



11213  
3  
2EJ  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA

## FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE RIESGO DE  
INFARTO EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO, SSA ( ESTUDIO PRIT )

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION  
P R E S E N T A  
DRA NELIDA AMELIA CABELLO UDAVE

TUTOR DE TESIS  
DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA



MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



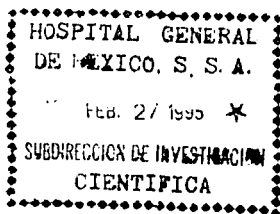
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **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.

ESTA TESIS FUE REVISADA Y APROBADA POR LA COMISION Y ETICA,  
UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
CON CLAVE DE REGISTRO: DIC/93/404-B/01/110.



Q

---

TUTOR DE TESIS  
DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA



*Jose Antonio Orozco Montero*

---

ASESOR EN ESTADISTICA  
DR. JOSE ANTONIO OROZCO MONTERO  
JEFE DE LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A TODOS LOS PACIENTES Y PERSONAL DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO,  
POR SU PARTICIPACION PARA LAS LABORES ASISTENCIALES, DOCENTES Y DE  
INVESTIGACION.**

**DEDICATORIA:**

**A MIS QUERIDOS PADRES Y HERMANAS**

**GRACIAS**

**AL PERSONAL DEL SERVICIO DEL ENDOCRINOLOGIA**

## INDICE

### RESUMEN

I. INTRODUCCION	1
A) METABOLISMO DEL COLESTEROL	1
B) TRANSPORTE DEL COLESTEROL	5
C) COLESTEROL Y LA ATROSCLEROSIS	16
D) COLESTEROL Y ENFERMEDADES CORONARIAS	21
II. CLASIFICACION DE LAS ALTERACIONES DE LOS LIPIDOS	29
A) CLASIFICACION DEL COLESTEROL SANGUINEO	30
B) CUASAS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA	32
C) PERFIL LIPO PROTEINICO	32
D) HIPERTRIGLICERIDEMIA	34
E) HIPERLIPIDEMIA MIXTA	35
F) HIPERLIPOPROTEINEMIA	36
III. FACTORES DE RIESGO ATROGENICO	37
A) ANORMALIDADES DE LIPOPROTEINAS Y RIESGO DE ATROSCLEROSIS	37
B) DETERMINACION DE RIESGO Y PRONOSTICO DE PACIENTES CON DIABETES Y ENFERMEDAD CARDIACA	57
C) HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	63
D) TABAQUISMO	67
E) FACTORES DE COAGULACION	69
F) SEDENTARISMO	69
G) OBESIDAD	70
H) FACTORES PSICOSOCIALES	71
IV. MATERIAL Y METODOS	73
V. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	77
VI. JUSTIFICACION	78
VII. HIPOTESIS	79
VIII. OBJETIVOS	79
IX. RESULTADOS	80
X. DISCUSION	87
XI. CONCLUSIONES	92
XII. ANEXOS	94
XIII. BIBLIOGRAFIA	95

**ESTUDIO DE PREVALENCIA DE RIESGO DE INFARTO EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA (ESTUDIO PRIT). Fanghanel S, Valdes L, Sánchez R, Cabello U. Hospital General de México. Secretaría de Salud. Endocrinología**

La detección de isquemia miocárdica y la estratificación de su riesgo potencial para un pronóstico adverso es claramente un objetivo clínico importante, sin embargo es prioritario documentar en nuestro país los factores de riesgo conocidos para enfermedad cardiovascular, describir su distribución por edad, sexo, etc. y posteriormente con los estudios anuales describir las tendencias recientes en los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos. En este trabajo observamos la frecuencia de los factores de riesgo en trabajadores de esta institución. Se efectuó en 1990 un estudio en 1,264 trabajadores mediante una invitación efectuando un interrogatorio (tabaquismo, actividad física, antecedentes hereditarios y personales de aterosclerosis), antropometría (talla, peso, cintura, cadera y TA), toma de muestra de sangre (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL). Se investigaron 1,264 pacientes, 46.5% hombres y 53.5% mujeres. Respecto a colesterol se encontraron distribuciones muy cercanas a 200 mg/dl en el grupo de intendencia y médicos. Todos los grupos mostraron niveles promedios menores a 200 mg/dl en triglicéridos. El promedio en las determinaciones de HDL fue de 42 a 47 mg/dl. Hay 801 individuos con problemas, es decir tienen uno de los factores de riesgo independientes o secundarios. Estos resultados indican que se requiere para la prevención primaria el abordaje en la población para intentar alterar los factores de riesgo coronario por intervención cambiando los valores de la comunidad y las normas de la sociedad, y para disminuir el perfil de riesgo de una comunidad, los beneficios potenciales de la intervención se deben extender a la población total.



