

Seguimiento de 5 años del perfil lipídico en los niños. Estudio Rivas-Vaciamadrid

M. Sánchez-Bayle^a, A. Sánchez Bernardo^a, J. Asensio Antón^a, C. Ruiz-Jarabo Quemada^a, J. Baeza Mínguez^a y M.T. Morales San José^b

^aGrupo de Trabajo sobre Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Hospital Niño Jesús.

^bCentro de Salud Rivas-Vaciamadrid. Madrid. España.

Objetivo

Evaluar el perfil lipídico en niños tras 5 años de seguimiento, y el *tracking* entre los valores iniciales y los finales.

Métodos

Se estudiaron 281 niños a los 6 y 11 años incluidos en el estudio Rivas-Vaciamadrid. Todos eran prepúberes. A todos se les midió el colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), apoproteína A1 (apo-A), y B₁₀₀ (apo-B₁₀₀), y se calculó el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y los índices apo-B/apo-A, CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL e índice aterogénico.

Resultados

A los 11 años el perfil lipídico de las niñas es peor que el de los niños. Se encontraron unos valores a los 11, respecto a los 6 años, significativamente mayores de TG y C-HDL, y menores de los demás parámetros estudiados, excepto de apo-A y el CT que no presentaron significación estadística. Los coeficientes de correlación entre los valores a los 6 y 11 años fueron significativos para todos ellos, encontrándose el más elevado en las niñas para el C-LDL (0,711). Los índices de *tracking* de κ y Nishio fueron significativos para todos los parámetros, oscilando entre los mayores valores obtenidos para el índice aterogénico (0,431 y 6,71, respectivamente) y para los triglicéridos (0,129 y 2,85, respectivamente). El riesgo relativo de un sujeto que estaba en el cuartil superior a los 6 años de estar en la misma situación a los 11 estuvo entre 8,04 (intervalo de confianza [IC]: 4,34-14,88) para el índice aterogénico y 1,91 (IC: 1,05-3,46) para los triglicéridos.

Conclusión

Existe una correlación significativa entre los valores del perfil lipídico a los 6 y 11 años, siendo el índice aterogénico el que presenta un mejor *tracking*.

Palabras clave:

Seguimiento. Colesterol. Perfil lipídico. Lipoproteínas. Tracking.

FIVE-YEAR FOLLOW UP OF LIPID PROFILE IN CHILDREN IN THE RIVAS-VACIAMADRID STUDY

Objective

To evaluate lipid balance in children after a 5-year follow-up and tracking between initial and final levels.

Methods

Two hundred eighty-one children included in the Rivas-Vaciamadrid study were evaluated at the ages of 6 and 11 years. In all children, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and apoproteins A1 (Apo A) and B100 (Apo B) were measured. Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) was determined and the Apo B/Apo A, TC/HDL-C, and LDL-C/HDL-C ratios and the atherogenic index were calculated.

Results

At 11 years of age, lipid balance was worse in girls than in boys. Levels of TG and HDL-C were significantly higher at the age of 11 years than those at the age of 6 years, but levels of the remaining variables analyzed were lower, except for Apo A and TC, which showed a non-significant increase. The correlation coefficients between values at the ages of 6 and 11 years were significant for all variables and the highest was LDL-C in girls (0.711). Kappa and Nishio tracking indexes were significant for all variables and were highest for the atherogenic index (0.431 and 6.71 respectively) and lowest for TG (0.129 and 2.85 respectively). Subjects in the highest quartile at 6 years old had a relative risk of 8.04 (CI 4.34-14.88) for having the same atherogenic index at the age of 11 years and a

Trabajo realizado con una ayuda del Ayuntamiento de Rivas-Vaciamadrid.

Correspondencia: Dr. M. Sánchez-Bayle.
Unidad de Epidemiología. Hospital Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: msanba@teletel.es

Recibido en febrero de 2005.

Aceptado para su publicación en abril de 2005.

relative risk of 1.91 (CI 1.05-3.46) for having the same TG value.

Conclusion

There is a significant correlation between lipid profile values in children at the ages of 6 and 11 years. The best tracking was found in the atherogenic index.

