Concentración sérica de apolipoproteínas A-I y B en niños y adolescentes

Víctor Casanueva E.¹; Ximena Cid C.²; Cristián Milos G.³; M. Teresa Chiang S.⁴; Celia Ruiz M.¹; Pilar Marivil F.⁵; Paulina Casanueva C.⁶

Serum concentrations of apolipoprotein A-I and B in children and adolescents

Serum concentration of apolipoproteins A-I (apo A-I) and B (apo B) were assayed by an immunonephelometric method in 200 school children aged 5 to 18 years (52 boys and 48 girls) randomly chosen from a previous study of 2 200 children. Mean serum apo A-I and apo B concentrations were 130 ± 26 mg/dl and 70 ± 21 mg/dl respectively. Corresponding ratios were apo B/apo A-I = 0,70; apo A-I/apo B = 1,96; LDL/apo B = 1,56. Fifth and 95th percentile values for apo A-I and apo B were 90 and 170 mg/dl and 42 and 105 mg/dl respectively. Reference values of serum apolipoproteins A-I and B in Chilean children may be important as an initial step to followup of coronary heart disease precursors.

(Key words: apolipoprotein A-I, apolipoprotein B.)

La hipercolesterolemia puede, por sí sola, asociarse a lesiones vasculares ateroscleróticas¹. Las alteraciones de las concentraciones séricas de colesterol, así como las del colesterol ligado a lipoproteína de alta (C-HDL) y de baja densidad (C-LDL), como factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), podrían ser detectadas a edad temprana. En escolares de Concepción, de 6 a 15 años de edad, 10% tienen concentraciones de colesterol total en el suero sobre 190 mg/dl y el C-LDL sobre 130 mg/dl, ambas cifras consideradas de riesgo². La sola determinación de colesterol y sus fracciones no es suficiente para predecir el riesgo de enferme-

dad coronaria, pues ellos no son selectivos o suficientemente específicos. Las apolipoproteínas, ubicadas en la superficie de las lipoproteínas, tienen mayor precisión para estos efectos en adultos y niños^{3,4}.

De las apolipoproteínas, las más importantes son la B (apo B) y la A-I (apo A-I). La primera es constituyente exclusiva de las lipoproteínas de muy baja y baja densidad (VLDL y LDL respectivamente) y su función es iniciar el transporte de los lípidos hacia los tejidos periféricos. La apo A-I está asociada a las lipoproteínas HDL y una de sus funciones es activar la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima clave en el transporte en reversa del colesterol desde los tejidos hacia el hígado⁵. A continuación se describen los perfiles de apo A-I y apo B en niños y adolescentes de la ciudad de Concepción, octava región de Chile, con el propósito de expresar valores de referencia como complemento al estudio de su perfil lipídico.

Material y Método

Se estudiaron 100 niños y adolescentes —de los cuales 52 eran varones— entre 5 y 18 años de edad, seleccionados aleatoriamente de un universo de 2 200 escolares evalua-

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
 2. Bioquímico, Laboratorio Central, Hospital Guillermo Grant Benavente, de Concepción.
 3. Químico Farmacéutico, Departamento de Química Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.
 4. Bioquímico, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.
 5. Licenciada en Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.
 6. Alumna de Carrera de Medicina, Universidad de Concepción.
- Proyecto financiado por la Dirección de Investigación, Universidad de Concepción, N° 92 88 12-1.

dos previamente, dentro de un programa de estudio de factores de riesgo cardiovascular en la población pediátrica. En cada uno se hicieron mediciones séricas de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas A-I y B. Los lípidos y las lipoproteínas se determinaron con métodos ya descritos². Las apolipoproteínas se midieron con un juego de análisis de *Orion Diagnostica Turbox TM Espoo*, Finlandia, mediante inmunoprecipitación en fase líquida y detección nefelométrica del punto final. El antisuero para apolipoproteína A-I o B se diluyó en tampón fosfato y se le agregó a una alícuota de suero a analizar. Previa incubación, se midió la dispersión de la luz producida por el complejo antígeno-anticuerpo. Esta última fue directamente proporcional a la concentración de apolipoproteína A-I o B de la muestra⁶. El análisis estadístico y de correlación se realizó con el programa estadístico Systat.