## **I. INTRODUCCION.**

Un nivel alto de colesterol en la sangre (suero) es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades coronarias (EC). La razón de que esto sea así es que un exceso de colesterol circulante promueve el desarrollo de aterosclerosis coronaria, la más común de las condiciones subyacentes a las EC. A través de numerosas líneas de evidencia, se ha establecido un firme vínculo entre colesterol y EC. Recientemente, se ha documentado, que la reducción terapéutica del colesterol sérico retrasa o previene la aparición de enfermedades coronarias. Estos hallazgos justifican los esfuerzos realizados para controlar los niveles altos de colesterol mediante la detección y el tratamiento de pacientes que ya tengan un colesterol claramente elevado, y mediante la modificación del estilo de vida del público en general.

### **A). METABOLISMO DEL COLESTEROL**

#### **1. ESTRUCTURA DEL COLESTEROL Y LIPIDOS RELACIONADOS.**

El colesterol es un lípido insoluble que contiene un núcleo con un anillo esteroide. Tiene un grupo hidroxilo y una unión doble en el núcleo esteroide, junto con una cadena lateral de ocho átomos de carbono. El colesterol es estructuralmente diferente de los demás lípidos importantes del cuerpo, triglicéridos y fosfolípidos, en los cuales los componentes principales son los ácidos grasos. Por otra parte dependiendo del número de enlaces dobles, los ácidos grasos pueden ser saturados (sin enlaces dobles), monoinsaturados (un enlace doble), o polinsaturados (dos o más enlaces dobles).

## 2. FUNCIONES DEL COLESTEROL.

El colesterol cumple varias funciones vitales en el cuerpo. Es un componente esencial de la mayoría de las membranas celulares del cuerpo, proporcionando estabilidad y permitiendo el transporte transmembranoso. El colesterol es especialmente necesario como constituyente de la membrana en el sistema nervioso central donde está presente en abundancia. Juega también un importante papel en el transporte de triglicéridos en el suero siendo un componente esencial de las lipoproteínas séricas. Es el precursor de los ácidos biliares, que se sintetizan en el hígado y participan en la absorción de grasa en el intestino. Finalmente, el colesterol es el precursor de los esteroides adrenales (hidrocortisona y aldosterona) y de las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos). Así pues, sin la presencia de cantidades adecuadas de colesterol en el cuerpo, la supervivencia no sería posible.

## 3. ORIGENES Y DESTINOS DEL COLESTEROL INTESTINAL.

El colesterol que entra en el intestino se origina en la biliar o proviene de la dieta. En los adultos, la entrada de colesterol biliar oscila entre 600 y 1000mg por día, mientras que la ingesta dietética de colesterol varía entre 250 y 500mg/día. Todo el colesterol dietético tiene origen animal. Las plantas no producen colesterol; en su lugar, las membranas celulares de las plantas contienen otro esterol, el sitosterol, del que la dieta media contiene entre 100 y 200mg/día. El colesterol que entra en el intestino puede tener dos destinos; normalmente, se absorbe un 50%, mientras que la cantidad restante se excreta en las heces.

#### 4. MECANISMOS DE ABSORCION DEL COLESTEROL.

Dado que el colesterol es tan insoluble en los sistemas acuosos, se necesitan mecanismos especiales para que pueda ser absorbido por el intestino. (Fig ) Dentro del lumen intestinal, el colesterol se solubiliza en micelas mixtas que contienen ácidos grasos y monoglicéridos (derivados de la hidrólisis de los triglicéridos dietéticos), lecitina, lisolecitina y ácidos biliares. Todos estos lípidos actúan como detergentes para retener el colesterol en solución y atraerlo a las proximidades de la célula mucosa.

