

11205-42
20j



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
IMSS

**FALLA DE ORIGEN
" LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO
DE ATROSCLEROSIS CORONARIO "**

TESIS

Para obtener el Título de la Especialidad en

CARDIOLOGIA

Presenta

DR. MIGUEL ANGEL YAÑEZ CORTES

[Handwritten signature]



Asesores de Tesis:

Dr. Elias Badui
Dr. Sergio Solorio

Titular del Curso:

ho. tal de

**DIVISION DE INVESTIGACION
E INVESTIGACION MEDICA**

[Handwritten signature]



México, D. F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

**A mis hijas:
Andrea Sthefany
Alexa Michel**

**A mi Esposa:
Senia Marena García C.**

**A mis Padres:
Ernesto Yáñez
Lorenza Cortés**

A mi familia;;

AGRADECIMIENTOS:

Dr. Mauro Alvarado M. +

**Por haber sido mi amigo
y maestro y sin cuya ayuda
no hubiera sido posible la
realización de esta obra.
Creador del "Grupo miocardio".**

Al Dr. Elias Badui:

**Por preocuparse en difundir la
Cardiología en México,
proyectando a sus médicos
residentes y por contar
siempre con su apoyo y
confianza a lo largo de
nuestra formación. y en la
elaboración de mi tesis.**

Al Dr. Sergio Solorio:

**Por ser un cardiólogo interesado
en la investigación y en la formación
de médicos residentes y por asesorarme
en la elaboración de mi tesis.**

A mis Maestros:

**Por aportarme todos
ellos**

**su ayuda , apoyo y
experiencia
en mi realización
profesional.**

Dra. Rosalba Madrid

Dr. Arturo Almazan

Dr. Roberto Enciso

Dr. Luis Lepe

Dr. Rogelio Hurtado

Dr. Hector Murillo

Dr. Aquiles Valdespino

Dr. Arturo Espinoza

Dr. Marco A. Ramos Corrales.

El conocimiento nos conduce a lugares sin fronteras.

Si dejas de dar, renuncias a vivir.

***Lo más importante no es "trabajar".,
sino producir y disfrutar el fruto de nuestro trabajo.***

Roger Patrón Luján.

TITULO

**"LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO
DE ATEROSCLEROSIS CORONARIA"**

COLABORADORES:

DR. ELIAS BADUI

DR. SERGIO SOLORIO

DR. FRANCISCO LEON

QFB. JUANA VELAZQUEZ

QFB.CATALINA JUAREZ

DR. MAURO ALVARADO*

DIVISION DE CARDIOLOGIA-ANGIOLOGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO "LA RAZA"

IMSS

INDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS	29

RESUMEN

Tradicionalmente los niveles de colesterol total eran los únicos usados para determinar el riesgo de aterosclerosis coronaria. Posteriormente las lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL) se perfilaron como la piedra angular para evaluar con más precisión el riesgo aterogénico, en la actualidad un grupo de autores apoyan la teoría de que la concentración de Apolipoproteínas A-1 y B-100 son mejores índices de enfermedad coronaria . El objetivo del presente trabajo es establecer el mejor índice para predecir aterosclerosis coronaria. Estudiamos dos grupos de pacientes . Grupo I: 44 pacientes con infarto del miocardio , con lesiones coronarias establecidas por coronariografía y edad promedio de 51 ± 7 años. Grupo II: 40 pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica , con prueba de esfuerzo negativa y edad promedio de 49 ± 8 años. A todos los pacientes se les realizó perfil completo de lípidos incluyendo : colesterol total, triglicéridos , HDL, LDL, Apolipoproteínas A-1 , B-100 y electroforesis de las mismas. Se excluyeron los pacientes con dislipidemias primarias y

pacientes con enfermedad terminal. Los dos grupos fueron similares en cuanto a distribución de sexo, frecuencia de tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Resultados: Grupo I presentó una relación LDL / Apo A mayor de 1.1 (1.46 ± 0.44). El Grupo II presentó una relación menor de 1.1 (0.84 ± 0.18), con una $p < 0.0001$. Concluimos que el índice LDL / Apo A mayor de 1.1 es estadísticamente más significativo para predecir riesgo de cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria que las otras variables aisladas (colesterol total, LDL, etc.) e incluso que la relación Apo A / Apo B. y LDL/HDL.

INTRODUCCION

Las más recientes encuestas revelan que la enfermedad aterosclerosa coronaria (EAC) sigue siendo la causa principal de muerte en nuestro país y en los Estados Unidos de Norteamérica, con mayor impacto en la población laboralmente activa.

En los Estados Unidos se atribuyen más de 550,000 muertes anuales a la EAC, las cuales constituyen el 40% de las defunciones en este país manifestandose el 50% de ellas como muerte súbita La prevalencia en adultos de mediana edad es de 61.8 x 1000 lo cual continúa incrementándose paulatinamente. En pacientes mayores de 65 años la prevalencia se eleva hasta 138.5 x 1000 ¹.

