar ligada a la genética por lo que resulta de gran importancia analizarla y asociarla con los antecedentes familiares.

Lo anteriormente expuesto nos lleva a plantear un estudio para determinar las concentraciones de la lipoproteína Lp (a) en población infantil sonoreense y determinar su asociación con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, así como con composición corporal e indicadores de riesgo cardiovascular. Para ello se planteó la siguiente hipótesis.

3. HIPÓTESIS

Los niños con antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular o de presencia de enfermedad cardiovascular tienen concentraciones más elevadas de Lp(a) en relación con los niños que no los tienen.

Los niños con sobrepeso, obesidad y porcentaje de grasa corporal elevada tienen concentraciones séricas de Lp (a) más elevadas que los niños con normo peso y contenido de grasa corporal normal

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Analizar la concentración sérica de la lipoproteína Lp (a) en niños escolares de un estudio clínico previo y determinar diferencias debidas a la presencia o ausencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Asimismo, determinar el efecto de la composición corporal (normo peso, sobrepeso, obesidad y grasa corporal) sobre la concentración de Lp (a).

4.2. Objetivos Particulares

1. Generar una nueva base de datos a partir de la base de datos original incluyendo solo niños que contaran con muestras de suero.
2. Analizar la información sobre la presencia o ausencia de antecedentes familiares de ECV, o de factores de riesgo de ECV.
3. Determinar las concentraciones séricas de lipoproteína Lp (a) en muestras de suero almacenadas en ultracongelación (-70°C).
4. Analizar diferencias en la concentración de Lp (a) debido a la presencia o ausencia de antecedentes de ECV.
5. Determinar el efecto de las diferencias en composición corporal (normopeso, sobrepeso, obesidad y grasa corporal) sobre la concentración de Lp (a).

5. SUJETOS Y MÉTODOS

5.1. Métodos del Estudio

El presente trabajo de investigación se desarrolló en dos etapas: La primera etapa consistió en el análisis de los datos obtenidos de un estudio clínico previo realizado en niños escolares de zona urbana y rural del estado de Sonora y al cual para efectos de la presente investigación llamaremos Estudio Base (EB). El desarrollo de dicho estudio tuvo lugar entre los meses de octubre de 2011 y febrero de 2012. La segunda etapa hace referencia al análisis clínico de un biomarcador (Lp (a) objetivo planteado para este estudio en muestras de suero sanguíneo perteneciente a los niños del EB y mantenido bajo ultracongelación a -70° C.

La información de la presente investigación incluye el análisis solo de los datos de los niños de los cuales se contó con muestras sanguíneas para el análisis del biomarcador objetivo. A continuación, una breve descripción de los métodos utilizados.

5.2 Descripción del Estudio Base

5.2.1. Diseño y Sujetos del Estudio Base

El EB tuvo un diseño de corte transversal en el que participaron niños de edad escolar (6-9 años) de ambos sexos pertenecientes a escuelas de educación primaria. La investigación se realizó en dos zonas de estudio: zona rural y zona urbana del estado de Sonora.

5.2.2. Tamaño de Muestra y Reclutamiento de los Sujetos del Estudio Base

El tamaño de muestra del EB fue de 228 niños. El reclutamiento se hizo a través de escuelas

primarias y se realizó de manera aleatoria a partir de un listado que incluía el nombre y localidad de las escuelas públicas de educación primaria pertenecientes al patrón de beneficiarios del Programa de Desayunos Escolares (PDE-Sonora). La información obtenida pertenece a 18 escuelas primarias localizadas 11 en la ciudad de Hermosillo, Sonora y 7 en diferentes municipios considerados zona rural.

Para la realización del EB se contó con el apoyo del Programa para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF Sonora) y del personal de trabajo del Laboratorio de Lípidos de CIAD, A.C. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Interinstitucional del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, A.C) con el número de oficio: CE/018/2009.

5.2.3. Criterios de Inclusión y Exclusión del Estudio Base

Los criterios de inclusión considerados fueron: niños en edad escolar que asistieran a escuelas de educación primaria y que sus padres estuvieran de acuerdo con la evaluación manifestándolo a través de la firma de un consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron que existiera un diagnóstico previo de hiper o hipotiroidismo, hipertensión arterial, enfermedad renal o hepática. También, se consideró el consumo de medicamentos que posiblemente pudieran alterar el metabolismo de lípidos sanguíneos.

5.2.4. Evaluaciones Realizadas en el Estudio Base

En el estudio base se realizaron mediciones de peso corporal, talla, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, glucosa, insulina y perfil de lípidos como colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja calidad (LDL-C) y triglicéridos (TG), (Ramírez et al., 2012; Ramírez *et al.*, 2015).

Además, se aplicó una breve encuesta clínica a fin de verificar algunos de los criterios de inclusión

propuestos. También se incluyeron una serie de preguntas encaminadas a saber sobre la presencia de antecedentes de enfermedades cardiovasculares o de algunos factores de riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Los métodos empleados en el desarrollo del estudio base se describirán brevemente más adelante en esta sección para efectos de orden en el escrito.

5.3. Diseño del Estudio Actual

Se identificaron las muestras de suero sanguíneo conservadas y almacenadas en ultracongelación (-70°C) pertenecientes a los niños del Estudio Base. Se realizó un inventario de las mismas y se compararon con la base de datos original

Para nuestro estudio solo se incluyeron los niños que tuvieran la información completa y que contaran con una cantidad suficiente de suero para los análisis a realizar. Toda esta serie de pasos llevó a la formación de una nueva base de datos.

Con la nueva base de datos generada se agrupó la información para sus análisis y, en este contexto se clasificaron a los niños de la siguiente manera:

- 1) Presencia de antecedentes de ECV o factores de riesgo de ECV.
- 2) Ausencia de ECV o factores de riesgo de ECV.

De igual manera se categorizaron los niños en:

- 1) Normopeso (puntaje z-IMC/E de -2 a 2 DS)
- 2) Sobrepeso (puntaje z-IMC/E de 2 a 3 DS)
- 3) Obesidad (puntaje z-IMC/E >3 DS)

Para la clasificación se emplearon los criterios descritos por la OMS, (2015).

5.3.1. Participantes

Los participantes de la presente investigación fueron niños de ambos sexos entre 6 y 9 años de edad

que formaron parte del Estudio Base realizado durante octubre de 2011 y febrero de 2012 en zonas rural y urbana del estado de Sonora.

5.3.2. Criterios de Inclusión

Niños de ambos sexos entre 6 y 9 años que contaran con mediciones antropométricas, de composición corporal, presión arterial e indicadores bioquímicos como el perfil de lípidos sanguíneos e indicadores del metabolismo de glucosa. De igual manera que tuvieran completo el cuestionario sobre antecedentes familiares de ECV.

5.3.3. Criterios de Exclusión

Niños que no contaron con todos los datos de las evaluaciones antropométricas y de composición corporal, no contaron con muestra o cantidad de muestra suficiente para los análisis a realizar. Que no hubieran llenado el cuestionario de antecedentes familiares.

5.4. Evaluaciones Realizadas

Se re-evaluaron los datos generales suministrados por el EB (Ramírez *et al.*, 2012) considerando solo a la muestra de niños que quedó incluida para la presente investigación. Se incluyeron las mediciones antropométricas, de composición corporal y evaluaciones clínicas. Se trabajó en el diagnóstico clínico de acuerdo con los valores de referencia para cada variable incluida. Asimismo, se incluyó el análisis de un marcador bioquímico adicional para darle respuesta al objetivo de este estudio (Lp (a)).

En el EB previo se realizaron las mediciones de evaluación antropométrica: peso corporal, talla, IMC/E, circunferencia de cintura (CC), la composición corporal se evaluó a través de la medición del porcentaje de grasa corporal; las evaluaciones clínicas fueron presión arterial sistólica y diastólica, glucosa, insulina y perfil de lípidos (colesterol total, HDL-C, LDL-C y TG). Los métodos empleados por el EB se pueden leer en letras itálicas, y en segundo lugar se describe el análisis bioquímico adicional empleado para dar respuesta al objetivo general de la presente investigación.

5.4.1. Cuestionario sobre Antecedentes Familiares

En el Estudio Base se realizó una breve encuesta clínica en donde se incluyeron preguntas sobre antecedentes familiares de factores de riesgo de Enfermedad cardiovascular (ECV). Esta información fue a través de comunicación personal y se evalúa ahora en la presente investigación. Las preguntas realizadas se describen en el Anexo 1.

5.4.2. Antropometría y Composición Corporal

5.4.2.1. Peso Corporal. La medición de peso corporal se realizó por medio de una balanza electrónica digital (AND FV-150 KA1; A&D CO. Japón) con capacidad de 0 a 150 kg. Los niños se colocaron sobre la balanza sin zapatos, con la menor cantidad de ropa posible según el procedimiento propuesto por Jellife y Jellife (1989).

5.4.2.2. Talla. Se utilizó un estadiómetro portátil (Holtain Limited, Crynich, Difed, Britian Ltd. UK) con un alcance de $2.11 \text{ m} \pm 1 \text{ mm}$. Los niños se colocaron descalzos en posición firme con los talones unidos tocando la superficie vertical del estadiómetro, brazos a los costados, puntas de los pies ligeramente separadas. Cabeza y glúteos tocando el estadiómetro y cabeza orientada en el

plano de Frankfurt. Para finalizar, se pidió una respiración profunda y al terminar la exhalación se tomó la medición (Jellife y Jellife, 1989).