#### 5. SINTESIS HEPATICA Y ABSORCION DEL COLESTEROL.

El hígado es uno de los principales lugares de síntesis del colesterol en el cuerpo, aunque el colesterol se produce en otros muchos órganos y tejidos. Todo el colesterol se deriva en último término del acetato. Tres moléculas de este último se condensan para producir el 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), que a su vez se convierte en ácido mevalónico a través de la acción de la enzima HMG-CoA reductasa. Esta reacción supone un paso limitador de la velocidad de biosíntesis del colesterol. a través de una serie de condensaciones y redistribuciones, el ácido mevalónico se transforma en colesterol. En el hígado, el colesterol es parcialmente degradado en ácidos biliares primarios, ácido cólico y ácido quenodeoxicólico. Los ácidos biliares ayudan a eliminar el colesterol del cuerpo contribuyendo a su solubilización en la bilis, la principal vía de excreción del colesterol.

#### 6. CIRCULACION ENTEROHEPATICA.

El colesterol y los ácidos biliares circulan continuamente entre el intestino y el hígado en un proceso que se conoce como circulación enterohepática.



En el hígado, el colesterol sintetizado a partir del acetato puede tener tres destinos: puede (1) entrar en el suero, (2) ser convertido en ácidos biliares, o (3) ser secretado en la bilis y, en consecuencia, en el intestino. Cuando el colesterol entra en el intestino, aproximadamente un 50% del mismo es reabsorbido y regresa al hígado, la parte restante es excretada en las heces en forma de esteroides neutros fecales. La cantidad de colesterol que regresa al hígado controla, mediante un sistema de retroregulación, la cantidad de nuevo colesterol sintetizado. Un retorno alto de colesterol al hígado suprime la actividad de la HMG-CoA reductasa inhibiendo la síntesis de colesterol. Si la cantidad de colesterol que regresa al hígado es menor, se incrementa la actividad de HMG-CoA reductasa y se sintetiza más colesterol. Este sistema de retroregulación funciona así para mantener una cantidad óptima de colesterol en las células hepáticas.

De igual forma, los ácidos biliares tienen circulación enterohepática. Estos ácidos se secretan también en la bilis y de ahí pasan al intestino. En la bilis, ayudan a solubilizar el colesterol biliar en el intestino, promueven la absorción tanto de grasas como de colesterol. Normalmente, entre un 97% y un 98% de los ácidos biliares son reabsorbidos en el intestino inferior, y solo aproximadamente el 3% es excretado en las heces en forma de esteroides ácido fecales. Los ácidos biliares son reabsorbidos por la circulación portal y en su mayor parte son extraídos en su primer paso a través del hígado. En el hígado, los ácidos biliares regulan su propia tasa de síntesis mediante un sistema de retroregulación. En la mayoría de los adultos, entre 300 y 500 mg de colesterol se convierten en ácidos biliares cada día. Los ácidos biliares son resecretados a la bilis para completar la circulación enterohepática. Por término medio, los ácidos biliares se reciclan en la circulación enterohepática aproximadamente seis veces al día-dos con cada comida.

## B). TRANSPORTE DEL COLESTEROL

Dado que el colesterol es tan insoluble en soluciones acuosas, no puede circular libremente en el plasma. Debe ser transportado en complejos moleculares llamados lipoproteínas. Estas partículas contienen lípidos y proteínas, las últimas denominadas apo-lipoproteínas (apoproteínas). En el transporte de colesterol están implicadas varias clases de lipoproteínas, y en algunos casos, estas mismas lipoproteínas transportan triglicéridos. Ciertamente, desde el punto de vista del metabolismo energético, el transporte de triglicéridos puede ser la función más importante.

### 1. ESTRUCTURA DE LAS LIPOPROTEINAS.

Las estructuras básicas de todas las lipoproteínas son similares; todas ellas contienen un núcleo de lípidos neutros formado por ésteres de colesterol y triglicéridos, un revestimiento superficial de lípidos más polares-colesterol no esterificado y fosfolípidos- y apoproteínas.

