

Niveles séricos de Lp(a) y su comportamiento en el estado Zulia: 10 años de investigación

Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD, Yaquelin Torres, BSc, José Mejías, BSc, Wheeler Torres, BSc, Alejandra Nava, BSc, Roberto Añez, BSc, Alexandra Toledo, BSc, Maricarmen Chacín, BSc, Carlos Silva Paredes, MD, Luis Sorell G, PhD, Edgardo Mengual, MD, MgSc, PhD, Mayela Cabrera, MD, MgSc, PhD, Joselyn Rojas, MD, MgSc, Naillet Arraiz, MgSc, PhD, Aida Souki, MgSc, Solbelys Cruz, MgSc, Anilsa Amell, MgSc, Fernando Bermúdez Arias, MD, PhD†, Clímaco Cano, PharmD

Dr. Valmore Bermúdez P. MD, MPH, PhD. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". E-mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido:10/09/2011 Aceptado: 09/10/2011

Resumen

La Lipoproteína Lp(a) es considerada uno de los factores de riesgo independientes más importantes para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los estudios prospectivos realizados hasta la fecha han demostrado que la Lp(a) es un predictor útil del desarrollo de la enfermedad arterial coronaria y en consecuencia, del infarto de miocardio. Los primeros estudios realizados en Venezuela sobre la Lp(a) han sido llevados a cabo en el Estado Zulia y es durante estos 10 años de investigación que se ha logrado profundizar en el comportamiento epidemiológico de esta lipoproteína, comprobando que existen diferentes factores que pueden alterar la concentración de Lp(a) más allá de lo que frecuentemente se documenta en la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, donde se recalca que la concentración sérica de esta lipoproteína está en su mayor parte genéticamente determinada. En nuestra población, factores como el grado de actividad física, la raza, ciertos antecedentes familiares en niños y adolescentes, y la deprivación estrogénica están probablemente involucrados en la modificación de los niveles séricos de Lp(a).

Palabras clave: Lp(a), Enfermedades Cardiovasculares, Factor de Riesgo, Actividad Física, terapia hormonal de reemplazo, Enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio.

Abstract

Lipoprotein Lp(a) is considered one of the most important independent risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. Most prospective studies to date have shown that Lp(a) is a useful predictor for the development of coronary artery disease and as result myocardial infarction. Early studies in Venezuela on the Lp(a) have been conducted in the state of Zulia and it is during these years of research that has been made to deep the epidemiological behavior of this lipoprotein, checking that there are different factors that can affect the Lp (a) concentration beyond what is often documented in most published studies, which stresses that the serum concentration of this lipoprotein is largely genetically determined. In our population, factors such as levels of physical activity, race, family history in children and adolescents, and estrogen deprivation has been involved in a significant change in serum levels of Lp (a).

Keywords: lipoprotein(a), cardiovascular disease, risk factor, physical activity, hormone replacement therapy, coronary artery disease, myocardial infarction.

La Lipoproteína (a) ó Lp(a) es considerada como uno de los factores de riesgo independiente más importante para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Fue descrita en 1963 por Kåre Berg¹, al estudiar variantes genéticas de la lipoproteína de baja densidad (LDL), descubrimiento que posteriormente despertó gran interés en la comunidad científica por su relación con la enfermedad aterosclerótica y con la aparición de eventos cardiovasculares agudos².

La Lp(a) y la LDL son macromoléculas muy similares en cuanto a su composición lipídica y también por la presencia de Apo B-100. Sin embargo, la Lp(a) posee una proteína altamente glicosilada y muy rica en ácido siálico – la Apo(a)- la cual está compuesta por estructuras de 80 aminoácidos estabilizados por 3 puentes internos de disulfuro denominadas kringles^{3,4,5,6}. La Apo(a) se une a la Apo-B100 mediante enlaces disulfuro entre residuos de cisteína ubicados en el kringle IV tipo 9 (Cys 67) y en el aminoácido de cisteína 3734 de la Apo B-100^{7,8}. Debido a su estructura, la Apo (a) es capaz de unirse a otras moléculas diferentes a la LDL-c; un ejemplo de esto es la alta afinidad de los residuos de lisina del kringle IV tipo 10 por las moléculas de fibrina, compitiendo con su unión al plasminógeno (un Zimógeno clave en la vía fibrinolítica) lo que convierte a la Lp(a) en una partícula anti-trombolítica⁵.