Existen factores de riesgo para la EAC como son : tabaquismo, Hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM) e hipercolesterolemia entre otros, bien establecidos por múltiples estudios clínicos y epidemiológicos . El estudio de Framingham fue uno de los primeros en describir los factores de riesgo primarios y secundarios de la EAC ², otros estudios como el proyecto de multiples factores

de riesgo (MRFIT) y el Estudio de Prevención Coronaria Primaria (CPPT) muestran una relación continua entre concentración de colesterol en suero y mortalidad por EAC ^{3,4}. La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo más importantes para la EAC ⁵⁻⁷ La reducción del nivel sérico del colesterol y de sus componentes lipoproteínicos de baja densidad es importante en la prevención de la EAC ⁸.

Los cambios secuenciales que ocurren en la aterogénesis espontánea han sido descritos por Stary ⁹: La lesión tipo I se caracteriza por la presencia de macrófagos y células espumosas aisladas, pudiendo experimentar una regresión espontánea. La lesión tipo II corresponde a la estría grasa caracterizada por el incremento de macrófagos y la presencia de capas de células espumosas originadas de macrófagos y miocitos. La lesión tipo III llamada preateroma o lesión intermedia; a los cambios de la lesión II se suman depósitos múltiples de lípidos extracelulares en espacio subendotelial. La lesión tipo IV o ateroma, además de los cambios descritos en la lesión II se forma un núcleo lípidico por la confluencia de los depósitos de lípidos extracelulares. La lesión tipo V o fibroateroma: se presentan todos los cambios

de la lesión tipo IV más el agrandamiento y distorsión de la íntima superior, por el desarrollo de acúmulos de colágena.

Los lípidos plasmáticos más importantes incluyen colesterol total (CT), triglicéridos y fosfolípidos, ninguno de ellos es soluble en agua y no circulan libre en la sangre, por el contrario se unen con otros complejos en grupos específicos de transportadores de proteínas llamados apolipoproteínas que se encuentran en la superficie de las lipoproteínas. Los lípidos y las apolipoproteínas circulan en la sangre en forma de complejos macromoleculares llamados "Lipoproteínas".

Existen cinco grupos de lipoproteínas que se separan mediante ultracentrifugación: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). La LDL es la lipoproteína aterógena fundamental, es rica en ésteres de colesterol, y se forma fundamentalmente por metabolismo de la VLDL, pero también se sintetiza en forma directa en el hígado y contiene una gran proteína denominada Apoproteína B-100. Se sabe que la concentración de Apo B-100 en sitios del árbol arterial con lesiones es mucho mayor que la concentración plasmática, lo

cual indica acumulación de esta proteína en dichos sitios, la LDL se acumula en estos sitios por una interacción entre los componentes extracelulares de la pared arterial, como proteoglicanos y glucosaminoglicanos que fijan LDL. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), no son aterogénicas, al contrario los niveles altos de HDL protegen contra la aterosclerosis y niveles plasmáticos bajos predisponen a la aterosclerosis prematura, la firme relación inversa entre niveles de HDL y aterosclerosis se considera debida a un papel de la HDL en el transporte inverso de colesterol "endocitosis inversa", otro mecanismo es la formación de HDL durante la lipólisis de los quilomicrones por acción de la enzima lipoproteína-lipasa, así, en algunos sujetos los bajos niveles de HDL reflejan simplemente el deterioro de la lipólisis, la aterosclerosis acelerada que se ve frecuentemente en estas personas se debe tanto a la falta de transporte inverso de colesterol como a acumulación de restos de quilomicrones. La HDL es mayor en las mujeres por efecto de los estrógenos., una vez que el colesterol se elimina de la célula mediante HDL, el colesterol se convierte

en ester de colesteril y pasa al hígado para ser nuevamente metabolizado.

La apoproteína A-I es el componente protéico más importante de la HDL, se sintetiza en el intestino y en el hígado, es una activadora de la enzima acetiltransferasa lecitina de colesterol (LCAT).^{10,11}

Las lipoproteínas han tenido un impacto sobresaliente en el campo de la investigación en la última década en relación a la aterosclerosis coronaria. Desde el punto de vista clínico algunos investigadores observan que las Apolipoproteínas (Apo A-1 y Apo B-100) son mejores índices de enfermedad coronaria que los lípidos plasmáticos totales o que las lipoproteínas. Kottke¹² encontró que los niveles de Apo A-I es el mejor índice de probabilidad para descubrir aterosclerosis coronaria significativa. En este estudio se observó una relación inversa, cuanto mayor era la concentración de Apo A-1 más baja fue la probabilidad de encontrar EAC. Con estos fundamentos fisiopatológicos y conociendo la importancia de la enfermedad coronaria consideramos que es de vital importancia establecer y evaluar el riesgo aterogénico de cada paciente, por lo anterior

el objetivo del presente trabajo es encontrar cuál es el mejor índice para predecir aterosclerosis coronaria. Partiendo de la hipótesis de que la relación LDL/Apo A-1 es más fidedigna para predecir riesgo aterogénico, fundamentado en que la LDL es la lipoproteína más aterogénica y que la Apo A-1 es la que mejor expresa el poder protector contra aterosclerosis.