El revestimiento superficial, cuyos lípidos proporcionan una estructura de cobertura que recuerda las típicas membranas plasmáticas de las células, sirve como interfase entre el plasma acuoso y el núcleo lípido no polar interno. Esta superficie polar hace así posible el transporte de los ésteres de colesterol insolubles y de los triglicéridos en el plasma. Las apoproteínas del revestimiento superficial cumplen varias funciones importantes:

1. Son necesarias para la síntesis y secreción de lipoproteínas específicas.
2. Actúan para estabilizar el revestimiento superficial y, en consecuencia, toda la partícula lipoproteínica.
3. Son cofactores en la activación de enzimas que modifican las lipoproteínas.

4. Pueden interactuar con receptores específicos en las superficies de las células que captan las lipoproteínas de la circulación.

Las apoproteínas varían de una lipoproteína a otra, y en gran medida, dirigen la función de toda la lipoproteína.

## 2. CLASES DE LIPOPROTEINAS.

El nombre de las cinco clases principales de lipoproteínas provienen bien de su densidad o bien de su movilidad electroforética. Los quilomicrones son lipoproteínas ricas en triglicéridos sintetizados por el intestino; tienen una densidad ( $d$ ) de aproximadamente 0.98g/ml. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son lipoproteínas ricas en triglicéridos fabricados por el hígado; al ser sometidos a electroforesis muestran una movilidad prebeta. Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)( $d=1,006-1.019\text{g/ml}$ ) son producidas por el catabolismo de VLDL. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL)( $d=1,019-1,063\text{g/ml}$ ), que se derivan mediante catabolismo de IDL, son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol del suero; al ser sometidas a electroforesis tienen movilidad beta. Por último, las lipoproteínas de alta densidad (HDL)( $d=1,063-1.21\text{g/ml}$ ) que tienen movilidad alfa, comprenden varios componentes derivados de distintas fuentes-el hígado, intestino, otras lipoproteínas, y otros tejidos.

### 3. APOPROTEINAS

De las cuatro categorías principales de apoproteínas, las que tienen pesos moleculares son las apoproteínas (apo), Bs. La apoB-48 producida por el intestino esta presente en los quilomicrones, mientras que la apo B-100, sintetizada por el hígado, es un constituyente del revestimiento superficial de la VLDL, IDL, LDL. Las apo A, son elaboradas por el hígado e intestino y se encuentran en los quilomicrones y las HDL. Las apo C se sintetizan en el hígado, en la circulación, son transportadas por los quilomicrones, VLDL, IDL, y HDL. Las tres isoformas de apo E (E-2, E-3, E-4) tienen cada una de ellas un peso molecular de 35 000 daltons, y difieren solamente por los aminoácidos en las posiciones 112 y 158. Son sintetizados principalmente en el hígado, pero pequeñas cantidades pueden ser elaboradas por otros tejidos. Las apo E se encuentran en el suero sobre los quilomicrones VLDL, IDL y HDL. Cada persona hereda dos isoformas de apo E- una de cada progenitor.

### 4. QUILOMICRONES.

El transporte del colesterol desde el intestino al hígado se realiza a través de las lipoproteínas denominadas quilomicrones. Estas lipoproteínas, que se sintetizan en las células de la mucosa intestinal, están compuestas principalmente por triglicéridos derivados de las grasas ingeridas en la dieta. Estructuralmente los quilomicrones tienen un gran núcleo no polar que consiste principalmente en triglicéridos y pequeñas cantidades de ésteres de colesterol; su diámetro oscila entre 1000 y 4000 Å. En la cobertura de la superficie se encuentran varios tipos de apoproteínas. La principal apoproteína estructural de los quilomicrones es la apo B-48, que es necesaria para su

síntesis. Las apoproteínas de las series A (AI, AII y AIV) también son secretadas con los quilomicrones. Al entrar los quilomicrones en el plasma, adquieren apo E y las apo C necesarias para su catabolismo.