Posterior a su descubrimiento una pléyade de estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre una concentración plasmática de Lp(a) (≥ 300 mg/l o ≥ 30 mg/dl) y el riesgo de padecer infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, la enfermedad cerebrovascular y el desarrollo precoz de la aterosclerosis en niños y adolescentes^{3,9,10,11,12}. En este sentido, es claro que los niveles plasmáticos de esta lipoproteína son extremadamente variables de un individuo a otro, observándose niveles cercanos a cero en muchas poblaciones de origen caucásico y valores más altos en individuos de raza negra. Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos realizados hasta la fecha han demostrado que la Lp(a) es un predictor útil para el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria y en consecuencia, del infarto de miocardio^{13,14,15}.

Los primeros estudios realizados en Venezuela de Lp(a) han sido llevados a cabo en el Estado Zulia gracias a los esfuerzos realizados en el Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Nuestro Estado resulta atractivo para el estudio de esta lipoproteína debido a que presentamos una gran diversidad étnica, estilos de vida, así como también una prevalencia relativamente alta de enfermedades cardiovasculares, lo cual despertó un gran interés por conocer el comportamiento de los factores de riesgo cardio-metabólicos en los individuos que conforman esta población.

Estudios poblacionales iniciales: en busca del comportamiento de los niveles de Lp(a).

La principal causa de muerte entre los venezolanos sigue siendo las enfermedades cardiovasculares, cuyos sustratos fisiopatológicos por excelencia son la disfunción endotelial y la aterosclerosis. Debido a esto, no era de extrañar que aquellas condiciones que favorecieran estos procesos como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, las dislipidemias, la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), el hábito tabáquico, el sedentarismo y la obesidad abdominal fueran consideradas elementos clave para el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica. Sin embargo, los esfuerzos investigativos de cientos de investigadores han concluido en numerosos aportes que han revelado la presencia de nuevos factores de riesgo –llamados también factores de riesgo emergentes- dentro de los cuales debemos considerar a la Lp(a).

En Venezuela, la primera investigación sobre esta lipoproteína fue un estudio exploratorio y comparativo de los niveles de Lp(a) realizado en el año 2002 entre el poblado rural de Casigua-El Cubo y la Ciudad de Maracaibo, donde se eligieron al azar 184 individuos de raza mezclada y ambos sexos (98 hombres y 86 mujeres). Los niveles de Lp(a) en la población de Casigua-El Cubo no fueron significativamente diferentes a los encontrados en los individuos de la Ciudad de Maracaibo (Mediana: 29 mg/dL vs 30 mg/dL respectivamente)¹⁶. A partir de este estudio se marcó el inicio de una serie de investigaciones que buscarían profundizar su relevancia como factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares de los individuos que integran la población del Estado Zulia.

Lp(a) en individuos afrovenezolanos del Sur del Lago de Maracaibo: Valores alarmantes

La predisposición de la población afrovenezolana a padecer enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se ve reflejado en los reportes de mortalidad del Municipio Sucre donde las enfermedades del corazón se ubican como la principal causa de muerte (48 defunciones de un total de 186 para el año 2004; 25,81%) y las cerebrovasculares en el sexto lugar (7 defunciones, constituyendo el 3,76%)¹⁷ lo cual fue el incentivo para que en el año 2005 se realizara un nuevo estudio que buscaba investigar el comportamiento de los niveles séricos de Lp(a) y comparar al mismo tiempo la concentración de esta lipoproteína con la población de Maracaibo Edo. Zulia donde predominan la raza mezclada y los blancos hispánicos.