MATERIAL Y METODOS

De enero a noviembre de 1993 estudiamos dos grupos de pacientes: grupo I formado por 44 pacientes con infarto del miocardio documentado mediante clínica, electrocardiografía, ecocardiograma y con lesiones coronarias demostradas por angiografía. El grupo II formado por 40 pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica y prueba de esfuerzo negativa. Se excluyeron los pacientes con dislipidemias primarias y enfermedad terminal. A todos los pacientes se les estudió en ayuno de 14 horas, en el grupo I (pacientes infartados) la determinación se realizó un mes posterior a su egreso hospitalario. El perfil de lípidos incluyó: Colesterol Total (CT), Triglicéridos (TGC) Lipoproteína de baja densidad (LDL), Lipoproteína de alta densidad (HDL) Apoproteínas A-1 y B-100, con electroforesis de lipoproteínas.

Para la medición de colesterol total se utilizó el método de colorimetría y para las lipoproteínas la técnica de Paragón,

las apoproteínas mediante nefelometría cinética . La " t de students" fue el análisis estadístico usado.

RESULTADOS:

El grupo I, 44 pacientes con infarto del miocardio con edad de 30 a 69 años (media de 51 ± 7 años) 31 del sexo masculino y 13 del femenino, 29 con antecedente de tabaquismo (55%), 16 con hipertensión arterial sistémica (36%) y 8 con diabetes mellitus (18%). El grupo II (control) fueron 40 pacientes sin evidencia de coronariopatía, con edad de 33 a 69 años (media de 49 ± 8 años), 23 del sexo masculino y 17 del femenino (todas mayores de 50 años), con antecedentes de tabaquismo 24 (47%), hipertensión arterial sistémica 13 (32%) y diabetes mellitus 7 (17%). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en cuanto a distribución de edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus (Cuadro I). Los valores normales para CT fue menor de 200 mg/dl para HDL más de 35 mg/dl, LDL de 80 a 100, Apo A-1 de 90-190 y la Apo B-100 de 60 a 130 mg/dl (Cuadro II).

Además de los niveles séricos ya mencionados se calcularon las siguientes relaciones Apo A/Apo B, LDL/HDL, y LDL/Apo A.

CUADRO I. DISTRIBUCION DE EDAD, SEXO, TABAQUISMO
HIPERTENSION ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

	INFARTADOS <i>n</i> = 44	CONTROL <i>n</i> = 40
EDAD (años)	30 - 69 (51 ± 7)	33 - 69 (49 ± 8)
SEXO	M = 31 F = 13	M = 23 F = 17
TABAQUISMO	24	19
HIPERTENSION ARTERIAL	16	13
DIABETES MELLITUS	8	7