Estas lipoproteínas son secretadas en primer lugar en la linfa y a continuación, entran en la circulación sistémica a través del conducto torácico. Al pasar a la circulación periférica entran en contacto con la enzima lipoprotein lipasa que está localizada sobre la superficie de las células endoteliales capilares. Esta enzima hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones liberando ácidos grasos libres en la circulación, junto con las apo A y apo C. Una vez que se han hidrolizado la mayor parte de los triglicéridos, una lipoproteína residual denominada quilomicron remanente regresa a la circulación. Conteniendo principalmente ésteres de colesterol en su núcleo, esta lipoproteína remanente es rápidamente eliminada por el hígado. Así durante el catabolismo de los quilomicrones, se liberan ácidos grasos de los triglicéridos dietéticos en la circulación periférica. Esto contrasta con el colesterol dietético, que termina en el hígado como ésteres de colesterol con los quilomicrones remanentes.

## 5. TRANSPORTE DE ACIDOS GRASOS.

Cuando las lipoproteínas ricas en triglicéridos, tales como los quilomicrones, interactúan con la lipoprotein lipasa, se liberan ácidos grasos de los triglicéridos. La lipoprotein lipasa es activada por apoC-II. Los ácidos grasos liberados durante la lipólisis se fijan inmediatamente a la albúmina circulante y, como resultado, son retenidos en solución. Los ácidos grasos pueden tener tres destinos:

1. Pueden ser captados por los músculos (y otros tejidos) y ser utilizados para producir energía.



2. Pueden ser captados por el tejido adiposo donde serán resintetizados en triglicéridos para su almacenamiento. Cuando se necesita combustible, estos triglicéridos son sometidos a lipólisis por la lipasa del tejido adiposo, y de nuevo se liberan ácidos grasos en la circulación.

Pueden ser captados por el hígado donde servirán como fuente de combustible o para ser resintetizados en triglicéridos, que se utilizarán en la formación de lipoproteínas hepáticas ricas en triglicéridos.

#### 6. LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD.

La principal lipoproteína sintetizada por el hígado es la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Esta lipoproteína rica en triglicéridos es más pequeña que el quilomícron, oscilando su diámetro entre 400 y 700 Å. Su principal apoproteína estructural es la apo B-100, aunque contiene también apo E y Apo C (C-I, C-II, C-III). El principal lípido componente del núcleo no polar de la VLDL es un triglicérido, pero también está presente el éster de colesterol. Además de las apoproteínas, el revestimiento superficial contiene colesterol no esterificado y fosfolípidos. La apo B-100 se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER). El componente triglicérido de las lipoproteínas, junto con pequeñas cantidades del éster de colesterol, es sintetizado por las enzimas que se fijan a la membrana localizadas en el retículo plasmático liso (SER). Al emigrar las apo B 100 (y posiblemente las apo E) hacia el SER, se unen con los triglicéridos y los ésteres de colesterol en la unión del RER y del SER, formándose partículas de VLDL naciente. Las partículas de la lipoproteína pasan a través del SER hacia el aparato de Golgi donde las vesículas

secretoras que contienen grandes cantidades de partículas de VLDL brotan y migran hacia la superficie de la célula. Estas vesículas se funden entonces con la membrana de la superficie celular liberando partículas de VLDL naciente en la circulación. La lipoproteína inmediata secretada por el hígado es la VLDL naciente. El núcleo de esta partícula está formado casi exclusivamente por triglicéridos: hay muy poco éster de colesterol presente. El revestimiento superficial de las VLDL nacientes contiene apo B-100 y posiblemente apo E. Al circular las VLDL nacientes, se transforman en VLDL maduras.

Esta transformación se produce mediante la adquisición de ésteres de colesterol y apoproteínas CII y CIII, y quizás de más apo E, todas las cuales son transferidas desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las VLDL maduras interaccionan con la lipoproteína lipasa sobre la superficie de las células endoteliales capilares, liberándose ácidos grasos en la circulación. Por otra parte, los fosfolípidos, en su mayor parte apoCs y algunos apoEs abandonan el revestimiento superficial de las VLDL y son transferidas a las HDL. Las lipoproteínas remanentes (VLDL remanente) producidas a partir de VLDL por la lipoproteína lipasa, regresan a la circulación. El núcleo de las VLDL remanentes se enriquece con ésteres de colesterol, tanto en términos relativos como absolutos, debido a la hidrólisis de los triglicéridos y a la adquisición de ésteres de colesterol a partir de HDL.