La población estudiada de Maracaibo estuvo constituida por 57 individuos (26 mujeres y 31 hombres) con un promedio de edad de 41.8 ± 13.5 años, todos eran desde el punto de vista fenotípico blancos hispánicos o de raza mezclada, mientras que la población de Bobures (ubicada en el Sur del Lago de Maracaibo) estuvo constituida por 55 individuos (40 mujeres y 15 hombres) con un promedio de edad de 31.4 ± 17.4 años, siendo todos desde el punto de vista fenotípico de raza negra.

Este estudio arrojó que los niveles séricos de Lp(a) en la población de Bobures (Mediana: 59 mg/dL) resultaron significativamente mayores a los observados en la muestra de individuos en la ciudad de Maracaibo (Mediana: 29 mg/dL, $p < 0.001$). Al comparar los niveles séricos de Lp(a) entre mujeres y hombres de la población de Maracaibo se encontró para el género femenino valores de (26 mg/dL) significativamente inferiores a los observados en el género masculinos (30 mg/dL) $p < 0.02$. Sin embargo, en la población de Bobures no se observó diferencia significativa entre géneros. Otro dato relevante que se pudo comprobar fue que las concentraciones séricas de colesterol total y HDL-c fueron superiores en los individuos de la población de Maracaibo en comparación con la de Bobures ($p < 0.009$ y < 0.01 , respectivamente), aunque en ambas localidades las concentraciones de HDL-c se encontraron por debajo de los valores considerados como normales¹⁸.

Para el año 2008 se realizó un segundo estudio más amplio de las poblaciones Afrovenezolanas del Sur del lago de Maracaibo donde se seleccionaron mediante muestreo aleatorio estratificado a 311 individuos clínicamente sanos del Municipio Sucre: Bobures (n= 55), San José Heras (n=109) y Santa María (n=147)¹⁹. Este estudio confirmó la presencia de niveles de Lp(a) inusualmente elevados en nuestros afrodescendientes del Sur de Lago de Maracaibo donde la población de Bobures obtuvo una mediana de 59 mg/dL, en Santa María 47.00 mg/dL y San José de Heras de 41.00 mg/dL evidenciándose que la población de Bobures presentó un nivel de Lp(a) significativamente mayor a la población de Santa María ($p < 0.009$) y San José de Heras ($p < 0.02$). Al comprar las concentraciones de Lp(a) según sexo ninguna población mostró diferencia estadísticamente significativa con la excepción de de Santa María donde se encontró una mediana de 57.00 mg/dL para el sexo masculino y 33.00 mg/dL para el sexo femenino ($p < 0.0002$), mientras que la concentración promedio de las variables del perfil lipídico fueron normales en las localidades estudiadas tomando como referencia los puntos de corte sugeridos por el ATP III. Sin embargo, el nivel de HDL-c fue significativamente menor en la población de Bobures en comparación al exhibido por los pobladores de Santa María (38.59 ± 11.65 vs. 51.38 ± 14.49 mg/dL, $p < 0.001$) y de San José de Heras (46.15 ± 11.99 mg/dL, $p > 0.03$)¹⁹. (Ver cuadro 1)

Los resultados expuestos en estos estudios dieron a conocer una marcada diferencia en la concentración de Lp(a) entre las poblaciones afrovenezolanas del Municipio Sucre y Maracaibo, en los cuales se encontró que la población de raza negra presentaba niveles séricos de Lp(a), muy por encima de los valores considerados como normales (30mg/dL). Esto coincide con estudios llevados a cabo por diferentes grupos de trabajo, como el de Parra y colaboradores quienes encontraron diferencias significativas en la concentración de Lp(a) en 81 individuos provenientes del Congo y 81 individuos blancos franceses (Mediana de 20.77 mg/dL vs. 7.2 mg/dL respectivamente; $p < 0.0001$)²⁰. Asimismo, Sandholzer y colaboradores compararon la concentración plasmática de Lp(a) en 1150 individuos Caucásicos (Islandia, Hungría y Tyrol), Asiáticos (Malasia, India y China) y Africanos (Sudán) que al ser agrupados según sus características fenotípicas mostraron diferencias importantes, especialmente en el grupo de origen Sudanes en relación al resto de los grupos estudiados²¹. Sin embargo los valores reportados por nuestro grupo son los más elevados de los que se tenga referencia en el ámbito mundial (ver tabla 2)