Key words:

Follow-up. Cholesterol. Lipid profile. Lipoproteins. Tracking.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Su relación con las alteraciones de las lipoproteínas se ha establecido en razón de las pruebas obtenidas de los estudios de investigación animal, las intervenciones dietéticas y farmacológicas en ensayos clínicos, estudios epidemiológicos y descubrimientos genéticos¹⁻⁵. El colesterol elevado se ha utilizado clásicamente para identificar a los sujetos que presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Además se conocen otros factores que elevan este riesgo, como el aumento del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y la apoproteína B₁₀₀ (apo-B₁₀₀), o la disminución del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la apoproteína A-I (apo-A)^{6,7}. La arteriosclerosis, causa de estas enfermedades, es un proceso de progresión silente durante décadas, por lo que es importante la detección de las alteraciones lipídicas. En este sentido la evaluación del perfil lipídico en la infancia puede ser muy importante para iniciar la prevención precoz de las enfermedades cardiovasculares, si bien uno de los inconvenientes de esta estrategia está en la capacidad de predicción que tienen las alteraciones lipídicas en la infancia sobre las de la edad adulta⁸.

Nuestro trabajo recoge los resultados del perfil lipídico a los 5 años de seguimiento en una cohorte iniciada a los 6 años de edad, cuyos resultados iniciales a los 2 años de seguimiento se han publicado anteriormente⁹.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio inicial incluyó a los niños de ambos sexos que cumplieron 6 años entre mayo de 1995 y mayo de 1997 en la localidad de Rivas-Vaciamadrid. El estudio fue aprobado por las Comisiones de Investigación y de ética del Hospital Niño Jesús.

Se recabó la autorización de los padres para la inclusión de los niños en el estudio, que sólo se realizó en aquellos en que no se tenía constancia de que tuvieran una enfermedad previa y que no hubieran tenido fiebre los 15 días anteriores. En todos los controles (6, 8 y 11 años) se realizó la extracción de sangre en el centro de salud tras un período de ayunas de al menos 10 h. Las

muestras se remitieron al Hospital Niño Jesús antes de 4 h, donde fueron procesadas.

El colesterol total (CT) y los triglicéridos (TG) se determinaron mediante método enzimático usando kit comerciales (Boehringer, Mannheim). El C-HDL se determinó en el sobrenadante obtenido tras la precipitación de las lipoproteínas de muy alta densidad y el colesterol-LDL (C-LDL) con cloruro magnésico fosfotúngstico. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald [C-LDL = CT - (C-HDL + TG/5)]. Las apo-A₁ y apo-B₁₀₀ se determinaron mediante nefelometría cinética utilizando anticuerpos específicos en un kit Array (Beckman Instruments Inc). El índice aterogénico (IA) se calculó mediante la fórmula siguiente¹⁰:

$$IA = (CT - C-HDL) \text{ apo-B/C-HDL} \text{ apo-A}$$

En el estudio de seguimiento a los 11 años de edad se incluyeron 281 sujetos: 149 niños (53,02%) y 132 niñas (46,98%), todos ellos prepúberes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa comercial SPSS (SPSS Chicago III 9.0). Se usó la t de Student para la comparación de los valores obtenidos cuando estos se ajustaban a una distribución normal y el test de Wilcoxon para los datos no paramétricos. Se analizaron los coeficientes de correlación de Pearson entre los valores iniciales y finales del perfil lipídico, así como el riesgo relativo que tenían los niños que se encontraban en el estudio inicial en el cuartil superior de los parámetros del perfil lipídico de encontrarse en el mismo cuartil a los 11 años. Asimismo se estudiaron los índices de *tracking* de Kappa Cohen¹¹ y Nishio¹² entre los mismos.

RESULTADOS

Los valores de los parámetros estudiados del perfil lipídico a los 6 y 11 años se recogen en la tabla 1, globalmente y según sexo. Globalmente se encontraron diferencias significativas para todos ellos excepto para el CT y la apo-A. Los valores de TG y C-HDL se incrementaron respecto a los iniciales y los de C-LDL, apo-B, C-LDL/C-HDL, apo-B/apo-A, CT/C-HDL disminuyeron.

Según el sexo, en los niños se encontraron los mismos cambios excepto en que las apo-B y el cociente apo-B/apo-A no presentaron significación estadística. Las niñas presentaron además una disminución significativa de los valores de apo-A.