Resultados

Se obtuvieron las siguientes concentraciones (expresadas como promedios y desviaciones estándar): colesterol total: $165 \pm 24,5$ mg/dl; C-HDL: $49 \pm 10,6$ mg/dl; C-LDL: $99 \pm 23,5$ mg/dl; triglicéridos: $84 \pm 41,2$ mg/dl; apo A-I: 130 ± 26 mg/dl y apo B: 70 ± 21 mg/dl. Los cocientes resultantes fueron: apo B/apo A-I = 0,70; apo A-I/apo B = 1,95 y LDL/apo B = 1,56.

Los coeficientes de correlación de Pearson entre las apolipoproteínas A-I y B con los lípidos y colesterol de lipoproteínas séricas mostraron una correlación positiva entre apo A-I y C-HDL (r : 0,49) y débil entre apo A-I y colesterol total (r : 0,36), no encontrándose correlación entre la apo A-I y C-LDL (r : 0,18) ni triglicéridos (r : -0,06). En el caso de la apo B existe correlación positiva mayor con C-LDL (r : 0,56) y con el colesterol total (r : 0,55), no existiendo correlación con C-HDL (r : -0,13) ni con triglicéridos (r : 0,21).

En la tabla se expresan los percentiles de las concentraciones séricas de apo A-I y B, siendo el percentil 5 para apo A-I igual a 90 mg/dl y el percentil 95 para la apo B de 105 mg/dl, ambos establecidos como guías para identificar individuos que en riesgo potencial de desarrollar cardiopatía coronaria en su vida adulta.

Comentario

Las concentraciones séricas de las apolipoproteínas A-I y B de esta muestra son similares a las descritas por otros autores, aunque un poco

menores. En el estudio de Bogalusa, con la técnica de electroinmunoensayo las concentraciones de apo A-I eran 139 ± 21 mg/dl y de apo B $86,4 \pm 4,6$ mg/dl⁶. En niños y en adolescentes finlandeses, usando el método de inmunodifusión radial, se obtuvieron concentraciones de $152 \pm 24,8$ mg/dl para apo A-I y $93,6 \pm 21,8$ mg/dl para apo B⁷. En niños rusos, los valores encontrados fueron 147 ± 22 mg/dl y 81 ± 21 mg/dl de apolipoproteína A-I y B respectivamente, utilizando el método de electroinmunoensayo⁸.

La comparación de estos resultados es compleja, pues la determinación de apolipoproteínas con métodos inmunológicos es difícil de aplicar, ya que éstos se basan en técnicas dependientes de anticuerpos policlonales (los que pueden no ser totalmente reproducibles de un laboratorio a otro o bien reconocer diferentes epítopes en la misma molécula de apolipoproteína), cuyos resultados —a menudo— son expresados en unidades arbitrarias no comparables. La principal dificultad en la medición inmunológica de apolipoproteínas es la estandarización de los métodos⁹. Independiente de lo anterior, en conjunto podemos tener una visión aproximada de la concentración de dichas apolipoproteínas en niños y adolescentes.

La mayor parte del colesterol plasmático, 70 a 80%, es transportado mediante la LDL en individuos sanos en ayunas, los 20 a 30% restantes se distribuyen entre HDL y VLDL. Por su parte, 90% de las apolipoproteínas A-I y B se encuentran en la HDL y LDL, respectivamente¹⁰.