Tabla 2. Concentración plasmática de Lp(a) en estudios realizados sobre diferentes grupos étnicos (21)

Población	n	Lp(a) en mg/dL (Media aritmética)	DE
Tyrol	279	14.1	19.4
Islandia	184	13.5	17.7
Hungría	202	8.2	11
Malasia	125	12.9	17.9
India	143	20.1	15.9
China	112	7.2	13.1
Sudan	105	45.7	25.9
Venezuela: Raza Mezclada	500	11.45*	.
Venezuela: Afrovenezolanos			
Bobures	55	59*	-
San José de Heras	109	41*	-
Santa María	147	47*	-
Brasil	400	31.18	33.56
Nigeria	252	12.7	7.2
EUA: Caucásicos	2158	6.9	7.1
EUA: Negros	2007	13.0	8.5
Cuba	197	31.08	27.79

* = Valor expresado como mediana

Tabla 1. Características fenotípicas y comportamiento de las concentración plasmática de Lp(a) y HDL-c en la población adulta del Municipios Sucre y Maracaibo del Estado Zulia.

Municipio	Maracaibo		Sucre	
	Parroquia	Bobures *	San José de Heras	Santa María
Fenotipo	Blancos Hispánicos Raza Mezclada	Raza Negra Afrovenezolana	Raza Negra Afrovenezolana	Raza Negra Afrovenezolana
Niveles de Lp(a) (Mediana)	29 mg/dL	59 mg/dL	41,00 mg/dL	47,00 mg/dL
HDL-c (Media aritmética)	42,2 ± 1,7 mg/dL	38,59 ± 11,65 mg/dL	46,15 ± 11,99 mg/dL	51,38 ± 14,46 mg/dL

*Diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Lp(a) de la población de Bobures con Maracaibo: $p < 0,001$; Santa María $p = 0,009$ y con San José de Heras $p = 0,02$.

*Diferencias significativas para HDL-c entre la población de Bobures con las localidades de Santa María $p < 0,001$ y San José de Heras $p < 0,03$

Sin embargo, es fundamental señalar que los niveles de Lp(a) cuantificados en estas poblaciones no alcanzan las altas concentraciones encontradas en las poblaciones afrovenezolanas del Municipio Sucre del Estado Zulia, que incluso llegan a duplicar y triplicar a los valores obtenidos en las investigaciones anteriormente expuestas.

La marcada desigualdad encontrada en la concentración de esta lipoproteína entre individuos blancos y negros está muy probablemente influenciada por la alta heterogeneidad estructural de la Apo(a), producto de las diferentes isoformas que esta presenta en virtud del número de repeticiones de las estructuras denominadas kringles. Así, en los individuos blancos predomina las isoformas de mayor talla lo que se relaciona con bajas concentraciones de Lp(a), en contraste los individuos negros donde predominan las isoformas de tamaño mediano y grandes que se vinculan a una concentración de Lp(a) mayor^{22,23}.