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATROSCLEROSIS

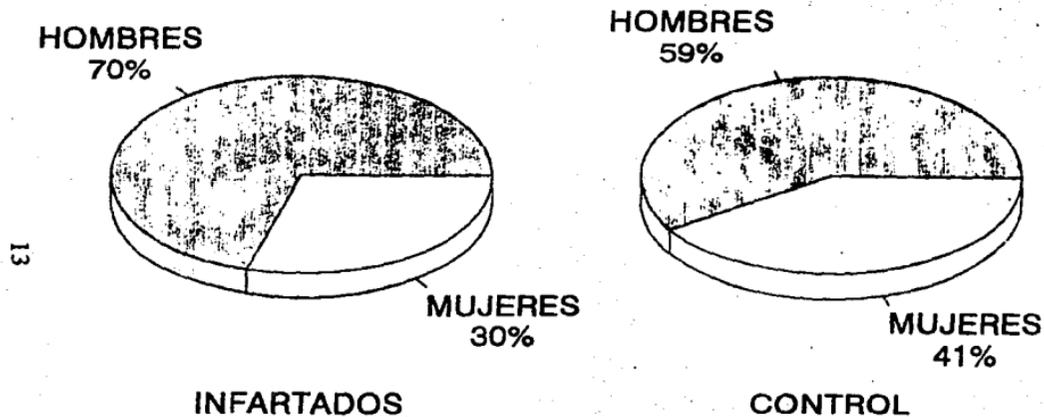


Figura 1. Distribución de sexo

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

14

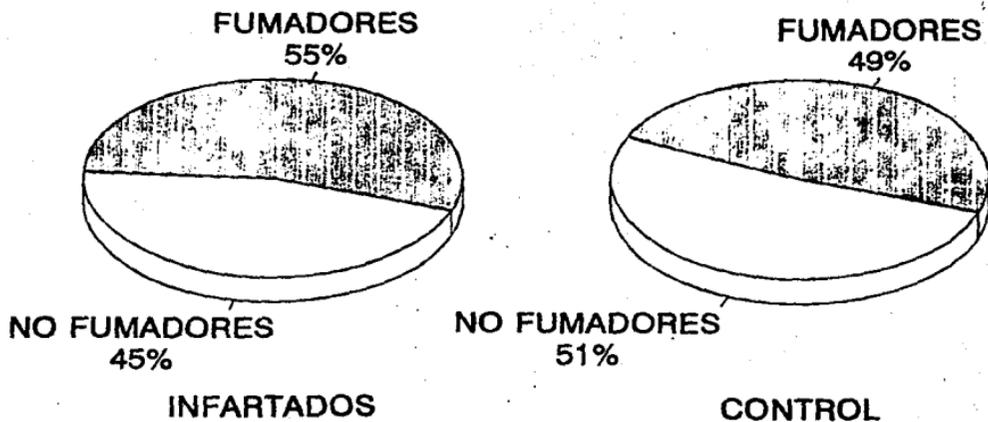


Figura 2. Frecuencia de tabaquismo.

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

15

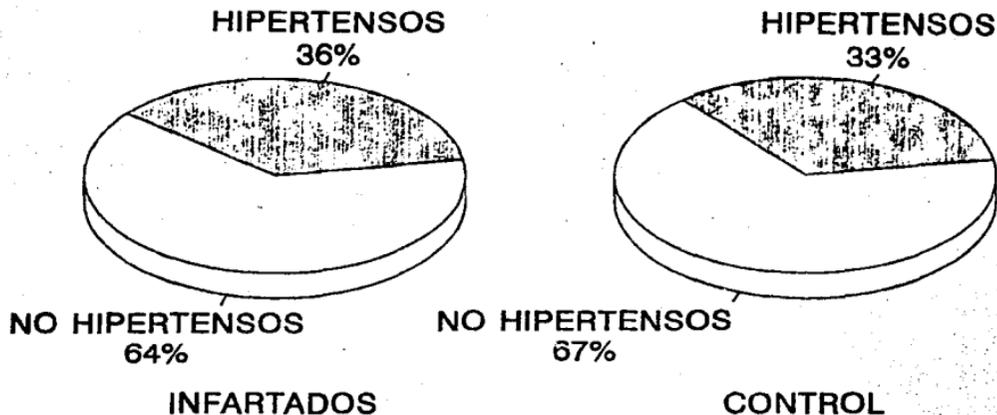


Figura 3. Frecuencia de Hipertensión Arterial.

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

16

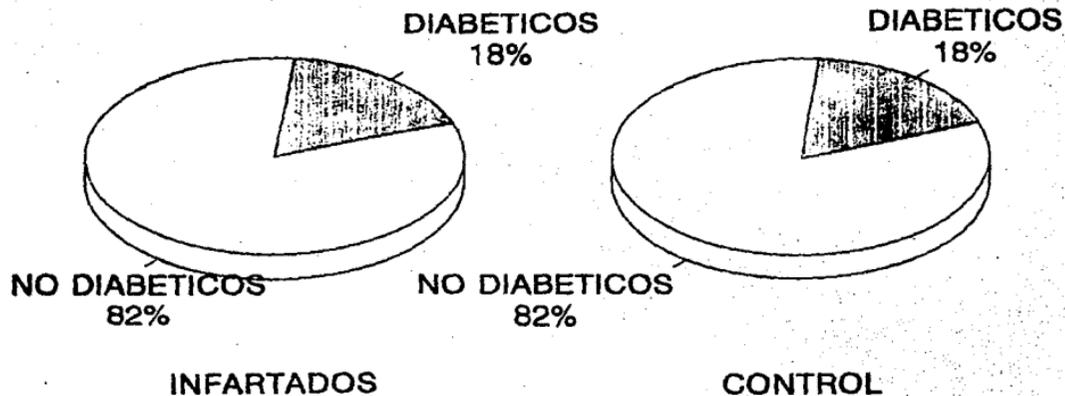


Figura 4. Frecuencia de Diabetes Mellitus

CUADRO II. CONCENTRACION SERICA EN mg/dl DE CT, HDL, LDL,
APO A-1 Y APO B-100

	INFARTADOS <i>n</i> = 44	CONTROL <i>n</i> = 40	VALORES NORMALES
COLESTEROL TOTAL	217 ± 48	180 ± 28	Hasta 200
HDL	34 ± 8	48 ± 8	> 35
LDL	155 ± 39	108 ± 26	80 - 100
APO A-1	108 ± 19	131 ± 18	90 - 190
APO B-100	182 ± 39	136 ± 28	60 - 130

En las figuras 5 y 6 se observan los niveles séricos del CT, LDL, HDL, Apo A , ApoB y triglicéridos con su respectiva desviación estandar. Tanto el CT, LDL y Apo B encontramos niveles séricos elevados en el grupo de infartados a diferencia del grupo control que permanecieron en rangos de normalidad. En los que se refieren a la HDL y Apo A encontramos que los infartados presentaron niveles bajos y el grupo control con niveles normales, con respecto a los niveles de triglicéridos no hubo diferencia significativa. (Fig. 6), de estos parámetros la LDL fue quien presentó más significancia estadística entre los dos grupos ($p < 0.01$), sin embargo al calcular la relación Apo A / Apo B, mostró poca diferencia estadística $p < 0.05$ (Fig. 7) De los índices, dos fueron los más significativos : la relación LDL/HDL (Fig.8), con $p < 0.001$ y la relación LDL/Apo A (Fig. 9). Todos los pacientes infartados presentaron una relación mayor de 1.1 (1.46+.44) y el grupo control una relación menor de 1.1 (.84+.18) obteniendo una $p < 0.0001$, que estadísticamente es muy significativa.