5.4.2.3. Cálculo del IMC. Con los datos obtenidos de peso y talla, se sustituyó la ecuación: peso (en kg) dividido entre la talla (en metros) elevado al cuadrado para obtener IMC (kg/m)². Se utilizó la clasificación del IMC para la edad con los criterios establecidos por la OMS (2000) por medio del programa Anthro Plus versión 2010 (WHO, 2009). También, se calcularon los puntajes Z para cada niño, usando los indicadores de talla para la edad (T/E) y peso para la edad (P/E).

5.4.2.4. Circunferencia de Cintura. Se midió la circunferencia de cintura utilizando cinta métrica flexible de fibra de vidrio (Lafayette Instrument, USA). La medición se realizó con el niño de pie, con los brazos cruzados colocados en el pecho. Se tomó la medida en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca y para la clasificación de obesidad central se emplearon los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) según la edad y sexo para población México-americana (IDF, 2007).

5.4.2.5. Porcentaje de Grasa Corporal. La masa corporal libre de grasa (MCLG), masa grasa (MG) y porcentaje de grasa se midieron con un equipo de bioimpedancia eléctrica (BIA) (IMP5TM Impedimed, Pty Ltd, Aust) con una frecuencia simple de 50 Khz y exactitud electrónica de $\pm 0.5\%$. Los voluntarios se colocaron en una posición supina (manos al costado, palmas hacia abajo y piernas separadas). Se limpió la superficie de la piel donde se colocaron los electrodos, 2 en el pie y 2 en mano derecha a 5 cm de distancia entre cada electrodo. Para el cálculo de porcentaje de grasa se utilizó la fórmula de (Ramírez-López et al., 2005) generada para niños de población sonoreense:

$$\text{MCLG (kg)} = 3.03207 + (0.1053) \text{ Peso (kg)} + (0.6173) \text{ Talla}^2 \text{ (cm)}/\text{Resistencia}$$

Luego de obtener la MCLG, se restó el valor del peso corporal del niño, para obtener la masa grasa. Para clasificar el porcentaje de grasa se utilizaron los puntos de corte de Freedman 2009).

5.5. Evaluación Clínica

Presión Arterial. Se midió por medio de un monitor de presión arterial automático (OMRON HEM-7220; USA). El niño se sentó y se le pidió que se relajara por 5 min, se colocó el brazalete en brazo derecho a la altura del corazón y se realizó la lectura. Después de 2 minutos de espera, se repitió el procedimiento para obtener un promedio de ambas lecturas. La hipertensión se definió de acuerdo con los criterios de Programa de Educación sobre Presión Sanguínea en Niños y Adolescentes en Estados Unidos (NHBPEP, 2005).

5.6. Evaluación Bioquímica

La muestra de sangre se tomó después de 12 horas de ayuno y se colectaron 11 mL de muestra de sangre de la vena antecubital. Se utilizaron tubos de 4 mL Vacutainer con anticoagulante EDTA para lípidos y un tubo Vacutainer de 2 mL con anticoagulante de fluoruro de sodio y EDTA para glucosa y un tubo de 5 mL con gel separador para la obtención de suero. Tanto plasma como suero se obtuvieron por centrifugación (CS-6R Centrífuga Beckman, Instruments Palo Alto, CA) a 1300g (2600 rpm) por 25 minutos a 10°C. Una vez separado el plasma y suero las muestras se congelaron a -70° C. Esto se llevó a cabo siguiendo el protocolo de manejo de muestras estandarizado por el laboratorio de lípidos de CIAD.

5.6.1. Glucosa

Se obtuvo por el método colorimétrico de glucosa oxidasa GOD-PAD con un juego de reactivos

comercial que se basa en la técnica de Trinder (1969). La clasificación se realizó en base a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y se consideró la glucosa elevada en ayuno con un valor mayor o igual a 100 mg/dL (IDF, 2007).

5.6.2. Insulina

Se midió con la técnica de ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) en fase sólida de dos puntos. Técnica sándwich en la que dos anticuerpos monoclonales a través de un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm. Las concentraciones de insulina sanguínea se clasificaron en normal, límite elevado y elevada, de acuerdo a los valores de referencia propuestos por (Williams et al., 2002).

5.6.3. Perfil de Lípidos

El colesterol total (CT) se midió por el método enzimático colorimétrico CHOP/PAP (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), con técnica descrita por (Charles et al., 1974). Los triglicéridos (TG) (Wahlefield y Bergmeyer, 1974) se midieron por el método enzimático GPO-PAP (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Los niveles de colesterol-HDL (HDL-C), de igual manera por el método enzimático (Warnick, Benderson et al., 1982) (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Finalmente, los niveles de colesterol-LDL (LDL-C) se obtuvieron por medio del cálculo matemático de Friedewald et al. (1972).

$$\text{LDL-C} = (\text{CT plasma}) - (\text{HDL-C}) - \text{TG}/5$$

Las concentraciones en plasma de (CT), (TG), HDL-C y LDL-C se clasificaron según sexo y edad

de acuerdo a lo reportado en el Programa Nacional de Colesterol para niños y adolescentes en Estados Unidos (NCEP, 2001). Los puntos de corte se establecieron de acuerdo con lo descrito por Daniels y Greer (2008).

En este estudio el metabolito objetivo para analizar fue la lipoproteína Lp (a), para ello se emplearon las muestras almacenadas de suero sanguíneo conservadas y almacenadas en ultracongelación (-70 grados centígrados).

5.6.4. Determinación de Lp (a)

La lipoproteína Lp(a) se determinó en suero a través de la técnica de inmunoensayo enzimático tipo sándwich (ELISA) con un kit de reactivos comercial utilizado solo para investigación (MyBiosource, San Diego California, USA).

Este ensayo se basa en que el suero se pone en contacto con un anticuerpo específico de Lp(a) conjugado con biotina contenido en las paredes de la microplaca de ELISA. Después de un período de incubación, la muestra que queda ligada al anticuerpo específico es incubada nuevamente primero con avidina y posteriormente con la enzima peroxidasa HRP. Después se le agrega TMB (tetrametilbenzidina) como cromógeno. El anticuerpo conjugado con biotina, avidina y enzima exhibe un cambio de color al agregarse ácido sulfúrico. El cambio de color se mide espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 ± 10 nm.

5.7. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se verificó la normalidad de los datos. Se realizó estadística descriptiva para presentar las características de la población de estudio. Los datos normales se expresan como media y desviación estándar y los no normales como medianas e intervalos intercuartílares. Para comparar las variables de interés (antropométricas y bioquímicas) por sexo se utilizaron pruebas de t para dos muestras independientes y la prueba U de Mann Whitney para datos no normales.

Asimismo, se hicieron pruebas de Chi cuadrada para comparar frecuencias de las variables de estudio.

Para comparar las variables categorizadas por tamaño corporal y porcentaje de grasa corporal se utilizó ANOVA de una vía para datos normales con las pruebas post hoc de Tukey. En caso de datos no normales se utilizó la prueba de Kruskal Wallis con prueba de post-hoc de Bonferroni. Se llevó a cabo un análisis de correlación de Pearson entre la lipoproteína Lp (a) y los antecedentes familiares de ECV.

Los datos se analizaron en el paquete estadístico NCSS (Number Cruncher System for Windows, Kaysville, Utah, USA) versión 2007. Se consideró significativa al ser la $p \leq 0.05$.

6. RESULTADOS

La presente investigación evaluó información obtenida por un estudio clínico previo (EB) (Ramírez *et al.*, 2015), en el que se incluyeron niños escolares entre 6 y 9 años de edad pertenecientes a zonas rural y urbana del estado de Sonora. Del total de niños reclutados por el estudio base (n= 268) se eliminaron 80 por no contar con muestra sérica suficiente para el análisis de la lipoproteína Lp (a) obteniéndose una muestra total de 188 niños (96 niños y 92 niñas).

La información recopilada por el estudio base incluyó evaluaciones antropométricas, de composición corporal, presión arterial, análisis de perfil de lípidos sanguíneos y metabolitos del metabolismo de glucosa. A continuación, un análisis realizado a las características físicas, clínicas y antropométricas de estos 188 niños, incluyendo además el análisis de la lipoproteína Lp (a).

6.1. Características Físicas, Antropométricas y de Composición Corporal

En el Cuadro 1 se muestran las características físicas, antropométricas y de composición corporal de los niños divididos por sexo. Del total de la muestra evaluada, el 51% fueron niños y el 49% niñas con una edad promedio de 7.4 años. No se observaron diferencias significativas en los indicadores promedio de peso, z-IMC, CC y MCG % ($p > 0.05$).

Cuadro 1. Características físicas, antropométricas, clínicas y de composición corporal de la población de estudio según el sexo.