Lp(a) en pacientes Post-IM

En el 2007 un estudio realizado en nuestro centro, conducido por la Dra. Pegggi Vergara como parte de su tesis doctoral, confirmó que individuos con un primer evento coronario tipo IM presentaban niveles de Lp(a) superiores a una población control clínicamente sana. Dicho estudio clínico, analítico y transversal fue realizado sobre un total de 105 pacientes que habían sufrido un primer IM (70 hombres y 35 mujeres) >18 años y que habían acudido al servicio de emergencias del Hospital General del Sur (Maracaibo, Zulia) y un grupo control de 101 individuos voluntarios clínicamente sanos, sin cardiopatía isquémica y edad, sexo, raza y hábitos psico-biológicos semejantes a la muestra estudiada. La estimación del riesgo se realizó calculando riesgo relativo (RR) y Odds Ratio (OR) para diferentes puntos de corte de Lp(a). Los niveles de Lp(a) de los pacientes infartados fueron significativamente ($p < 0,001$) más elevados que los individuos del grupo control (56,6 mg/dL vs 21,8 mg/dL). El RR en los niveles de Lp(a) ≥ 25 mg/dL se mantuvo entre 2,4 y 2,6. El OR mostró un ascenso progresivo y directamente proporcional a los niveles de Lp(a), siendo más significativo con niveles de Lp(a) a 40 mg/dL para un OR de 9,7. El Índice de masa corporal, cintura cadera y circunferencia de cintura, mostraron niveles significativamente mayores ($p < 0,001$) en los masculinos post-infartados que en los femeninos y los del grupo control ($p < 0,05$). Los niveles de glicemia ($168,5 \pm 9,3$ mg/dL; $p < 0,01$), ácido úrico ($7,6 \pm 0,1$ mg/dL; $p < 0,001$), colesterol total ($267,7 \pm 6,8$ mg/dL; $p < 0,001$) y triglicéridos ($363,3 \pm 19,6$ mg/dL; $p < 0,001$) fueron significativamente más elevados que los del grupo control; ($p < 0,001$).

Más evidencia de la influencia de factores epigenéticos sobre la concentración de Lp(a): Efecto de la privación estrogénica.

En el año 2007 nuestro grupo concluyó otro estudio en el cual se encontró que la concentración de la Lp(a) estaba dentro de los límites considerados como normales, pero evidenciándose que habían diferencias significativas en entre aquellas mujeres que recibían terapia de reemplazo

hormonal (TRH) y las que no. Para la realización de este estudio se seleccionaron al azar 500 individuos clínicamente sanos los cuales presentaron una mediana de concentración plasmática de Lp(a) de 11,5 mg/dL, sin evidencia de diferencias significativas al evaluar su concentración según sexo para todas las edades²⁴. Sin embargo, al distribuir la población estudiada según el sexo y grupos etarios quinquenales se encontró que en el sexo masculino no hubo diferencias entre los diferentes grupos de edades. Sin embargo, en el sexo femenino se evidenció un nivel mayor de Lp(a) (aunque estadísticamente no significativo) en el grupo de 40-44 años, con una mediana de 20,9 mg/dL. Este hecho nos condujo a re-clasificar la población femenina en dos sub-grupos: mujeres menores 40 años ($n = 93$) y mujeres de 40 y más años ($n = 219$), que al ser comparados presentaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Lp(a): mediana 13 mg/dL vs. 16 mg/dL respectivamente; $p < 0,02$. Al analizar el subgrupo de mujeres de 40 años y más, y dividirlo según el antecedente de recibir o no terapia de reemplazo hormonal (TRH) se encontró que el grupo con TRH ($n = 91$) presentó una concentración de Lp(a) significativamente menor (mediana: 8,5 mg/dL) que aquellas que no recibían TRH ($n = 128$; mediana: 21,5 mg/dL, $p < 0,001$). Este hallazgo llevó a la descomposición de estos dos grupos según la edad con un rango de 5 años, donde se observó que aquellas que recibían TRH siempre exhibieron una concentración de Lp(a) menor que aquellas sin TRH ($p < 0,01$), salvo en el grupo de 60-64 años donde no hubo diferencia²⁴.