Las VLDL remanentes pueden tener dos destinos: pueden ser captadas por el hígado o transformadas en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Normalmente entre el 60% y el 70% de las VLDL remanentes son directamente eliminadas de la circulación por las células hepáticas, aparentemente a través de la mediación de receptores específicos localizados sobre la superficie de estas células. Un tipo de receptor hepático es el receptor LDL (denominado así porque fue el primero que se comprobó que aclaraba las LDL de la circulación): estos receptores están concentrados en áreas

específicas de la superficie celular denominadas depresiones revestidas. Los receptores LDL reconocen tanto la apo B-100 como la apo E, por lo que algunos investigadores los han denominado receptores B/E. Las VLDL remanentes también pueden ser aclaradas por otros receptores que reconozcan los quilomicrones remanentes: la naturaleza de estos receptores alternativos, sin embargo, no se ha determinado. Aparentemente las VLDL remanentes no eliminadas por el hígado pueden interactuar con la triglicérido-lipasa hepática, una enzima localizado en la superficie de las células hepáticas. Esta enzima puede hidrolizar los triglicéridos restantes de las VLDL remanentes, produciendo las LDL ricas en colesterol. Durante la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL remanentes, se liberan ácidos grasos junto con las restantes apoproteínas solubles-apo E y pequeñas cantidades de apo Cs. Normalmente, entre 30 y 40% de todas las VLDL remanentes son convertidas a LDL.

## 7. LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD.

La principal lipoproteína transportadora de colesterol del plasma es la lipoproteína de baja densidad (LDL). La LDL consiste en un núcleo lipídico compuesto casi exclusivamente por ésteres de colesterol (aproximadamente 1500 moléculas en cada partícula de las LDL). El revestimiento superficial de LDL contiene colesterol no esterificado y fosfolípidos, con apoproteína única la apo B-100. El diámetro de la partícula LDL oscila entre 225 y 275 Å.

Destinos de las LDL. Las LDL circulantes pueden ser eliminadas de la corriente sanguínea por medio del hígado o de los tejidos extrahepáticos. Los cálculos actuales indican que aproximadamente un 75% de las LDL séricas son aclaradas por el hígado, mientras que el 25% restante es aclarado por tejidos extrahepáticos. La captación de LDL tanto por el hígado como por

los tejidos extrahepáticos puede producirse mediante vías receptoras y no receptoras. Estas últimas son vías mal definidas y no específicas que aclaran proteínas plasmáticas en general. Aparentemente, entre dos tercios y tres cuartos del total de las LDL circulantes son eliminadas por vías receptoras, mientras que entre un cuarto y un tercio es eliminado a través de vías no receptoras. Por término medio, entre un 30 y un 40% del total de las LDL plasmáticas son eliminadas cada día.

**Eliminación de LDL mediada por receptores.** Los receptores de las LDL son transportados a la superficie de las células, desde donde emigran a unas regiones especiales de la superficie celular denominadas depresiones revestidas, donde se agregan y esperan la llegada de las partículas de LDL. Cuando los receptores LDL fijan las LDL circulantes (o las VLDL remanentes), los complejos de receptor ligando se internalizan en lisosomas. Después de la internalización, los receptores se disocian de las LDL y son reciclados a la superficie de la célula para ser utilizados de nuevo. Los ésteres de colesterol de LDL se hidrolizan en colesterol no esterificado y la apo B-100 se degrada en aminoácidos. El colesterol no esterificado derivado de los ésteres de colesterol puede tener varios destinos: puede servir como constituyente de las membranas celulares, puede ser esterificado nuevamente en éster de colesterol para almacenamiento, o puede abandonar la célula. En el caso de las células hepáticas, el colesterol puede salir a la bilis en camino hacia la excreción final en las heces. La cantidad de colesterol que entra en la célula regula también la actividad de la HMG-CoA reductasa y la tasa de síntesis de los receptores LDL.