Parámetro	Total (n=188)	Niños (n=96)	Niñas (n=92)	P
Edad (años)	7.4 ± 0.87	7.4 ± 0.87	7.4 ± 0.88	0.67
Peso (kg)	24.5 (14.7 - 34.4)**	24.3 (14.1- 34.5)**	24.7 (14.8 -34.7)**	0.95
Talla (cm)	123.7 ± 7.39*	124.1 ± 7.15*	123.3 ± 7.65*	0.46
Z-IMC/E	0.5 ± 1.57*	0.5 ± 1.66*	0.5 ± 1.48*	0.99
Z-T/E	0.1 ± .98*	0.1 ± .95*	0.1 ± 1.01*	0.87
Z-P/E	0.4 ± 1.47	0.3 ± 1.45	0.6 ± 1.49	0.21
CC	58.48 (47.3- 69.6)**	54.9 (43.7 -66.1)**	55.8 (44.6 -66.9)**	0.96
%MCG	28.3 ± 9.24	28.0 ± 9.40	28.6 ± 9.11	0.67

*Media ± desviación estándar **mediana (intervalo intercuartílar). Abreviaturas: IMC/E puntaje z de índice de masa corporal para la edad, Z-T/E puntaje z de talla corporal para la edad. CC circunferencia de cintura. %MCG (porcentaje de grasa corporal). Diferencias entre grupos probada por *t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

En base al puntaje z-IMC/E (OMS, 2000) se clasificaron a los niños con normo peso, sobrepeso y obesidad (Figura 1). La prevalencia de sobrepeso y obesidad encontrada en la muestra evaluada fue de 33%. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en ambos sexos fue muy similar. En el Cuadro 2 a través de una prueba T-Student se comparó por sexo los grupos clasificados en sobrepeso, obesidad y sobrepeso + obesidad. No se encontrándose diferencias entre sexos (p=>0.05).

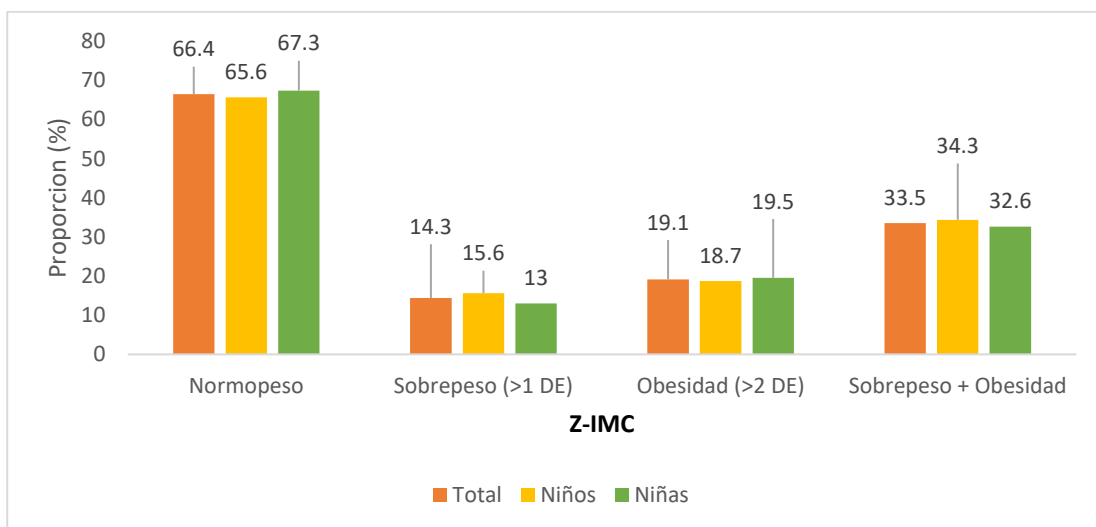


Figura 1. Proporción de niños y niñas con normo peso, sobrepeso, obesidad y sobrepeso + obesidad de acuerdo al puntaje Z-IMC /E. Diferencias entre grupos probada prueba t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

Cuadro 2. Clasificación de los escolares de acuerdo al indicador z-IMC por sexo

Z IMC/E	Niños	Niñas	p
Sobrepeso	1.48 ± 0.29	1.52 ± 0.27	0.68
Obesidad	3.11 ± 1.09	2.91 ± 0.55	0.45
Sobrepeso + obesidad	2.37 ± 1.21	2.36 ± 0.82	0.96

Diferencias entre grupos probada por *t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales $p < 0.05$.

El porcentaje de la grasa corporal de los niños evaluados, se realizó de acuerdo a la clasificación descrita por Freedman (2009), con puntos de corte para la clasificación normal de 27% en niñas y 22% en niños, moderada de 27-34% en niñas y 22-26% en niños y elevada por encima de 34% en niñas y 26% en niños. En promedio se encontró que un 37.8% de los niños evaluados tuvo un porcentaje de grasa elevado (Figura 2). Asimismo, se observó un mayor número de niñas con porcentaje de grasa moderado en comparación con los niños (28.3% vs 18.8%) y un mayor número de niños con porcentaje de grasa elevada en comparación con las niñas (44.8% vs 30.4%, $p = .097$). En el Cuadro 3 a través de una prueba de t-Student se comparó por sexo los grupos clasificados en normopeso, moderado y nivel elevado de grasa. No encontrándose diferencias significativas entre sexos ($p < 0.05$).

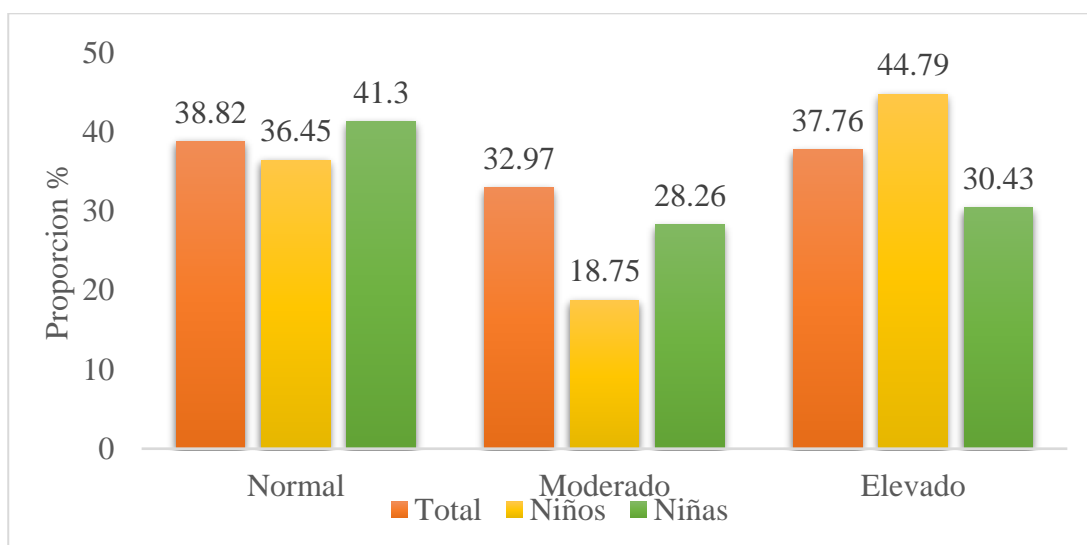


Figura 2. Clasificación de la población de estudio de acuerdo con el porcentaje de grasa corporal (Freedman 2009). Diferencias entre grupos probada por prueba t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales $p < 0.05$.

Cuadro 3. Clasificación de la población de estudio de acuerdo con el porcentaje de grasa corporal (Freedman 2009).

% Grasa corporal	Niños	Niñas	p
Normal	25.36 ± 9.12	28.7 ± 9.52	0.13
Moderado	25.96 ± 8.74	27.75 ± 5.05	0.39
Elevado	31.12 ± 9.16	29.34 ± 11.44	0.47

Diferencias entre grupos probada por *t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

6.2. Evaluación Bioquímica del Perfil Metabólico por Sexo

El Cuadro 4 se muestra información respecto a características del perfil metabólico de los niños las analizadas por sexo. Con excepción de la concentración de VLDL, que fue mayor en las niñas que en los niños, no se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en el resto de las variables estudiadas. Por su parte, la concentración promedio de Lp (a) fue de 0.78mg/dL no observándose diferencia significativa por sexo.

De acuerdo con los percentiles establecidos por Programa Nacional de Hipertensión arterial de Estados Unidos, se encontró que un 6.91% de los niños contaron con niveles de presión arterial sistólica en el percentil 95 o mayor. Por otro lado, la presión arterial diastólica en el percentil 95 o mayor se encontró el 26% de los niños estudiados.

Varios de los niños presentaron valores elevados en el perfil metabólico: el 29.25% de los niños obtuvo valores de colesterol por arriba del percentil 95, un 17% de los niños presentaron valores de colesterol LDL por arriba del percentil 95, mientras que un 42% de ellos obtuvieron valores de triglicéridos arriba del percentil 95, en concordancia con el estudio de (Daniels y Greer, 2008). Por otro lado, un 16.48% de los niños mostraron niveles de HDL por debajo del percentil 5, lo cual puede ser un riesgo cardiovascular, según el estudio reportado por Daniels y Greer, 2008.

Cuadro 4. Perfil metabólico de la población escolar estudiada de acuerdo al sexo.