Los coeficientes de correlación entre los valores iniciales y finales (tabla 2) presentaron una elevada significación estadística ($p < 0,0001$), que para los TG en los niños fue de $p = 0,028$. Los mayores coeficientes de correlación se encontraron en las niñas (C-LDL, apo-B/apo-A, CT, apo-B e IA) (tabla 2).

Todos los índices Kappa de *tracking* presentaron significación estadística. Los mayores valores para los índices de *tracking* Kappa y Nishio se encontraron en los ín-

TABLA 1. Valores del perfil lipídico a los 6 y 11 años según sexo

	Grupo global			Niños			Niñas		
	6 años (media ± DE)	11 años (media ± DE)	P	6 años (media ± DE)	11 años (media ± DE)	P	6 años (media ± DE)	11 años (media ± DE)	P
CT (mg/dl)	171,21 ± 26,2	171,62 ± 28,7	0,773	167,16 ± 25,4	168,11 ± 25,15	0,634	175,78 ± 26,5	175,58 ± 30,9	0,923
TG (mg/dl)	54,22 ± 20,4	62,04 ± 29,5	< 0,0001	50,71 ± 16,9	59,26 ± 27,9	0,01	58,17 ± 23,1	65,18 ± 31,1	0,014
C-LDL (mg/dl)	104,97 ± 22,9	99,65 ± 24	< 0,0001	100,83 ± 21,4	96,85 ± 20,5	0,015	109,65 ± 23,8	102,8 ± 27,7	< 0,0001
C-HDL (mg/dl)	55,6 ± 12,2	60,07 ± 12	< 0,0001	56,36 ± 12,1	60,35 ± 12,8	< 0,0001	54,74 ± 12,3	59,7 ± 11	< 0,0001
Apo-A (mg/dl)	134,96 ± 24,2	132,4 ± 24,9	0,126	135,6 ± 25,5	134,87 ± 26,7	0,768	134,24 ± 22,6	129,64 ± 22,6	0,039
Apo-B (mg/dl)	76,95 ± 17,7	72,2 ± 17,2	< 0,0001	73,3 ± 15,6	70,72 ± 15,7	0,056	80,99 ± 19,1	73,84 ± 18,8	< 0,0001
IA	1,38 ± 0,88	1,18 ± 0,8	< 0,0001	1,23 ± 0,8	1,08 ± 0,6	0,008	1,55 ± 0,94	1,28 ± 0,95	< 0,0001
C-LDL/C-HDL	1,98 ± 0,65	1,72 ± 0,54	< 0,0001	1,88 ± 0,56	1,66 ± 0,47	< 0,0001	2,10 ± 0,73	1,78 ± 0,61	< 0,0001
Apo-B/apo-A	0,59 ± 0,19	0,56 ± 0,17	0,004	0,56 ± 0,2	0,54 ± 0,15	0,133	0,61 ± 0,17	0,58 ± 0,19	0,014
CT/C-HDL	3,17 ± 0,74	2,90 ± 0,61	< 0,0001	3,04 ± 0,64	2,85 ± 0,58	< 0,0001	3,33 ± 0,82	2,97 ± 0,64	< 0,0001

DE: desviación estándar; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; IA: índice aterogénico; C-LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; C-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; apo-A: apoproteína A; apo-B₁₀₀: apoproteína B₁₀₀.

TABLA 2. Coeficientes de correlación entre los valores iniciales y finales

	Total	Niños	Niñas
CT	0,625	0,555	0,676
TG	0,267	0,180	0,311
C-LDL	0,649	0,556	0,711
C-HDL	0,481	0,481	0,484
Apo-A	0,366	0,355	0,381
Apo-B	0,588	0,453	0,685
IA	0,635	0,611	0,645
C-LDL/C-HDL	0,567	0,546	0,568
Apo-B/apo-A	0,585	0,474	0,705
CT/C-HDL	0,553	0,543	0,553

Véanse abreviaturas en tabla 1.

TABLA 3. Índices de Kappa y Nishio entre el cuartil superior de los valores iniciales y finales

	Kappa (p)	Nishio
CT	0,308 (< 0,0001)	5,42
TG	0,129 (0,031)	2,85
C-LDL	0,327 (< 0,001)	5,34
C-HDL	0,327 (< 0,0001)	5,45
Apo-A	0,183 (0,002)	4,35
Apo-B	0,381 (< 0,0001)	5,91
IA	0,431 (< 0,0001)	6,71
C-LDL/C-HDL	0,383 (< 0,0001)	5,91
Apo-B/apo-A	0,421 (< 0,0001)	6,28
CT/C-HDL	0,380 (< 0,0001)	6,26

Véanse abreviaturas en tabla 1.

indices IA, apo-B/apo-A, C-LDL/C-HDL, apo-B y CT/C-HDL (tabla 3).