Esta investigación puso en demostró dos fenómenos que no habían sido reportados: En primer lugar, la administración de terapia de reemplazo hormonal produce un efecto consistente sobre la concentración de Lp(a) para todas las edades estudiadas (por encima de los 40 años) -manteniéndola dentro del límite normal- sin diferencia alguna a la que observamos en las mujeres de edad fértil. En segundo lugar, las mujeres que no recibían TRH presentaron niveles de Lp(a) evidentemente mayores al inicio de la perimenopausia/menopausia, es decir alrededor de los 40-44 años, pero que fueron disminuyendo de forma progresiva y significativa hasta hacerse idénticos a los de las mujeres con TRH y de la misma edad alrededor de los 60 años. Esto sugiere que la privación estrogénica de la menopausia tiene un efecto transitorio que eleva el nivel de la Lp(a) y que tiende a desaparecer alrededor de los 65 años. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios prospectivos que permitan aclarar la influencia de los agentes hormonales utilizados en la TRH sobre los niveles de Lp(a)²⁴.

Riesgo Cardiovascular en niños y adolescentes

Aunque por lo general las enfermedades cardiovasculares no se evidencian hasta la adultez, algunos factores de riesgo cardiovasculares como las dislipidemias, obesidad e hipertensión arterial podrían estar presentes en la niñez y persistir hasta la adultez²³. Por este motivo en el año 2007²⁵ se realizó un estudio que contribuyó a conocer los niveles séricos de Lp(a) y su asociación con factores de

riesgo familiares en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en niños y adolescentes. La población estudiada estuvo representada por 134 niñas y adolescentes femeninas y 93 niños y adolescentes masculinos, clínicamente sanos. Los hallazgos significativos de este estudio fueron en primer lugar, la posible relación entre los niveles de Lp(a) y el número de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares detectados en los antecedentes familiares de los niños: a mayor número de factores de riesgo, mayor concentración de Lp(a), en segundo lugar los niveles de Lp(a) fueron significativamente más bajos en el grupo femenino de 5-9 años y mayores en las jóvenes de 10-19 años. Con esta investigación se hace hincapié en la necesidad de medir Lp(a) durante la infancia, especialmente cuando los padres padecen enfermedad aterosclerótica prematura. La detección de una concentración elevada de Lp(a) durante la infancia puede representar un factor de alarma temprana relacionado con el desarrollo enfermedad aterosclerótica que podrían ser prevenidas con maniobras nutricionales, actividad física y drogas hipolipemiantes²⁶.

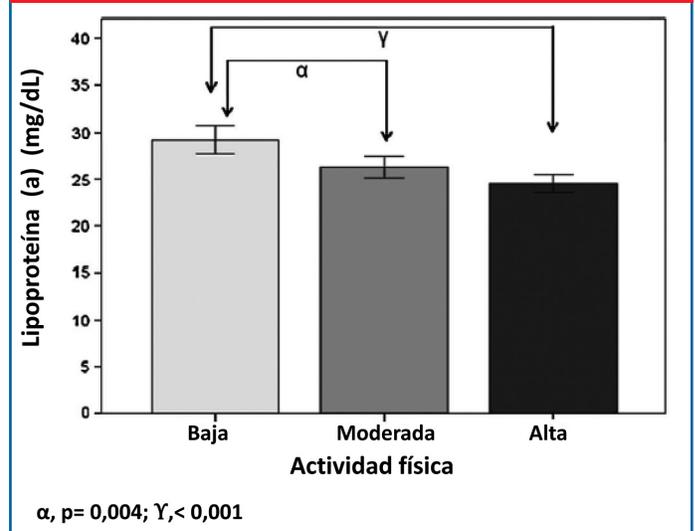
Actividad física y Lp(a)

Se conocen muy bien los beneficios que puede tener la actividad física en el ser humano²⁷, pero su influencia en relación con los niveles de Lp(a) es incierta, por esto en 2010 se realizó un estudio que buscaba encontrar la relación entre las concentraciones de Lp(a) y actividad física en la población del Municipio Maracaibo.

En este estudio transversal y comparativo la población estuvo representada por 1310 adultos, 712 mujeres (54.4%) y 598 hombres (45.6%) seleccionados al azar a los cuales se les aplicó el IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) como herramienta para medir la actividad física en estos individuos.