Parámetro	Total (n=188)	Niños (n=96)	Niñas (n=92)	P
Glucosa (mg/dL)	94.4 ± 13.33*	94.6 ± 13.58*	94.2 ± 13.14*	0.84
Insulina (µIU/ml)	5.4 (0.3 -11.2)**	5.4 (0.3 -11.2)**	5.2 (0.5-11.0) **	0.23
HOMA	1.2 (0.1-2.5)**	1.3 (0.1 – 2.6)**	1.1 (0.2 - 2.4)**	0.2
PAS (mm Hg)	92.65 ± 12.63 (75-105)**	91.7 ± 11.71	93.6 ± 13.53 (75 - 105) **	0.45
PAD (mm Hg)	59.6 ± 12.22	58.5 ± 12.48	60.7 ± 11.92	0.23
Triglicéridos (mg/dL)	87.2 (44.8 -129.6)**	85.2 (42.8 -127.6)**	89.3 (46.9-131.7) **	0.32
HDL (mg/dL)	48.7 (36.4 - 61.0)**	50.1 (37.7 -62.4)**	48.5 (36.2 -60.8) **	0.43
CT (mg/dL)	169.3 (121.6 -217.1)**	168.9 (121.2 -216.7)**	169.4 (121.7 -217.2) **	0.73
LDL-C (mg/dL)	102.7 ± 32.04	103.2 ± 28.91	102.1 ± 35.2	0.81
VLDL (mg/dL)	17.4 (8.9-25.9)**	16.4 (7.9 – 24.8)**	19.15 (11.0 – 27.9) **	< 0.01
Lp (a) (mg/dL)	0.78 (0.1-1.4)	0.7 (0.1 – 1.4)	0.75 (0.09-1.4)	0.42

*Media ± desviación estándar **mediana (intervalo intercuartílar). Abreviaturas: HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, CT: Colesterol Total, LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, VLDL Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, Lp (a); Lipoproteínas Lp (a). Diferencias entre grupos probada por *t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05

6.3. Antecedentes Familiares y Concentración de Lp (a)

En el Cuadro 5 se muestran los antecedentes familiares de ECV presentes en los niños del estudio. Tanto en niños como en niñas se encontró que la diabetes y la obesidad son los padecimientos familiares que con mayor frecuencia están presentes, seguidos por la ECV.

Cuadro 5. Número de niños con antecedentes familiares.

Tipo de Antecedentes	Total (n=188)	Niños (n=96)	Niñas (n=92)
ECV	79	47	32
Diabetes	101	54	47
Colesterol elevado	60	30	30
Obesidad	112	63	49
Triglicéridos elevados	50	28	22

En el Cuadro 6 se muestra un análisis de correlación entre la concentración de la lipoproteína Lp (a) y antecedentes familiares de los distintos padecimientos. Se determinó que el valor de Lp (a) es mayor en los niños que manifestaron tener antecedentes familiares de triglicéridos elevados ($p < 0.01$).

Cuadro 6. Análisis de la correlación entre la concentración de la lipoproteína Lp (a) y antecedentes familiares de ECV.

Tipo de antecedente	r	p
Obesidad	0.004	0.35
ECV	0.002	0.47
Diabetes	0.005	0.75
Colesterol elevado	0.012	0.13
Triglicéridos elevados	0.03	0.01

Análisis de correlación de Pearson para variables normal y Spearman para variables no normales.

6.4 Análisis de Indicadores Bioquímicos en Función del Tamaño Corporal y Composición Corporal

En el Cuadro 7 se analizan cambios en la concentración de los indicadores metabólicos y clínicos evaluados y en especial de la concentración de Lp (a) por efecto del tamaño corporal (z-IMC) (normo peso, sobrepeso y obesidad). Los TR, VLDL-C y la presión arterial se ven significativamente afectados por la obesidad ($p < 0.01$), observándose valores más elevados. No se

encontraron cambios significativos en la concentración de Lp (a) por efecto del tamaño corporal ($p > 0.05$).

Cuadro 7. Cambios en indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en función del tamaño corporal (z-IMC/E).

Indicador	Normopeso (n=125)	Sobrepeso (n=27)	Obesidad (n=36)	p
Glucosa (mg/dL)	93.2 ± 12.8*	99.9 ± 14.5*	94.2 ± 13.4*	<0.05
Insulina (µIU/ml)	6.61 (0.61-12.61)	8.89 (3.22-14.56)	6.50 (0.92-12.18)	0.30
HOMA-IR	1.29 (0.10-2.68)	1.31 (0.06-2.68)	1.06 (0.05-2.17)	0.20
PAS (mm Hg)	87.6 ± 8.6*	96.4 ± 9.4*	107.0 ± 14.5*	<0.01
PAD (mm Hg)	54.9 ± 9.1*	63.3 ± 10.3*	72.8 ± 12.3*	<0.01
Triglicéridos (mg/dL)	86.4 (41.5-127.9)**	83.9 (47.6-120.2)**	108.9 (47.8-169.9)**	<0.01
CT (mg/dL)	173.5 ± 34.9	171.7 ± 29.8	165.6 ± 35.9	0.47
LDL-C (mg/dL)	104.7 ± 33.05	103.5 ± 27.2	95.4 ± 31.7	0.31
VLDL (mg/dL)	16.7 (9.2-24.1)**	17.9 (9.3-24.4)**	23.4 (5.6-41.1)**	<0.01
HDL (mg/dL)	49.9 (38.8-60.9)	51.9 (22.6-67.1)	45.6 (30.8-60.4)	0.1
Lp (a) (mg/dL)	0.7 (0.1-1.5)	0.9 (0.1-1.6)	0.6 (-0.03-1.4)	0.3

Media ± desviación estándar **mediana (intervalo intercuartilar). Abreviaturas: IMC/E puntaje z de índice de masa corporal para la edad, Z-T/E puntaje z de talla corporal para la edad. CC circunferencia de cintura. MCGL masa corporal libre de grasa. MCG masa grasa. CT colesterol total, HDL-C colesterol de lipoproteínas de alta densidad, TG Triglicéridos, LDL-C colesterol de lipoproteínas de baja densidad, PAS presión arterial sistólica, VLDL lipoproteínas de muy baja densidad. PAD presión arterial diastólica. Diferencia entre grupos probada por *ANOVA con prueba post-hoc de Tukey** y Kruskal-Wallis para datos no normales, con pruebas post-hoc Bonferroni ($p < 0.05$).

En el Cuadro 8 se muestra la información de cambios en indicadores metabólicos y clínicos de riesgo cardiovascular en función de la grasa corporal, con especial atención en los posibles cambios en la concentración de Lp (a). Se encontró que los niños con obesidad tuvieron mayor

concentración de VLDL-C y presión arterial ($p < 0.05$) La concentración de Lp (a) no se vio modificada por el contenido de grasa corporal ($p = 0.04$).

Cuadro 8. Cambios en indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en función de la grasa corporal.

Indicador	Normal (n=73)	Moderado (n=44)	Elevado (n=71)	p
Triglicéridos (mg/dL)	87.2 (44.1-126.3)	86.0 (38.9-133.2)	89.2 (32.5-145.9)	0.15
HDL (mg/d)	48.5 (36.8-60.3)	50.6 (36.2-65.1)	48.7 (35.1-62.3)	0.48
PAS (Mm Hg)	89 (79-99)**	90 (85-95)**	100 (85-115)**	<0.01
PAD (Mm Hg)	53.5 ± 8.7* 164.5	57.2 ± 8.5* 173.8	67.3 ± 13.1* 172.9	<0.01
CT (mg/dL)	(120.5-208.6)	(121.5-226.0)	(127.2 -218.7)	0.96
LDL-C (mg/dL)	104.2 ± 34.0 16.4	100.7 ± 31.0 17.21	102.4 ± 30.8 19.0	0.84
VLDL (mg/dL)	(8.5-24.3)** 0.6	(9.6-24.8)** 0.84	(6.3-31.7)** 0.79	<0.01
Lp (a) (mg/dL)	(-0.1-1.5)	(0.3-1.3)	(0.09-1.4)	0.4

*Media ± desviación estándar **mediana (intervalo intercuartílar). Abreviaturas: IMC/E puntaje z de índice de masa corporal para la edad, HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, CT: Colesterol Total, LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, VLDL Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, Lp (a); Lipoproteínas Lp (a). Diferencia entre grupos probada por *ANOVA con prueba post-hoc de Tukey** y Kruskal-Wallis para datos no normales, con pruebas post-hoc Bonferroni ($p < 0.05$).

7. DISCUSIÓN

7.1. Evaluación General de la Población Infantil Estudiada

En la presente investigación quedaron incluidos 188 niños, con un total de 96 niños (51%) y 92 niñas (49%). El análisis general sobre la composición corporal indica que la prevalencia de sobrepeso y obesidad de niños y niñas es de 33%, esta cifra es similar a la reportada por la ENSANUT 2018, y para la zona rural (29.7%). Los hallazgos refieren que los niños tuvieron más sobrepeso que las niñas (15.6% vs 13%) y por el contrario las niñas más obesidad que los niños (18.7% vs 19.5%). Estudios previos en escolares sonorenses encontraron resultados similares (Amaya, 2011; Ramírez *et al.*, 2012; Ayala 2016).

De acuerdo a estudios anteriores en población infantil sonorense (Vega Bentacourt, 2016; Mendívil Ayala, 2016), los escolares tienen un estilo de vida sedentario y una dieta alta en calorías provenientes de grasa y azúcares simples entre ellos fructosa proveniente de bebidas azucaradas, lo que se asocia con un aumento de peso corporal que lleva al sobrepeso y obesidad. El sobrepeso y la obesidad en la infancia están relacionados con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión, dislipidemias, ECV, cáncer y diabetes (Reilly y Kelly, 2011).