La LDL está constituida por colesterol y —en 95% de su parte proteica— por apo B, lo que explica la fuerte correlación existente entre ambas. La apolipoproteína B no es transferible,

Tabla

Distribución en percentiles de las concentraciones séricas (mg/dl) de apolipoproteínas A-I y B en 100 escolares de 5 a 18 años de edad en Concepción, Chile

Percentil	5	10	50	90	95
Apo A-I	90	95	125	165	170
Apo B	42	45	68	95	105

Apo: apolipoproteínas

existiendo sólo una molécula de ella por partícula de VLDL, HDL y de LDL. El contenido en colesterol de las HDL, en cambio, es variable, dependiendo —entre otros factores— de su vida media plasmática y de la actividad de las proteínas de transferencia entre las lipoproteínas (LCAT y CETP).

La correlación entre el colesterol total y la apolipoproteína es pequeña y concuerda con la falta de correlación entre colesterol total y C-HDL en una muestra anterior². A diferencia de la apolipoproteína B, la A-I es transferible y su distribución entre las fracciones de HDL es variable. Algunas partículas contienen apolipoproteína A-I y A-II, otras sólo A-I. El colesterol HDL representa la suma de ambos tipos sin tener relación con las HDL 2 y HDL 3. Los descensos de apolipoproteína A-I se acompañan invariablemente de descenso de C-HDL, en cambio el contenido de colesterol de la HDL varía según la transferencia a las lipoproteínas con apolipoproteína B o aumento en la actividad de la lipasa hepática, que reduce el contenido de triglicéridos de las HDL 2¹¹.

En Bogalusa se encontró una correlación similar ($r: 0,39$) y en niños finlandeses algo menor ($r: 0,27$), que en esta muestra ($r: 0,36$) entre colesterol total y apolipoproteína. La correlación entre colesterol total y la apolipoproteína B en los estudios recién mencionados fue $r: 0,77$ y $r: 0,76$ respectivamente, siendo en la nuestra $r: 0,556$.⁷

El coeficiente apo A-I/apo B ha sido utilizado en el rastreo de hiperlipidemia en la infancia. Mayor valor predictivo se otorga al cociente apo B/apo A-I que superaría el de ambas lipoproteínas y estaría alterado en hijos de padres que han tenido infarto de miocardio¹². En la detección de dislipidemias los niveles séricos de colesterol total, C-HDL y C-LDL son menos útiles que el cociente apo B/apo A-I¹³. Un ejemplo serían concentraciones elevadas de apo B sin aumento concomitante del C-LDL, en la llamada hiperapobeta lipoproteinemia asociada con el desarrollo de cardiopatía.

El cociente C-LDL /apo B también es de utilidad en casos de hijos cuyos padres han sufrido infarto al miocardio. En ellos, el estudio de Bogalusa encontró concentraciones menores de apo A-I, y una relación C-LDL/apo B más baja, con relación apo B/apo A-I mayor que en los sujetos controles. En la muestra de niños de

Concepción, el cociente C-LDL/apo B resultó algo mayor que en la de Berenson, con niños sin antecedentes, en quienes era 1,11⁴.

Aunque los percentiles 5 y 95 se acepten como límites para las concentraciones séricas de las apolipoproteínas en una población aparentemente sana, éstas no necesariamente representan las óptimas con respecto al riesgo de enfermedad coronaria. El estudio de Bogalusa reconoce que algunos de sus valores fueron obtenidos en un pequeño número de observaciones y que necesitan datos comparativos de poblaciones pediátricas en diversos lugares geográficos y ámbitos culturales⁶.

Las ventajas de la determinación de las apolipoproteínas para estudiar factores de riesgo cardiovascular son varias: la medición del C-HDL requiere la precipitación química y compleja de las fracciones lipoproteicas con su inherente error potencial; la concentración de C-LDL se calcula indirectamente mediante la fórmula de Friedewald, en cambio, las apolipoproteínas se determinan por un método directo inmunológico, sin tratamiento previo de la muestra y cada una en forma independiente. Por otra parte, las concentraciones de colesterol sérico son fluctuantes, dependiendo —entre otros— del estado nutricional y el ritmo circadiano, lo que no ocurre con las apolipoproteínas⁷.