Nuestro estudio evidenció que el 24.6% de los individuos estudiados poseían actividad física baja (n: 318, 448.72 ± 860.38 METS; IC: 353.79–543.64), el 35.0 % actividad física moderada (n: 458, 1541.39 ± 933.45 METS; IC: 1455.67–1627.10) y el 40.8% (n: 534) una actividad física elevada (8640.52 ± 6733.34 METS; IC: 8068.13–9212.92), evidenciándose diferencias significativas entre los grupos: Baja vs moderada ($p = 0.002$); baja vs alta ($p < 0.001$) y finalmente, moderada vs alta ($p = 0.001$). Por otro lado, la concentración de Lp(a) en los individuos con actividad física baja fue de 29.22 ± 13.74 mg/dL, para aquellos con actividad física moderada fue de 26.27 ± 19.21 mg/dL y para aquellos con alta actividad fue de 24.53 ± 11.35 mg/dL, mostrando diferencias significativas cuando se compararon estos valores ($p < 0.05$). Estos resultados sugieren que el grado de actividad física es capaz de influir sobre los niveles de Lp(a), incluso en individuos con valores considerados como normales²⁸ (ver Figura 1)

Gráfico 1. Concentración plasmática de Lipoproteína (a) en relación al nivel de actividad física cuantificado mediante el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).



α, p= 0,004; Y, < 0,001

Es importante resaltar que se han realizado unos 50 estudios que consideran la relación existente entre Lp(a) y actividad física, pero en su mayoría han exhibido resultados controversiales^{27,28}, probablemente por los siguientes elementos de carácter metodológico: 1) Tamaño de la muestra y su representatividad; 2) Diferencias entre las poblaciones; 3) método usado para determinar Lp(a); 4) métodos utilizados para cuantificar el grado de la actividad física; 5) los métodos estadísticos usados y 6) las diferencias en el diseño experimental (longitudinal o transversal).

Los resultados de estos estudios son difíciles de extrapolar a nuestra población, por lo que existe la posibilidad que la actividad física pueda influir en la concentración de Lp(a) al menos en nuestra población mediante la posible interacción con otros posibles elementos epigenéticos que aún no conocemos. Este trabajo demuestra que un estilo de vida caracterizado por una actividad física moderada-elevada se asocia con valores de Lp(a) por debajo de 30 mg/dL²⁷.

Conclusión

Durante estos 10 años de investigación se ha logrado profundizar el comportamiento biológico y epidemiológico de la Lp(a) en los individuos del Estado Zulia, comprobando que existen diferentes factores dentro de la población capaces de modificar las concentraciones de Lp(a).

Según los resultados obtenidos en nuestras investigaciones debe considerarse que la terapia inicial orientada a disminuir los niveles plasmáticos de Lp(a) debe incluir la

promoción de cambios en el estilo de vida, en particular, la actividad física. Asimismo, debemos tener en cuenta la medición de rutinaria de Lp(a) como parte del perfil lipídico gracias a su carácter predictorio en la génesis de enfermedades cardiovasculares.

Dedicatoria

Nuestro grupo de investigación dedica este trabajo al Dr. Fernando Bermúdez Arias, insigne cardiólogo y prolífico escritor. Humanista por naturaleza e Investigador acucioso que ahondó en los misterios biológicos y del espíritu.

Gran amigo siempre presente y Maestro de muchas generaciones de médicos en los que su huella vivirá por siempre.