En la clasificación por sexo los resultados muestran una edad promedio de 7.4 años. El contenido promedio de grasa corporal fue de 28.3% clasificando al total de los niños como contenido moderado. Sin embargo, al mismo tiempo se encontró un porcentaje de grasa elevado en un 30.43% en niñas y 44.7% en niños. En promedio un 37.8% de los niños evaluados tuvo un porcentaje de grasa elevado. Se encontró un mayor número de niñas con porcentaje de grasa moderado en comparación con los niños (28.2% vs 18.7%).

Por otro lado, las niñas tuvieron mayor CC (55.8 cm en niñas vs 54.9 cm en niños). También las niñas obtuvieron mayor Z-P/E (0.6 niñas vs 0.4 niños). Estudios previos en escolares sonorenses encontraron resultados similares (Amaya Díaz, 2011; Ramírez Murillo, 2012; Ayala Mendívil, 2016).

En el análisis de los 188 niños que quedaron incluidos en el presente estudio, se evaluó la

circunferencia de cintura (CC) como un indicador de obesidad abdominal (IDF, 2007). Los valores promedio se encontraron dentro de la normalidad (54.9 cm en niñas y 55.8 cm en niños). No obstante, un 24.4% de los niños tuvieron CC de cintura elevada (13.82 % de niñas y 10.63% de niños), observándose niñas con CC de 96.6 cm y niños con 87.6 cm. La grasa visceral se relaciona con una disfunción cardiometabólica y con la liberación de ácidos grasos al torrente sanguíneo, aumentando la disponibilidad de lípidos (como AG libres) que promueven la inflamación subclínica y la resistencia a insulina (Rosen y *Spielgeman* 2014; Neeland; *et al.*, 2019; Stefan, 2020). Su presencia aumenta el riesgo de hipertensión, ataques al corazón, DM2 e hiperlipidemias (Karlsson *et al.*, 2019).

En las mediciones clínicas se determinó que el 6.91% de los niños tiene presión arterial sistólica elevada (PAS) y un 26% presión arterial diastólica elevada (PAD) (> percentil 95). Estudios previos en niños escolares de la región también han señalado alteraciones en este indicador (Ramírez *et al.*, 2012; Vega Betancourt *et al.*, 2016). Esto es relevante ya que la presión arterial conlleva a que las células lisas de la pared de los vasos sanguíneos y arterial empiecen a sufrir daños que en el paso del tiempo permitan la acumulación de lípidos y el consecuente daño a la arteria.

7.2. Perfil Metabólico

En el perfil lipídico no se observaron diferencias por sexo, pero sí se determinó que del total de niños evaluados un 29.2 % tienen CT elevado y un 17 % LDL-C elevada. De igual manera se encontró que 16.4 % presentó valores muy bajos de HDL-C (\leq percentil 5), condición denominada hipoalfalipoproteinemia. Nuestros resultados son similares a los observados con anterioridad para esta población (Vega Betancourt, 2016; Amaya Díaz, 2011).

A pesar de que el promedio de los niños presenta concentraciones normales de glucosa ($94.4 \pm DS$ mg/dL), el 28.8 % tuvo glucosa alterada (> 100 mg/dL), y del mismo modo encontró que el 40.5 % tuvo resistencia a insulina. Nuestros resultados son similares a los del estudio base, así como a los observados con anterioridad para esta población por otros estudios (Vega Betancourt, 2016; Amaya Díaz, 2011).

7.3. Composición Corporal

Los niños presentaron en promedio 24.5 kg de peso corporal (24.7 kg en niñas y 24.3 kg en niños). En la clasificación de Z-IMC/E, a pesar de que hubo un promedio de 0.05 (valor en rango normal), se observó que un 33.5% de los niños están en rangos de sobrepeso u obesidad (34.3% niños y 32.6% las niñas). Este resultado es similar al presentado por ENSANUT 2018 y al estudio base. En promedio los niños obtuvieron un porcentaje de grasa 28.33%. Sin embargo, un 37.7% de los niños presentaron un porcentaje elevado de este indicador (44.7% de los niños y 30.43% de las niñas).

Tanto los niños como las niñas presentaron alteraciones bioquímicas y de tamaño corporal, condiciones que pudieran elevar los riesgos negativos y presentar en el futuro problemas de índole cardiovascular, tales como el inicio del aterosclerosis. Esto puede derivar a enfermedades en la etapa adulta tales como infarto al miocardio o accidente cerebrovascular.

7.4. Lipoproteína Lp (a)

Las concentraciones elevadas de la lipoproteína Lp (a) se han identificado como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular en adultos jóvenes. Estudios prospectivos y de casos y controles han identificado los niveles elevados de lipoproteína Lp (a) como un factor de riesgo de infarto de miocardio prematuro (Teber *et al.*, 2010; DiAngelantonio *et al.*, 2012). De acuerdo con algunos estudios realizados en adultos hombres y mujeres, se ha determinado que una concentración entre 30-50 mg/dL de Lp(a) está asociada con infarto agudo al miocardio y también con infarto cerebral (Stein y Raal., 2016; Zotikov *et al.*, 2017; Pare *et al.*, 2019; Gragnano *et al.*, 2018; Match *et al.*, 2020; Berman *et al.*, 2020).

Algunos estudios señalan que esta lipoproteína se expresa completamente en la niñez en el primer o segundo año de vida, un patrón que es claramente diferente al de otras lipoproteínas, que típicamente sólo alcanzan niveles de adulto después de la adolescencia (McNeal, 2015). Por otro lado, en otros estudios se ha observado que existen cambios en la concentración de Lp (a) en una

misma persona a través del tiempo (De Boer y Wiegman, 2019) Es así que las recomendaciones que se hacen en la práctica clínica de analizarla una sola vez en la vida debido a que sus valores no cambian en el tiempo, no son del todo correctas. A la fecha, en el caso de los niños sólo se dispone de datos preliminares sobre el papel de Lp (a) como factor de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

Uno de los objetivos importantes de la presente investigación fue el de determinar la concentración sanguínea de la lipoproteína Lp (a) en niños de edad escolar sonorenses. Dado que a la fecha no existen valores de referencia para la población infantil para determinar su adecuación, los resultados fueron comparados con los hallazgos de otros estudios.

La concentración promedio encontrada en los niños escolares sonorenses fue de 0.78 mg/dL (0.1-1.4). Este valor no es similar a ningún valor encontrado a la fecha en la literatura. Kappou *et al.*, (2018) en un estudio en niños y adolescentes de Grecia reportó valores promedio de 24.2mg/dL. Por su parte (Qayum *et al.*, 2018) en un estudio realizado en EUA con una muestra de 257 niños, 110 (42.8%) tenían Lp (a) elevada (≥ 30 mg/dL) y 147 (57.2%) tenían Lp (a) normal (< 30 mg/dL). Hubo una mayor prevalencia de niños afroamericanos en el grupo de Lp (a) alta (19.3%) en comparación con el grupo de Lp (a) normal (2.1%) ($p < 0.001$). La Lp (a) elevada se asoció a antecedentes familiares positivos de ECV prematura ($p = 0.03$) (Quayum *et al.*, 2018).

(Teber *et al.*, 2018) en un estudio realizado en Turquía con una muestra de 52 niños con accidente cerebrovascular y 78 niños como grupo control, reportó que el 26.9% de los niños con accidente cerebrovascular tenían niveles elevados de lipoproteína (a) (≥ 30 mg/dL) en comparación con el grupo control.

El valor promedio obtenido de la lipoproteína de Lp (a) en nuestros niños puede considerarse muy bajo, por lo que esto indicaría que no existe riesgo alguno de ECV, ahora o en el futuro. Sin embargo, por un lado, observamos como los niños evaluados tienen problemas de sobrepeso y obesidad en conjunto con la presencia de dislipidemias y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, que son en sí mismos factores de riesgo que no concuerdan con el hallazgo de un riesgo muy bajo debido a la concentración de Lp (a) encontrada. Por otro lado, el hecho de que se encuentre tan alejado de los valores reportados nos lleva a considerar que es posible que el análisis de la lipoproteína en el laboratorio deba de realizarse en muestras de suero en fresco, pues su catabolismo es demasiado rápido que no permite que se pueda conservar en ultracongelación en el tiempo (10 años). En los estudios reportados hasta ahora sobre la lipoproteína no hay ninguno que

haya manifestado haber utilizado sueros mantenidos en congelación.

Tomando en cuenta ambos aspectos creemos que las concentraciones obtenidas no pueden ser consideradas como adecuadas y que se debe de realizar un nuevo estudio a fin de obtener nuevos datos con condiciones apropiadas.

Existe una variabilidad significativa en los niveles de Lp(a) entre las distintas razas y etnias se han demostrado tasas más elevadas de Lp (a) en los niños de raza negra en comparación con los niños caucásicos. En el estudio de Copenhague en adultos blancos, se observó un valor de mediana de 12 mg/dL (5-32 mg/dL), mientras que en los hispanos fue de 19 mg/dL (8-43 mg/dL), y en los negros de 39 mg/dL (19-69 mg/dL) (McNeal *et al.*, 2020).