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

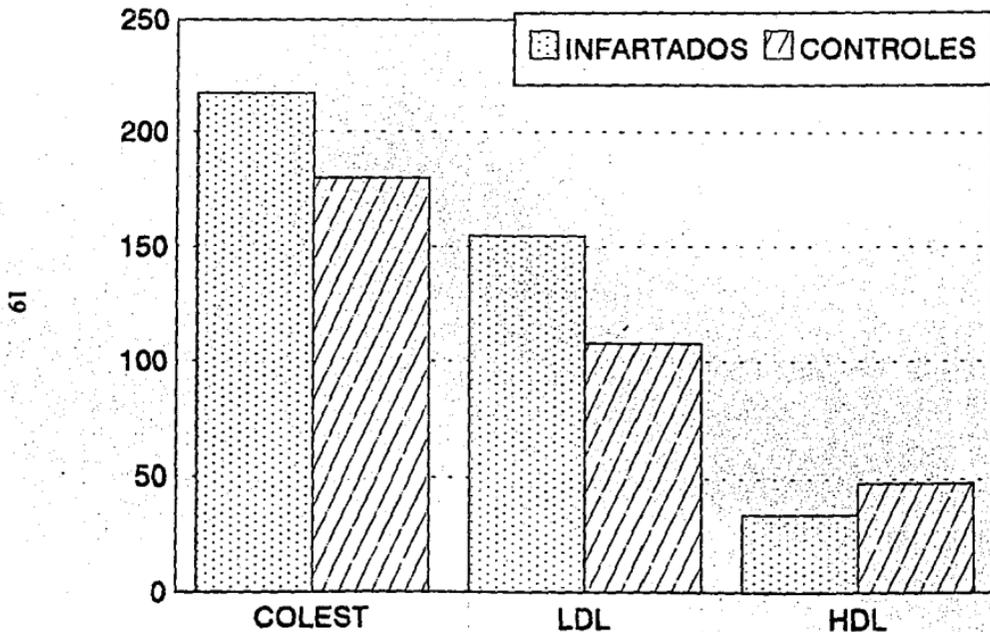


Figura 5. Niveles séricos en mg/dl con su respectiva Desviación estandard de CT, LDL, y HDL

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

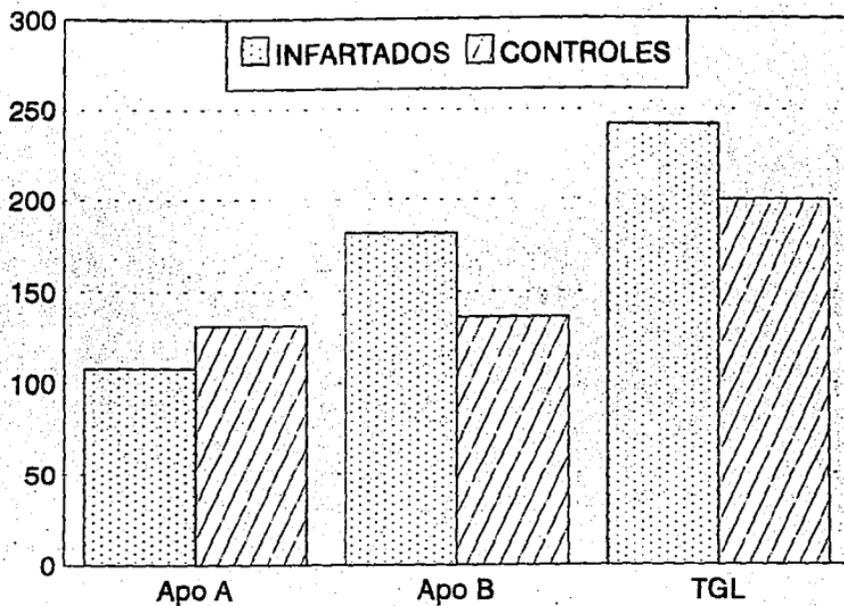


Figura 6. Niveles séricos en mg/dl con su respectiva Desviación estandard de ApoA,ApoB,TGL.