El riesgo relativo que tenían los niños estudiados que se encontraban en el cuartil superior a los 6 años de estar situados en el mismo a los 11 años se recoge en la tabla 4, siendo los mayores valores para el IA y CT/C-HDL.

DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se están realizando estudios para comprobar la capacidad de las alteraciones del perfil lipídico en la infancia para predecir las de la edad adulta. Estos estudios todavía no ofrecen datos concluyentes en parte por las dificultades inherentes a los trabajos que realizan un seguimiento a largo plazo (pérdidas de individuos, etc.) y también porque durante la adolescencia se producen cambios importantes del perfil lipídico y también en la dieta, los hábitos y el estilo de vida¹³.

TABLA 4. Riesgo relativo que tiene un sujeto que estaba en el cuartil superior a los 6 años de permanecer en el mismo cuartil a los 11 años

	Riesgo relativo	IC 95%
CT	4,41	2,45-7,95
TG	1,91	1,05-3,46
C-LDL	4,84	2,68-8,77
C-HDL	4,92	2,71-8,93
Apo-A	2,45	1,36-4,41
Apo-B	6,23	3,42-11,36
IA	8,04	4,34-14,88
C-LDL/C-HDL	6,33	3,47-11,53
Apo-B/apo-A	6,13	3,38-11,11
CT/C-HDL	7,65	4,16-14,06

Véanse abreviaturas en tabla 1.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

En nuestro estudio se ha realizado un seguimiento de 5 años (desde los 6 a los 11 años) observándose que el CT ha tenido poca variación en este período, con una buena correlación entre los valores iniciales y finales, más elevada en niñas. Las concentraciones medias de CT encontradas a los 11 años estaban dentro de lo que se considera óptimo en los niños y de bajo riesgo en las niñas¹³. No obstante, los valores de C-LDL, C-HDL, apo-B y los índices IA, apo-B/apo-A, CT/C-HDL y C-LDL/C-HDL habían mejorado respecto a los valores iniciales, lo que obliga a considerar con prudencia los valores de CT a la hora de definir el riesgo cardiovascular en los niños, como ya han señalado otros autores^{14,15}.

Los niños presentaron un perfil lipídico mejor que las niñas a los 6 y 11 años, lo que contrasta con el mayor riesgo cardiovascular a la edad adulta, y ya había sido reseñado⁹ y debe ser considerado en la valoración de la hipercolesterolemia en estas edades, pues es bien conocida la modificación del colesterol con la pubertad, especialmente en las niñas. No obstante, otros estudios han obtenido resultados similares en cuanto a un peor perfil lipídico de las mujeres en estudios transversales (entre 7 y 18 años) que sugieren el mantenimiento de esta situación a lo largo de los años^{16,17}.

Existen algunos autores que han evaluado el *tracking* del perfil lipídico de los niños con la edad adulta¹⁸. En nuestro caso, existe una buena correlación e índices de *tracking* entre las edades consideradas, siendo los mejores resultados los obtenidos en el IA, C-LDL y CT en el conjunto de los estudiados, siendo en las niñas mejor la correlación para la apo-B y el cociente apo-B/apo-A. Otros autores han reseñado una buena correlación para el CT y el C-LDL así como para las apoproteínas B y A¹⁹⁻²³, lo que no se ha comprobado en nuestro caso respecto a la apo-A.

Nuestro estudio incorpora los índices Kappa y Nishio para el *tracking*, que se han encontrado con valores aceptables y significativos de *tracking*, mostrando al IA como el que presenta una mejor valoración en todos ellos, lo que es importante ya que se trata de un índice de riesgo global que incorpora los principales parámetros del perfil lipídico. Por otro lado, también hemos encontrado un elevado *tracking* para índices de uso más habitual (CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL, apo-B/apo-A), que han sido ligeramente menores que los que se encontraron a los 2 años de seguimiento⁹.