El separar por etnia o raza ha resultado muy adecuado ya que la evidencia de varios estudios sugiere que hay variaciones en la concentración de Lp (a). Se podría con esto establecer el riesgo que tiene la población de estudio para tratarla de una manera más eficiente. Otros factores no genéticos que pueden influir en la concentración de Lp (a) son la edad, sexo y hábitos de estilo de vida.

7.5. Concentración Sérica de Lp (a) y Antecedentes Familiares

Se ha recomendado el cribado selectivo de los lípidos sanguíneos en la infancia si hay antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura o si los padres tienen dislipidemia (Lapinleimu *et al.*, 2015). De acuerdo a Kapopou *et al.*, 2018 los niños con antecedentes familiares de ECV, diabetes y obesidad tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en el futuro. También están los factores de riesgo genéticos de desarrollo de ECV como es la hipercolesterolemia familiar homocigótica o heterocigótica (Ferrati *et al.*, 2019)

En nuestro estudio se determinó que los niños tienen antecedentes familiares de factores de riesgo de ECV, obesidad, dislipidemias y diabetes así como antecedentes manifiestos de ECV per se, más sin embargo no se mencionó ningún caso de hipercolesterolemia familiar. Aun cuando encontramos concentraciones de Lp (a) muy bajas realizamos un análisis para determinar posibles diferencias por la presencia o no de antecedentes familiares de ECV. Observamos que los niños con antecedentes familiares de triglicéridos elevados tuvieron significativamente una concentración mayor de Lp (a) que los niños sin antecedentes ($p < 0.01$). De igual manera se obtuvo

una asociación positiva y significativa entre Lp (a) y triglicéridos ($r = 0.03$; $p = 0.01$)

Las dislipidemias pueden ser padecimientos presentes en varios miembros de una familia y pueden mantenerse a lo largo de varias generaciones. Los antecedentes de padres con hiperlipidemia predijeron con bastante frecuencia la hiperlipidemia en los niños. Además, la lipoproteína Lp (a) se encontraba elevada en algunos padres y se asoció con la dilatación de la arteria braquial. (Lapinleimu *et al.*, 2015).

(Kappou *et al.*, 2018) en un estudio con niños y adolescentes griegos con y sin antecedentes familiares de ECV, sobrepeso y obesidad, observaron que el promedio de Lp(a) fue diferente entre los grupos. La Lp(a) en los niños con antecedentes familiares de ECV fue de 34.8 mg/dL y sin antecedentes de 29.8.2mg/dL, por lo que los investigadores consideraron que los niños con antecedentes familiares de ECV tienen un mayor riesgo de padecer ECV en el futuro.

Finalmente, el análisis realizado para determinar posibles cambios en la concentración de Lp(a) debido al tamaño corporal y porcentaje de grasa corporal no observó cambios, contrario a lo observado pro (Kappou *et al.*, 2018) quienes sí observaron cambios. Los niños con un IMC > 25 tuvieron valores promedio de Lp (a) de 31.3 mg/dL en tanto los niños con normo peso tuvieron valores promedio de 24.2mg/dL.

8. CONCLUSIÓN

La población infantil estudiada tiene presentes algunos factores de riesgo cardiovascular como obesidad, grasa corporal elevada, CT y LDL-C elevado, HDL-C bajo y TR elevados.

La diabetes y la obesidad son los padecimientos familiares que con mayor frecuencia estuvieron presentes en los niños del estudio, seguidos por la ECV.

La concentración promedio observada de Lp(a) fue de 0.78 mg/dL no observándose diferencia significativa por sexo. De acuerdo a lo reportado en la literatura sobre el tema, este valor no representa riesgo cardiovascular; sin embargo, se concluye que es necesario realizar nuevos estudios que confirmen estos hallazgos.

No se observaron cambios significativos en la concentración de Lp (a) por efecto del tamaño corporal ni tampoco se vio modificada por el contenido de grasa corporal. Sin embargo, la concentración de Lp(a) se encontró más elevada en los niños que manifestaron tener antecedentes familiares de triglicéridos elevados por lo que se observó una correlación positiva entre esas dos variables.

9. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Como una limitación del estudio se tiene que en el análisis de la lipoproteína Lp (a) se obtuvieron resultados muy bajos comparados con valores de personas adultas. Esto pudo haber sido causado por el tiempo de congelación de la muestra de suero, en el cual se pudo haber degradado la Lp (a).

Fortalezas: se generaron datos sobre los valores de lipoproteína Lp (a) presentes en niños de edad preescolar en población sonoreense utilizando datos y muestras biológicas (suero) de un estudio anterior realizado en el 2012. Estos valores se relacionaron con indicadores bioquímicos y datos antropométricos. Se recabó información que permite conocer el estado actual entre distintos tipos de composición corporal en niños de ambos sexos y sus niveles de lipoproteína Lp (a).

10. REFERENCIAS

- Amaya-Díaz M. (2011) Evaluación del patrón de predominancia de las subfracciones de la lipoproteína HDL y su asociación con riesgo cardiovascular en niños de edad escolar. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora México.
- AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva. WHO, 2009. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
- Ayala-Mendivil A. (2016) Presencia de hígado graso no alcohólico en niños escolares sonorenses, asociada al consumo de azúcares simples y grasa. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora México.
- Ballesteros-Vásquez MN., García-Gómez S., Artalejo-Ochoa E., Vargas-Tequida B., Ponce, Martínez J.A., and Robles-Sardin A.E. 2019. Biomarker disorder of cardiovascular and type 2 diabetes in preschoolers in Northwest Mexico: An exploratory study. *Acta Pediatr Mex.* 40(1):1–10
- Ballesteros-Vazquez, Ramírez-Murillo C., Guillot-Sánchez E., Artalejo-Ochoa QB, Robles-Sardin AE., Ponce-Martínez JA. 2015. Prevalence of Metabolic Syndrome Diagnosed by Three Different Criteria in School-Aged Children from Rural and Urban Areas of Northwest Mexico. *J Metabolic Syndr* 4: 181.
- Beheshtiana A., Shitolea S., Segalb A., Leifer D., Russell P., Dana L., Raderd J., Devereux B., Kizer J. 2016. Lipoprotein (a) level, apolipoprotein (a) size, and risk of unexplained ischemic stroke in young and middle-aged adults. *Atherosclerosis.* 253:47-53.
- Berman, A.N.; Blankstein, R. 2019. Current and future role of lipoprotein(a) in preventive cardiology. *Curr. Opin. Cardiol.* 34, 514–518.
- Berman A., Biery D., Ginder C., Hulme O., Marcusa D., Leiva O., Wu W., Singh A., Divakaran, S., Hainer J., Turchin A. 2020. Study of lipoprotein(a) and its impact on atherosclerotic cardiovascular disease: Design and rationale of the Mass General Brigham Lp(a) Registry. *Clinical Cardiology.* 11(43): 1219-1215.
- Birukova, A.A.; Lee, S.; Starosta, V.; Wu, T.; Ho, T.; Kim, J.; Berliner, J.A.; Birukov, K.G. 2012. A Role for VEGFR2 Activation in Endothelial Responses Caused by Barrier Disruptive OxPAPC Concentrations. *PLOS ONE*, 7, e30957.
- Boffa M., Koschinsky. 2016. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease. *Journal of lipid research.* 57:745-57.
- Bucci C., Tana C., Giamberardino M., Cipollone F. 2016. Lp(a) and cardiovascular risk: investigating the hidden side of the moon. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 26:980-986.
- Charles C. Allain, Lucy S. Poon, Cicely S. G. Chan, W. Richmond, y Paul C. Fu. 1974. "Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol." *Clin Chem* 20(4): 470-475.
- Coassin S., Erhart G., Weissensteiner H., Guimaraes de Araujo M.E., Lamina C., Schonherr S.,

- Forer L., Haun M., Losso J.L. 2017. A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp (a) and cardiovascular risk reduction. *European Heart Journal*. 38:1823-1831
- Croyal M., Blanchard V., Ouguerram K., Chétiveaux M., Cabioch L., Moyon T., Billon-Crossouard S., Aguesse A., Bernardeau K., Le May C., Flet L., Lambert G., Hadjadj S., Cariou B., Michel M., Nobécourt-Dupuy E. 2020. VLDL (Very-Low-Density Lipoprotein)-apo E (Apolipoprotein E) May Influence Lp(a) (Lipoprotein [a]) Synthesis or Assembly. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 40:00–00.
- Daniels SR. y Greer FR. 2008. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 122(1): 198-208.
- De Boer H., Wiegman K. 2019. Lipoprotein (a) levels over time: a long-term follow-up study of a large cohort of children. *Journal of atherosclerosis*. 6:1681.
- De la Peña A., Izaguirre R., Anglés-Cano E. 2001. Lipoproteína (a), ¿es un factor de riesgo en la enfermedad aterotrombótica coronaria. *Archivos Cardiología de México*. 71:188-192
- Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., Kaptoge S., Caslake M., Thompson A., Butterworth A., Sarwar N., Wormser D. 2012. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *Journal of the American Medical Association*. 307:2499–2506.
- Durrington P., Schofield J., Siahmansur T., Soran H. 2014. Lipoprotein (a): gene genie. *Current opinion in Lipodology*. 25(4):289-9.
- Edelstein C., Pfaffinger D., Yang M. 2010. Naturally occurring human plasminogen, like genetically related apolipoprotein(a), contains oxidized phosphatidylcholine adducts. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1801:738–745.
- Enkhmaa B., Erdembileg A., Berglund L. 2016. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *The journal of Lipid Research*. 57:1111-1125.
- Enkhmaa B., Petersen K., Kris-Etherton P., Lars Berglund L. 2020. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp (a)?. *Nutrients*. 12:2024.
- ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 Resultados nacionales [Internet]. Vol. 53, Instituto Nacional de Salud Pública. México; Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf.
- Ferranti S., Steinberger J., Ameduri R. 2019. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 139:13.
- Ferretti G., Bacchetti T., Johnston P., Banach M., Pirro M., Sahebkar A. 2018. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis. *Journal of Cellular Physiology*. 233(4):2966-2981.
- Freedman, D. S., Wang, J. C., Thornton, Z. Mei, A. B. Sopher, and R. N. J. Pierson. 2009. Classification of Body Fatness by Body Mass Index-for-Age Categories Among Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163(9): 805-811.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I. y D. S. Fredrickson. 1972. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972;18(6): 499-502.