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

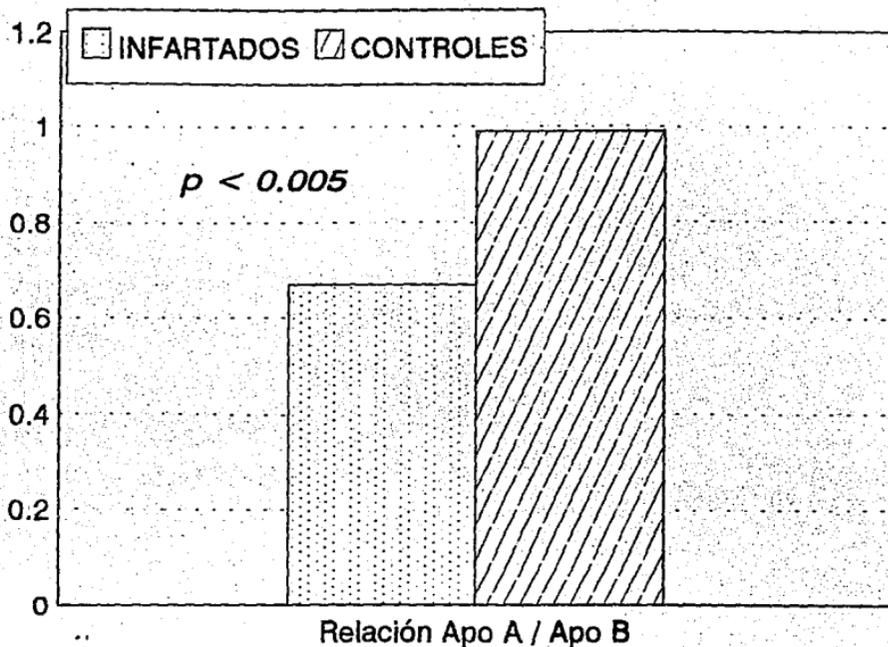


Figura 7. Relación Apo A / Apo B. (Infartados = 0.67 ± 0.16 , control = 0.99 ± 0.22)

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

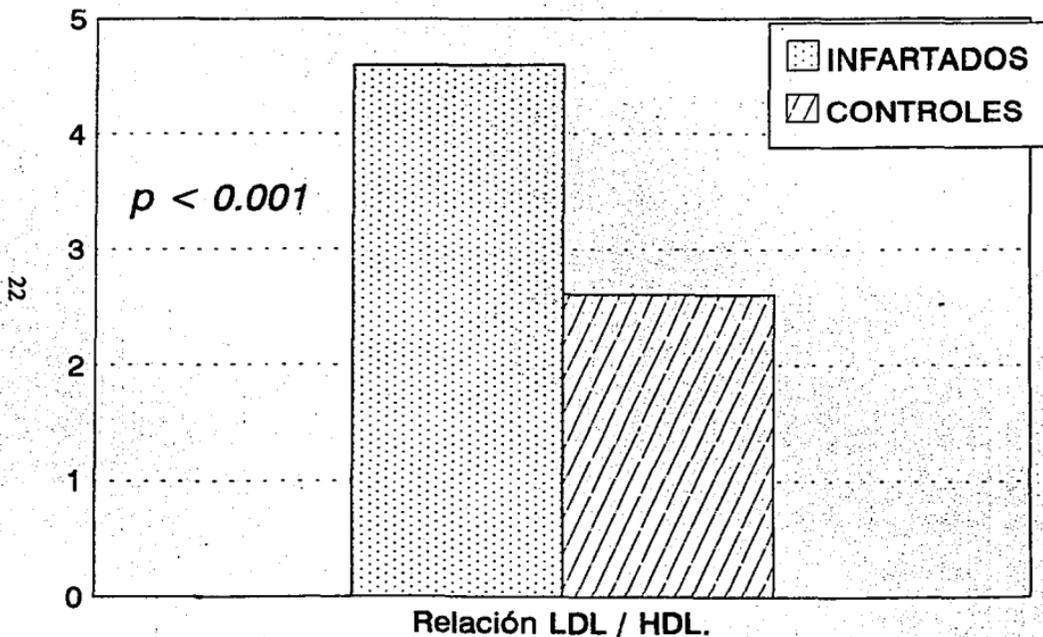


Figura 8. Relación LDL / HDL. (Infartados = 4.6 ± 1.5 , Control = 2.6 ± 1)