Referencias

- Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59:369-382.
- Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre- β -lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1974; 6:230-235.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a). An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2226.
- Scanu AM. Lipoprotein(a): looking ahead. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15:331-333.
- Scanu AM. Lp(a) Lipoprotein—coping with Heterogeneity. *N Engl J Med.* 2003;349:2089-2090.
- Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, et al. Elevated lipoprotein(a)—a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon.* 2006;52:5-50.
- Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161:511-518.
- G. Lippi and G. Guidi. From ancestral benefit to modern pathogen?. *Q J Med* (2000) 93; 75-84.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a). An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2226.
- Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a). An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2226.
- Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163:377-384.
- Glader CA, Dligander L, Stenlund H, Dahlen G. Is lipoprotein(a) a pre-dictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med.* 2002; 252:27-35.
- Gómez L., Bermúdez F., Bermúdez V., Lipoproteína (a): “ De un nuevo antígeno a un nuevo factor de riesgo cardiovascular” *Revista Latinoamericana de Hipertensión* Vol.2 N° 6,2007.
- Bermúdez V., Cano C., Medina M., Nuñez M., Amell A., Andrade J., Ambard M., Cruz S., Souki A., Leal E., Lemus M., Sorell L., Rodríguez C., Bermúdez F. Determinación de Lp (a) Sérica en Individuos Casigua el Cubo, Estado Zulia. 2002, 21(1): 117-129.
- ME Vargas, C. Cano, V Bermúdez, A Souki, M Medina, M Núñez, A Amell, E Mengual, R Cano, H Restrepo, N Reyna, I Ramírez y L Sorell. Elevados niveles séricos de lipoproteína(a) en una población afro-venezolana. 2005, año/vol 24, numero: 001.
- Dirección Regional de Epidemiología del Estado Zulia. Anuario de Estadística de Salud Estado Zulia 2004. PUBLICACION N° 7 Abril, 2006.
- Dirección Regional de Epidemiología del Estado Zulia. Anuario de Estadística de Salud Estado Zulia 2004. PUBLICACION N° 7 Abril, 2006.
- ME Vargas, C. Cano, V Bermúdez, A Souki, M Medina, M Núñez, A Amell, E Mengual, R Cano, H Restrepo, N Reyna, I Ramírez y L Sorell. Elevados niveles séricos de lipoproteína(a) en una población afro-venezolana. 2005, año/vol 24, numero: 001.
- Bermúdez, Valmore; Aparicio, Daniel; Rojas, Edward; Gotera, Daniela; colaboradores. Niveles inusualmente elevados de Lipoproteína(a) en poblaciones Afro-Americanas del sur del Lago de Maracaibo. 2008. vol. 3, núm. 6.
- Parra HJ, Luyeye I, Bouramou Ch, Demarquilly C, Fruchart J Ch. Black-white differences in serum Lp (a). *Clinica Chimica Acta* 1987; 167: 27-31.
- Sandholzer C, Haliman DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Boerwinkle E, Utermann G. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet.* 1991; 86:607-614.
- Kamboh M, Svitko C, Williams E, Ferrell R, Pollitzer W. Hypervariable polymorphism of apo(a) in blacks and whites as reflected by phenotyping. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68: 283-92.
- Tesis doctoral cuyos datos aun no han sido publicados autores, la Dra. Peggy Vergara y el Dr. Valmore Bermúdez (tutor)
- V. Bermúdez Pirela, M. Cabrera de Bravo, E. Mengual Moreno, C. Cano Ponce, E. Leal González, M. Lemus Antepaz, A. Amell de Díaz, L. Sorell Gómez. Lipoproteína (a) en una población urbana de Venezuela: evidencia de que su incremento por privación estrogénica es transitorio. *Anales de Medicina Interna.* (2007) 24:7; pp 324-327.
- The Bogalusa Heart Study 20th Anniversary Symposium *Am J Med Sci,* 1995; 310:SI-SI38
- Increased Levels of Lipoprotein (a) Are Related to Family Risk Factors of Cardiovascular Disease in Children and Adolescents From Maracaibo, Venezuela, Souki Rincón-A, Urdaneta J et al. *American Journal of Therapeutics* 15, 403-408 (2008)
- Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:76-88.
- Increased Levels of Lipoprotein (a) Are Related to Family Risk Factors of Cardiovascular Disease in Children and Adolescents From Maracaibo, Venezuela, Souki Rincón-A, Urdaneta J et al. *American Journal of Therapeutics* 15, 403-408 (2008)