- García-Gómez, C.; Bianchi, M.; de la Fuente, D.; Badimon, L.; Padró, T.; Corbella, E.; Pintó, X. 2014. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship?. *World J. Orthop*, 5, 304–311.
- Gencer B., Kronenberg F., Stroes E. 2017. Lipoprotein(a): the revenant. *European Heart Journal*.38:1553-1560.
- Gentile, M.; Iannuzzo, G.; Mattiello, A.; Marotta, G.; Iannuzzi, A.; Panico, S.; Rubba, P. 2016. Association between Lp(a) and atherosclerosis in menopausal women without metabolic syndrome. *Biomarkers Med.*, 10, 397–402.
- Gentile, M.; Simeon, V.; Iannuzzo, G.; Mattiello, A.; di Taranto, M.D.; Panico, S.; Rubba, P. 2020. Lipoprotein (a) is an independent predictor of cardiovascular events in Mediterranean women (Progetto Atena). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 27, 2248–2250.
- Gómez M., Valleb V., Arósc F. 2009. LDL oxidada, lipoproteína(a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (estudio FORTIAM). *Cardiología*. 62:373-382.
- Gragnano F., Fimiani F., Natale F., Cesaro A., Bianchi R., Crisci A., Sperlongano S., Limongelli P., Calabro, C. 2018. Lipoprotein screening in patients with premature myocardial infarction: clinical role and impact on decision-making. *Atherosclerosis*. 275:161.
- Gudbjartsson D.F., Thorgeirsson G., Sulem P. 2019. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 74:2982-2994.
- Guerrero Alcocer, Elvira Vianey. 2011. Evaluación de cambios en composición corporal a través de la técnica de dilución con deuterio y análisis de riesgo cardiovascular en niños sonorenses. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Heinrich N., Johan von Scholten B., Reinhard H., Persson F., Ahluwalia T., Hansen T., Parving H.Jacobsen P., Rossing P. 2020. Lipoprotein (a) and renal function decline, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes and microalbuminuria. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 34:107593.
- IDF. 2007. "The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents." *International Diabetes Federation*. 2-23.
- Iannuzzo, G.; Tripaldella, M.; Mallardo, V.; Morgillo, M.; Vitelli, N.; Iannuzzi, A.; Aliberti, E.; Giallauria, F.; Tramontano, A.; Carluccio, R.; Calcaterra, I.; Di Minno, M.N.D.; Gentile, M.2021. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicines*. 9, 838.
- Interator H., Lebenthal Y., Hoshen M. 2017. Distinct lipoprotein curves in normal weight, overweight and obese children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 65:673-680.
- Jawi, M.M.; Frohlich, J.; Chan, S.Y. 2020. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein (a) Molecule. *J. Lipids*. 3491764.
- Jelliffe DB, and Jelliffe EPF. 1989. *Community nutritional assessment; with special references to countries less technically developed*. Nueva York: Oxford University Press.

- Kappou K., Bisbinas V., Karabouta Z. 2018. Correlation of Lipoprotein(a) levels and family history of cardiovascular disease in a sample of overweight/obese children and adolescents. *725:3-167*.
- Karlsson T, Rask-Andersen M, and Pan G. 2019. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med; 25: 1390–95*.
- Khera A., Everett B., Caulfield M., Hantash F., Wohlgenuth J., Ridker P., Mora S. 2014. Lipoprotein (a) Concentrations, Rosuvastatin Therapy, and Residual Vascular Risk. *Circulation. 129 (6):635-642*.
- Kronenberg F. 2016. Human genetics and the causal role of lipoprotein (a) for various diseases. *Cardiovascular Drugs and Therapy. 30:87-100*.
- Kronenberg F., Utermann G. 2013. A review of the genetics of lipoprotein(a) and progress towards demonstrating cardiovascular end-points from Lp(a)-lowering. *Lipoprotein(a): resurrected by genetics. Journal of Internal Medicine. 273:6–30*.
- Lamina C., Kronenberg. F. 2019. Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes a mendelian randomization analysis. *Journal of the American Medical Association Cardiology. 4:575-579*.
- Lange K.S., Nave A.H., Liman T.G., Grittner U., Endres M., Ebinger M. 2017. Lipoprotein (a) levels and recurrent vascular events after first ischemic stroke. *Stroke. 48:36-42*.
- Lapinleimu J., Raitakari O.T., Lapinleimu H., Pahkala K., Connemaa T., Simell O.G., Viikari J.S.A. 2015. High lipoprotein (a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children. *Journal Pediatrics. 166:947-52*.
- Liu S.L., Wu N.Q., Guo Y.L., Zhu C.G., Gao Y., Sun J., Xu R.X., Geng Liu, Dong Q., Jun Li J. 2019. Lipoprotein(a) and coronary artery disease in chinese postmenopausal female patients: a large cross-sectional cohort study. *Postgraduate medical journal. 1128:534-540*.
- Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M.J.; De Backer, G.G.; Delgado, V.; Ference, B.A.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J. 41, 111–188*.
- Macvanin MT, Rizzo M, Radovanovic J, Sonmez A, Paneni F, Isenovic ER. 2022. Role of Chemerin in Cardiovascular Diseases. *Biomedicines. 10(11):2970*.
- Marcovina, Santica M., and John J. Albers. 2016. "Lipoprotein (a) measurements for clinical application." *Journal of lipid research 57.4. 526-537*.
- Mazhar Z., Hughes A., Garelnabi M. 2017. Targeting the role of lipoprotein (a) in Stroke. *Cardiovascular & Haematological Disorders. 17:64-72*.
- Mbanya J., Gan D. 2006. *Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation. 3rd edn. McConell J., Guadagno P., Dayspring T., Hoefner D., Thiselton D., G. Warnick R., Harris W. 2014. Lipoprotein(a) mass: A massively misunderstood metric. *Journal of Clinical Lipidology. 8:550-553*.
- McNeal C.J. 2015. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *Journal of Clinical Lipidology .9:57–66*.

- McNeal C.J., Peterson A.L., McNeal C.J., Peterson A.L. (2020). Lipoprotein (a) in youth. South Dartmouth (MA): Recuperado: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395570/>.
- Miles, L.A.; Baik, N.; Lighvani, S.; Khaldoyanidi, S.; Varki, N.M.; Bai, H.; Mueller, B.; Parmer, R.J. 2017. Deficiency of plasminogen receptor, Plg-RKT, causes defects in plasminogen binding and inflammatory macrophage recruitment in vivo. *J. Thromb. Haemost.* 15, 155–162.
- Milián R.L., Sánchez R.G. 2017. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica desde la niñez a la adultez. *Revista Cubana de Pediatría.* 89:3.
- Nave A., Lange K., Leonards C., Siegerink B. 2015. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Journal Atherosclerosis.* 242:496-503.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 715–25.
- NHBPEP. 2005. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication: 3-47.
- Noonan J., Bobik A. Karlheinz P. 2020. The tandem stenosis mouse model: Towards understanding imaging, and preventing atherosclerotic plaque instability and rupture. *British Journal of pharmacology.* 179: 979-997.
- Nordestgaard, B.G.; Langsted, A. 2016. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J. Lipid Res.* 57, 1953–1975.
- OMS. Organización Mundial de la Salud. 2015. Acceso, centro de prensa, notas descriptivas, detalle, Obesidad y sobrepeso. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
- OMS. Organización Mundial de la Salud. 2020. Acceso, Temas de salud. Enfermedades Cardiovasculares. Recuperado de: https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.
- Orsó and Gerd Schmitz corresponding .2017. Lipoprotein (a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clin Res Cardiol Suppl.*12 (Suppl 1): 31–37.
- Palmeira, Camêlo A. 2013 Lipoproteína (a) y factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Revista Paul Pediatrics.* 31:531-537.
- Paré G., Çaku A., McQueen M., Anand S., Enas E., Clarke R., Boffa B., Koschinsky M., Wang X., Salim S. 2019. Lipoprotein(a) levels and the risk of myocardial Infarction among 7 ethnic groups. *Circulation.* 139(12): 1493-1496.
- Pirro M., Bianconi V., Paciullo F., M.R. Mannarino. 2017 Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity. *Pharmacological Research.* 119:178-187.
- Prendergast C.J., Kelley J.C., Linton E.F., Linto M.F. 2017. Lp(a) in childhood. *Current Cardiovascular Risk Reports.* 11: 26
- Qayum O., Alshami N., Ibezim C., Reid K, Noel-Macdonnell., Raghuvver G. Lipoprotein (a): Examination of cardiovascular risk in a pediatric referral population. *Pediatric Cardiology.*

2018; 39:1540–1546.