LIPOPROTEINAS E INDICE PREDICTIVO DE ATEROSCLEROSIS

23

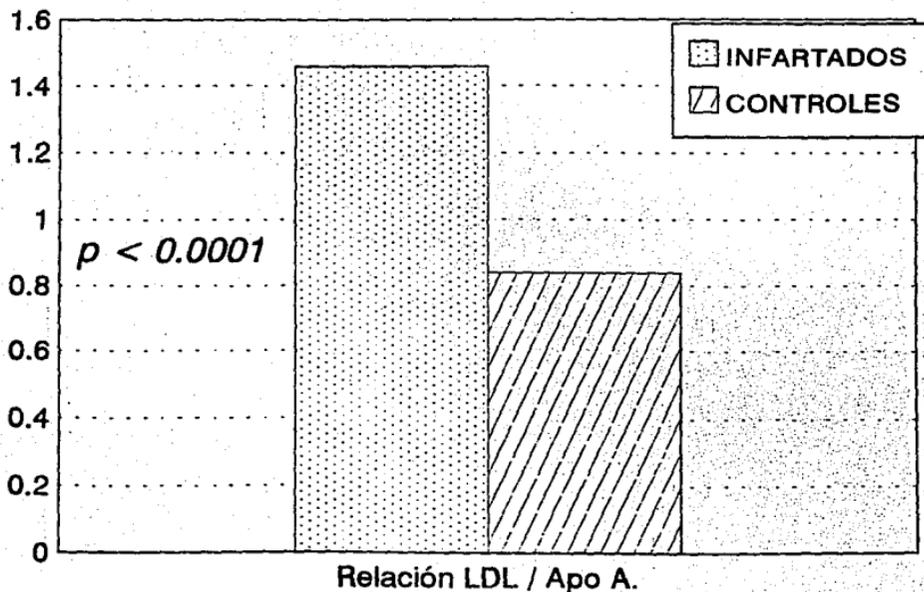


Figura 9. Relación LDL / Apo A. (Infartados = $1.46 \pm .44$, control = 0.84 ± 0.18)

DISCUSION

Tradicionalmente el riesgo de aterosclerosis coronaria era determinado o evaluado por el nivel sérico de CT y triglicéridos; posteriormente se estableció la importancia de las lipoproteínas como mejores marcadores de enfermedad coronaria por aterosclerosis, demostrando el riesgo que conlleva las concentraciones elevadas principalmente de LDL 11-13.

Estudios clínicos y de investigación establecen firmemente que las concentraciones elevadas de LDL se encuentran asociadas con aterosclerosis acelerada, considerando que los grupos de riesgo elevado son aquellos con niveles séricos de LDL superior a 120 mg/dl y el grupos con riesgo bajo son aquellos individuos con LDL inferior a 80 mg/ dl 11-15.

Otros estudios han demostrado una relación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo coronario individual, estableciendo que una disminución de la concentración de HDL menor de 30 mg/dl se asocia con el doble de incidencia 11, 12, 15, 17.

Stampfer y cols¹⁸ encontraron que la HDL es mejor indicador de aterosclerosis en comparación con sus propias subfracciones como son la HDL2 y la HDL3.

Recientemente en varios estudios se ha demostrado que la apo A-I y la ApoB-100 son mejores marcadores que el CT, LDL y HDL para predecir riesgo aterogénico ^{12,19,20}.

Maciejko et al ²¹ demostraron que la Apo A-1 fue mejor discriminador de lesiones coronarias, encontró que los pacientes con lesiones coronarias tuvieron niveles sericos de 97 ± 4.2 mg/dl y los pacientes sin enfermedad coronaria presentaron concentraciones de 146.9 ± 2.1 mg/dl.

Sniderman et al ²² concluyeron que la Apo B fue mejor que CT y LDL para predecir riesgo de aterosclerosis encontrando concentraciones de 118 ± 22 mg/dl en el grupo de pacientes con lesiones coronarias comparados con 82 ± 15 mg/dl, en los pacientes sin lesiones coronarias obteniendo una $p < 0.05$, estos valores sericos son semejantes a los encontrados en nuestro estudio. Actualmente para estratificar con mayor precisión el riesgo de EAC se han usado la relacion: Apo A/ Apo B y la LDL/HDL; esta última relación se recomienda usarla en aquellos pacientes con riesgo

aterogénico intermedio, estableciendo que un paciente con índice mayor de 5 es considerado como de riesgo elevado; entre 2.5 y 5 como riesgo moderado y menos de 2, como riesgo bajo ^{18,23}.

En nuestro estudio encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos principalmente en la concentración sérica de LDL, Apo B, y la relación LDL/HDL, sin embargo donde se observó mayor diferencia estadística fue en la relación LDL/Apo A encontrando en todos los pacientes con infarto del miocardio y lesiones coronarias una relación mayor de 1.1 y todos los pacientes sanos una relación menor de 1.1.

En base a la premisa de que la ingesta de grasa en la dieta se contempla como el determinante más importante para la aterosclerosis coronaria y demostrado que la reducción del nivel sérico de colesterol total y de sus componentes lipoproteínicos son base fundamental en la prevención de EAC, esto indica que el médico debe de determinar el estado de riesgo aterogénico de la mayoría de la población por separado, preferentemente en aquellos pacientes entre 20 y 30 años de edad. El National Cholesterol Education

Program recomienda el " screening" del colesterol total para todos los adultos mayores de 20 años con el fin de identificar pacientes de alto riesgo para EAC. 24-26.

CONCLUSIONES:

En nuestro trabajo demostramos que la relación LDL/Apo A-1 estadísticamente es el mejor índice para predecir EAC y es quien mejor valora el riesgo aterogénico en comparación con otros parámetros como son CT, LDL, HDL incluyendo las apoproteínas, e incluso observamos mejor significancia que la relación LDL/HDL. En la literatura mundial es el primer trabajo donde se establece esta nueva relación como índice para valorar tanto el riesgo aterogénico como para predecir aterosclerosis coronaria pudiendo ser de gran utilidad para identificar a los pacientes de alto riesgo. Creemos que es conveniente llevar a cabo estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes.