Aunque se le reconoce valor diagnóstico a la determinación de colesterol sérico total y sus fracciones, éstas no bastan para identificar en forma inequívoca a los individuos en riesgo cardiovascular. En este punto, las concentraciones de las apolipoproteínas han demostrado poseer un mayor valor predictivo para la evaluación de dicho riesgo.

Resumen

Se determinó la distribución de las concentraciones séricas de apolipoproteína A-I y apolipoproteína B en una muestra de 100 escolares de 5 a 18 años de edad (52 varones y 48 niñas), elegidos aleatoriamente de un universo de 2 200 escolares previamente estudiados en la ciudad de Concepción, Chile. El método empleado fue inmunonefelométrico. La distribución de frecuencia para ambas apolipoproteínas fue normal. Los promedios de apolipoproteína A-I fueron 130 ± 26 mg/dl, los de apolipoproteína B 70

± 21 mg/dl, mientras que las relaciones fueron apolipoproteína B/ apolipoproteína A-I = 0,70; apolipoproteína A-I/apolipoproteína B = 1,96 y LDL/apolipoproteína B = 1,56. En cuanto a la distribución en percentiles, para la apolipoproteína A-I los percentiles 5 y 95 fueron 90 y 170 mg/dl y para la apolipoproteína B de 42 y 105 mg/dl, respectivamente. Se insiste en la importancia de contar con valores de referencia para las apolipoproteínas en niños chilenos, útiles en detectar precursores de enfermedad coronaria en la vida adulta.

(Palabras clave: apolipoproteína A-I, apolipoproteína B.)

Referencias

1. Kwiterovich P: Biochemical, clinical, epidemiological, genetic and pathological data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics* 1986; 778: 349-362.
2. Milos C, Casanueva V, Campos R, et al.: Factores de riesgo cardiovascular en una población de escolares chilenos. I Parte: Lípidos séricos en 552 niños y adolescentes de 6-15 años. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 67-73.
3. Hamsten A: Apolipoproteins, dyslipidemia and premature coronary heart disease. *Acta Med Scand* 1988; 223: 389-403.
4. Freedman D, Srinivasan S, Shear C, Franklin F, Webber L, Berenson G: The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parental myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 721-726.
5. Marinetti GV: En: Disorders of Lipid Metabolism. Plenum Press, New York and London 1990: 75-119.
6. Srinivasan S, Freedman D, Sharma C, Webber L, Berenson G: Serum apolipoprotein A-I and B in 2 854 children from a bi racial community: Bogalusa heart study. *Pediatrics* 1986; 78: 189-200.
7. Solakivi S, Jaakola T, Nikkari T, et al.: Atherosclerosis precursors in finnish children and adolescents. Serum apolipoproteins A-I and B. *Acta Paediatr Scand* 1985; Suppl 318: 119-125.
8. Perova N, Aingorn H, Meteskaya V, Dorofeeva T, Belokoni N: Plasma lipid and apolipoprotein levels in children hereditarily predisposed to coronary heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 559-562.
9. Srinivasan S, Foster T, Berenson G: Comparability of results by simplified methods for measuring serum lipoproteins, in a pediatric population. *Clin Chem* 1980; 26: 1548-53.
10. Tall R: Plasm lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 1986; 27: 367-368.
11. Fruchart J: Lipoprotein in heterogenety and its effect on apolipoprotein assays. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 51-57.
12. Van Stophout: Apolipoproteínas A-I y B. Valores observados de A-I y B en una muestra de 5 000 individuos. En: Bio Dossier Laboratorio Behring 1988; 242-244.
13. Alegre B, Miralles A, Martínez C: Utilidad de las apolipoproteínas y de las fracciones de colesterol como marcadores de dislipidemia. *Clínica e Investigación Aterosclerosis* 1992; 4: 119-122.