- Rae E., Kavey W., O'Donnell C.J., Donato K.A., Fulwood R., De Jesus J., Simons-Morton D.G. 2011. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. *Pediatrics*.128:213–256.
- Ramírez-López E, Grijalva-Haro MI, Valencia ME, Ponce JA y Artalejo E. 2005. Impacto de un programa de desayunos escolares en la prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular en niños sonorenses. *Salud Pública Mex*. 47(2):126-133.
- Ramírez Murillo. 2012. Presencia del Síndrome Metabólico en Escolares de 6 A 9 Años de Zonas Urbana y Rural del Estado de Sonora. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro 80 de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Reilly JJ, Kelly J. 2011. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity*.;35:891–8.
- Romagnuolo R., Marcovina S., Boffa M., Koschinsky M. 2014. Inhibition of plasminogen activation by apo (a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo (a). *Journal of Lipid Research*.55:625–634.
- Rosen ED and Spiegelman BM. 2014. What we talk about when we talk about fat. *Cell*; 156: 20–44.
- Rowland C., Pullinger C., Luke M. 2014. Lipoprotein (a), LPA Ile4399Met, and fibrin clot properties. *Thrombosis Research*.133:863–867.
- Sally, P.; McCormick, A.; Schneider, W. 2019. Lipoprotein(a) catabolism: A case of multiple receptors. *Pathology*. 51, 155–164.
- Shah, N.P.; Pajidipati, N.J.; McGarrah, R.W.; Navar, A.M.; Vemulapalli, S.; Blazing, M.A.; Shah, S.H.; Hernandez, A.F.; Patel, M.R. 2020. Lipoprotein(a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am. J. Cardiol*. 126, 94–102.
- Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G.2016. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *The Journal of Lipid Research*. 57: 1339-1359.
- Sharma, M.; Redpath, G.; Williams, M.J.; McCormick, S.P. 2017. Recycling of Apolipoprotein(a) After PlgRKT-Mediated Endocytosis of Lipoprotein(a). *Circ. Res.*, 120, 1091–1102.
- Shipman K.E., Lawson A.J., Alkaaby W., Jones A.F., Cramb R. 2016. Lipoprotein and lipid metabolism: Lp (a) Metabolism: Lp (a). *Lipoprotein (a) measurement and association with medical history in lipid clinics*. *Atherosclerosis*. 252:122.
- Sofi F., Marcucci R., Abbate R. 2007. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*.120:728–733.
- Spence J., Koschinsky M. 2012. Mechanisms of lipoprotein (a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both?. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 32:1550–1551.
- Stefan, N. 2020. Causes, consequences, and treatment of metabolically un healthy fat distribution. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8(7), 616-627.

- Steffen B.T., Duprez D., Bertoni A.G., Guan W., Tsai M.Y. 2018. Lp (a) lipoprotein (a) -related risk of heart failure is evident in whites but not in other racial/ethnic groups the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 38:2498-2504.
- Stein E.A., Raal F. 2016. Future directions to establish lipoprotein(a) as a treatment for atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*.30:101-108.
- Subrata K. 2020. Elevated Lipoprotein A in South Asians and the Associated Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Current problems of Cardiology*. 00:100581.
- Sultan S., Dowling M., Kirton A., Veber G., Elkind L. 2018. IPSS Investigators. Dyslipidemia in children with arterial ischemic stroke: prevalence and risk factors. *Pediatrics Neurology*. 78: 46-54.
- Teber S., Deda G.I., Akar N., Soyl K. 2010. Lipoprotein (a) levels in childhood arterial ischemic stroke. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*.16:214-217.
- Trinder P. 1969. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non – carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol*. 22(2):158-161.
- Tsimikas S. 2017. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 69(6):692-711.
- Valenzuela L. 2010. Consumo de Ácidos Grasos Trans y su Asociación con las Concentraciones de HDL en Población Sonorense. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Vega E. & Ballesteros M. 2016. Análisis de la Actividad de Enzimas Involucradas en el Transporte Reverso del Colesterol y su Asociación con el hdl-c. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Von A., Kleffmann, T., Williams, M., McCormick, S. 2011. Proteomics of Lipoprotein (a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *J. Proteom.*, 74, 2881–2891.
- Vuorio A., Watts G., Schneider W., Tsimikas S., Kovanen P. 2020. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med*. Jan;287(1):2-18. doi: 10.1111/joim.12981.
- Wahlefeld, A. y H. Bergmeyer. 1974. "Methoden der Enzymatischen Analyze, 3a edición, tomo II, Verlag Chemir, Wheinheim P.
- Warnick GR, Benderson J y Albers JJ. 1982. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*. 28(6):1379-1388.
- Welsh P., Morales C., Rosemary B., Ferguson L., Marka P., Lewsey J., Graya S., Lyallc D., Gilla J., Pellc J., Lemosd J., Willeite P., Sattara N. 2019. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction and estimating benefits from novel interventions Brief Title: Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in UK biobank. *Institute of Cardiovascular and Medical Sciences*. 140(7): 542–552.
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S. 2002. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on

Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 106(1):143–60.

Wilson D.P., Jacobson T.A., Jones P.H, Marlys L. Koschinsky M.L., McNeal C.J., Nordestgaard B.G., Orringer C.E. 2020. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the national lipid association. *Journal of Clinical Lipidology*.14:155-156.

Zawacki A.W., Dodge A., Woo K.R.J.C., Peterson A.L. 2018. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-c for early onset of cardiovascular disease in family members. *Journal Clinical Lipidology*.12:1445-1451.

Zekavat S.M., Ruotsalainen S.2018. Lipids working group. Deep coverage whole genome sequences and plasma lipoprotein (a) in individuals of european and african ancestries. *Nature Communications*.9:2606

Zotikov A., Abdulgamidov M., Demidova V., Ivandaev A., Kozhanova A., Afanasieva M.2017. Lipoprotein (a) as a predictor of severe atherosclerotic lesion after surgery on peripheral arteries. *Russian Cardiology Research and Production Center*. 263:208.

11. ANEXO

“Presencia del síndrome metabólico en escolares de 6 a 9 años de zonas urbana y rural”

Cuestionario No.

Ficha de ID

ID niño (a)

Clave

CUESTIONARIO CLÍNICO

Lugar y fecha de la entrevista ____/____/____

Nombre y apellidos del niño: _____

Dirección actual: _____

Teléfono: _____ Celular: _____ Grado: _____ Grupo _____

Escuela: _____

Colonia: _____

DATOS DE LOS PADRES

Nombre de la madre: _____

Originaria de: _____

Nombre del padre: _____

Originario de: _____

DATOS PERSONALES DEL NIÑO (A)

Fecha de nacimiento: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Originario de: _____

Años de residencia en el lugar: _____

Sexo: H () M ()

Peso al nacer _____ gramos

Talla al nacer _____ centímetros

“Presencia del síndrome metabólico en escolares de 6 a 9 años de zonas urbana y rural”

Tiempo de lactancia materna: _____ años _____ meses

Tipo de Parto: Natural () Cesárea ()

Embarazo a término: si () no () Meses _____

DATOS DE SALUD DEL NIÑO (A)

1. ¿Padece de diabetes? SI () NO ()
2. ¿Padece enfermedades del corazón? SI () NO ()
3. ¿Padece de tiroides? SI () NO ()
4. ¿Toma algún suplemento? SI () NO () ¿Cuál es? _____
5. ¿Toma algún medicamento? SI () NO () ¿Cuál es? _____

¿Para qué? _____

Antecedentes familiares:

6. ¿Hay alguien de su familia con obesidad) **SI** () **NO** () ¿Quién es ? _____
7. ¿Alguien de su familia padece enfermedad del corazón o problemas de circulación? **SI** () **NO** ()
¿Quién es? _____ ¿A qué edad inicio la enfermedad? _____
¿Quién es? _____ ¿A qué edad inicio la enfermedad? _____
¿Quién es? _____ ¿A qué edad inicio la enfermedad? _____
8. ¿En la familia hay alguien con colesterol alto? **SI** () **NO** () ¿Quién?: _____
9. ¿En la familia hay alguien con triglicéridos altos? **SI** () **NO** () ¿Quién?: _____
10. ¿En la familia hay alguien enfermo de diabetes? **SI** () **NO** () ¿Quién?: _____
¿Quién? _____ ¿A qué edad inicio la enfermedad? _____
¿Quién? _____ ¿A qué edad inicio la enfermedad? _____
¿Quién? _____ ¿A qué edad inicio la enfermedad? _____
11. ¿En la familia hay alguien con problemas de la tiroides? **SI** () **NO** () ¿Quién?: _____

¿Considera suficiente el desayuno escolar? Si () No ()

¿Usted le da algo de comer adicional?

Nombre del entrevistador: _____

Firma: _____

Observaciones:

Nombre del responsable del proyecto: _____

Firma: _____