REFERENCIAS:

1. National Center for Health statistic US Department health and Human services, Hyatt S, Vile MD United States Public Health service 1986-
2. Kamnel WB, and Gordon T : The Framingham study an epidemiological investigation of cardiovascular disease section 30. Some characteristics related to th incidence of cardiovascular disease and death: the framinghan study 18 year follow . Washington DC, Dept. of Health education and welfore, Publication No (NIH) 74: 509 1974.
3. Multiple Risk factor intervention trial Research Group multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes in mortality results. JAMA 248: 1465, 1982.
4. Lipid Research Clinics Program: The lipid Research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction fin incidence of coronary heart disease . II. The relationships of reduction in incidence of coronary heart disease to Cholesterol lowering. JAMA 251 351, 1984.
5. NIH consensus conference lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 253: 2080-2086. 1985.

6. Report on the National Cholesterol Education program expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch intern Med 148: 36-69, 1988.
7. Mc Gill HC Jr. The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man. Am J Clin Nutr 32: 2664-2670, 1974.
8. Hay JW, Wittels EH, Gotto AM Jr. : An Economic Evaluation of Lovastatin for Cholesterol Lowering and coronary Artery Disease Reduction. Am J Cardiol 67: 789-796, 1991.
9. Stry HC: Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis (suppl) 9: 1-19, 1-32, 1989.
10. Breslow JL. Molecular Genetics of lipoprotein disorders. Circulation .69: 6-10 1984.
11. Steiberg D, Witztum L Lipoprotein and atherogenesis. JAMA 264: 3047-3052. 1990.
12. Kottke BA. Zinmeister AR, Holmes Jr. et al. Apolipoproteins Mayo Clinic Proc. 61 : 313- 317. 1986.

13. Kesaniemi YA, and Grundy SM. Overproduction of low density lipoprotein associated with coronary heart disease arteriosclerosis 3 40- 51, 1983.
14. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC Witztum JL.: Modifications of low-density lipoprotein that increase its Atherogenicity. N Engl J Med 320: 915-924, 1989.
15. Alvarado M , Mendez D, Rivera-Hidalgo P. El Colesterol de las alfa y beta lipoproteinas en la cardiopatía isquémica. Arch Invest Med. Méx. 12: 589-598 1981.
16. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC Kannel WB, and Dawber TR.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease The Framingham study. Am J Med 62: 707-714, 1977.
17. Gotto AM Jr.: Symposium on high-density lipoproteins and coronary artery disease effects hte diet, exercice and Pharmacologic intervention Am J Cardiol 52: 1B 1983.
18. Stampfer MJ. Sacks FM, Salvini S, Willett EC Hennekeus CH: A prospective study of cholesterol, Apolipoproteins "and the risk of Myocardial infarction" N Engl J Med. 325: 373-381 1991.

19. Thompson G: Apoproteins: Determinants of lipoprotein metabolism and indices of coronary risk. Br Heart J 51: 585-588, 1989.
20. De Becker et al : Discriminative value of lipids and apolipoproteins in coronary artery atherosclerosis. 42: 197-203, 1982.
21. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJ: Apolipoprotein A-I as marker of angiographically assessed coronary disease. N Engl J Med. 309: 385-389, 1983.
22. Sniderman et al: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density lipoproteins). Proc Natl Acad Sci USA 77: 604-608 1980.
23. Freedman et al: "The relation of apolipoprotein A-I and B 100 in children to parental myocardial infarction . N Engl J Med 315: 721-726 1986.
24. Bush TL , Riedel D: "Screening for total cholesterol: Do the National Cholesterol Education Programs Recommendations detect in individual at high risk of coronary heart disease? Circulation 83: 1287-1293 1991.

25. Grundy SM Cholesterol and coronary heart disease

JAMA 264: 3053-3059 1990.

26.. American Heart Association TASK FORCE on cholesterol issues. The cholesterol fact: a summary of the evidence relating to dietary fats, serum cholesterol and coronary heart disease ... a joint statement by the American Heart Association and the National Heart Lung and Blood Institute. Circulation 81: 5- 13. 1990.

SEDE

SERVICIO DE CARDIOLOGIA, DIVISION DE
CARDIOLOGIA-ANGIOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO " LA
RAZA"- IMSS-

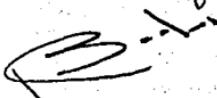
AUTOR.

DR. MIGUEL ANGEL YAÑEZ CORTES.



ASESORES DE TESIS:

DR. ELIAS BADUI



DR. SERGIO SOLORIO MEZA



PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. ELIAS BADUI
JEFE DE LA DIVISION DE CARDIOLOGIA-
ANGIOLOGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO " LA RAZA"



REGISTRO DE TESIS
No. 931007

TERMINA