Algunos autores han señalado que el índice apo-B/apo-A sería el mejor predictor del riesgo cardiovascular^{24,25} que en nuestro caso también ha presentado un elevado *tracking*.

La principal limitación de nuestro estudio estriba en el hecho de que se trata de sujetos prepúberes y cabe esperar que con la adolescencia se produzcan cambios en el perfil lipídico que podrían limitar el *tracking* encontrado. No obstante, se trata de un estudio de seguimiento

que está previsto se continúe hasta la edad adulta, para obviar estos problemas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fagiotto A, Ross R. Studies of hypercholesterolemia in the non human primate. II Fatty streak conversion to fibrous plaque. Arteriosclerosis. 1984;4:341-56.
2. Lipids Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction on incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984;251:351-64.
3. The Lipid Research Clinic Program: The lipid research clinic coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984;251:365-74.
4. Keys A. Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge. Massachusetts: Harvard University Press; 1980.
5. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study. Arch Intern Med. 1981;141:1128-31.
6. Betteridge DJ. High density lipoprotein and coronary heart disease. BMJ. 1989;298:974-5.
7. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 1991;325:373-81.
8. Comité de Expertos de la OMS. Prevención en la niñez de las enfermedades cardiovasculares del adulto: es el momento de actuar. Genève: OMS. Serie informes técnicos, 1990.
9. Peláez Gómez de Salazar MJ, Sánchez Bayle M, González-Requejo A, Ruiz-Jarabo C, Asensio Antón J, Otero de Becerra J. Perfil lipídico en niños de Rivas-Vaciamadrid. Seguimiento de 2 años. An Esp Pediatr. 2000;52:443-6.
10. Morales San José MT, Sánchez Bayle M, Peláez Gómez MJ, Puente Barral MJ, Ruiz-Jarabo C, Asensio Antón J. Valores del perfil lipídico y de los índices CT/HDLc, LDLc/HDLc, apo-A/apo-B e índice aterogénico, en niños de 6 años de Rivas-Vaciamadrid. An Esp Pediatr. 1998;49:140-4.
11. Hotsmark AT, Osland A, Simonsen S, Levorstad K. Lipoprotein-related coronary risk factor in patients with angiographically defined coronary artery disease: Relation to number of stenosed arteries. J In Med. 1990;228:317-21.
12. Nie LH, Hill CH, Jenkins A. A statistical package for the social sciences. New York: McGraw Hill; 1975.
13. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley and Sons; 1973.
14. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee. The report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics. 1992;89 Suppl: 525-84.
15. Sánchez Bayle M, Fernández Ruiz ML. Colesterol HDL en la infancia. Su influencia en el diagnóstico de hipercolesterolemia. An Esp Pediatr. 1997;47:285-8.
16. Akosah KO, Gower E, Groon L, Rooney BL, Schaper A. Mild hypercholesterolemia and premature heart disease: Do the national criteria underestimate disease risk? J Am Coll Cardiol. 2000;35:1178-84.
17. Monge-Rojas R. Serum lipids and lipoprotein levels in Costa Rican 13-18 year-old teenagers. Arch Latinoam Nutr. 2001;51: 236-43.

18. Moura EC, De Castro CM, Mellín AS, De Figueiredo DB. Lipid profile among school children in Campinas, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2000;34:499-505.
19. Nicklas TA, Von Duvillard SP, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to dyslipidemia in adults: The Bogalusa Heart Study. *Int J Sports Med*. 2002; 23 Suppl 1:39-43.
20. Berenson G, Scrivivasan S, Hunter S, Nicklas T, Freedman D, Shear C. Risk factors in early life as a predictor of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1989;298: 141-9.
21. Lver RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels. The Muscatine Study. *Pediatrics*. 1988;82:309-18.
22. Porkka K, Viikari J, Taimela S, Dahl M, Akerblom H. Tracking and predictiveness of serum lipids and lipoprotein measurements in childhood: A 12-year follow up. *Am J Epidemiol*. 1994;140:1096-110.
23. Sánchez Bayle M, González Requejo A, Ruiz Jarabo C, Asensio J, Baeza J, Vila S, et al. Serum lipids and apolipoprotein in Spanish children and adolescent: A 5 year follow-up. *Acta Paediatr*. 1996;85:292-4.
24. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1918-23.
25. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026-33.