**Estructura del receptor LDL.** El receptor LDL es una molécula con un peso molecular de 120 000 daltons contiene aproximadamente 820 aminoácidos. Contiene además una serie de mitades de carbohidratos que incrementan su peso molecular. El receptor ha demostrado tener varios dominios, cada uno de ellos con funciones únicas. El primer dominio, con 292 aminoácidos, es aparentemente

la porción necesaria para la fijación de LDL, esta localizada externamente a la membrana plasmática de la célula. Este dominio tiene series repetidas de 40 aminoácidos, que pueden permitirle fijarse a más de una apoproteína al mismo tiempo y tanto a apo B como a apo E. El segundo dominio, que tiene aproximadamente 400 aminoácidos, presenta una homología hacia el factor de crecimiento epidérmico, la función de su segundo largo es desconocida. El tercer dominio, que consiste en 58 aminoácidos, es el segmento donde se enlazan los residuos de carbohidrato. El siguiente segmento, con 22 aminoácidos, extiende la membrana plasmática de la célula, tiene carácter hidrofóbico. El quinto dominio, con 50 aminoácidos, y que se proyecta hacia el citoplasma puede jugar un importante papel al hacer que los receptores se acumulen en las depresiones revestidas.

Regulación de la síntesis del receptor LDL. El número de receptores LDL sintetizados por una célula está regulado por la cantidad de colesterol en la célula. De acuerdo con el mecanismo postulado de regulación de síntesis de receptores. Una pequeña parte del colesterol celular parece convertirse a la forma "activa", muy probablemente un "oxi-esterol", que entra con más facilidad en el núcleo de la célula. Este colesterol activo interactúa con una proteína o proteínas de regulación, que a su vez suprimen la actividad del gen codificador de los receptores LDL afectando a la región promotora del gen. Cuando el contenido celular de colesterol aumenta, el número de receptores producidos por la célula disminuye; y viceversa, cuando el contenido de colesterol se reduce, el número de receptores aumenta. Este sistema regulador fuertemente controlado funciona para mantener el contenido celular de colesterol dentro de un estrecho intervalo óptimo.

Regulación general de los niveles de las LDL séricas. El precursor inmediato de las LDL son las VLDL remanentes, que a su vez se derivan de las VLDL. La cantidad de LDL producidas depende de dos factores: (1) la cantidad de VLDL producidas por el hígado y (2) la fracción de VLDL remanentes eliminadas directamente por el hígado. Esto último está determinado en parte por el

número de receptores LDL, dado que las VLDL remanentes puede ser eliminadas por los receptores LDL. La concentración de LDL está también determinada por su tasa de eliminación de la circulación, ya sea por el hígado o por los tejidos extrahepáticos. De nuevo los receptores LDL son los principales responsables de la eliminación de las LDL séricas. Así pues, el número de receptores LDL es un regulador clave de las concentraciones de las LDL séricas al afectar tanto a la tasa de formación como a la tasa de aclaramiento de las LDL.

#### 8. LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD.

La última clase de lipoproteínas existentes en el suero son las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas son las más pequeñas de las lipoproteínas, con diámetros que se encuentran en el rango de 75 a 100 Å, y su núcleo lípido está compuesto principalmente por ésteres de colesterol. Las principales apoproteínas de las HDL son la apo AI y AII. La apo A-I es un monómero de peso molecular 28 000 daltons mientras que apo A-II es un dímero compuesto de dos monómeros unidos por enlaces disulfuros; la apo A-II es menos hidrosoluble que la apo A-I y se mantiene fijada más fuertemente a la partícula HDL. El revestimiento superficial de las HDL contienen también apo Cs y apo Es, que pueden ser transferidas fácilmente a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones).

**Maduración de las HDL.** Las HDL se forman en varios pasos. El primer paso es la secreción en el suero de un precursor de las HDL denominado HDL naciente. Tanto el hígado como el intestino delgado sintetizan HDL naciente. Estas partículas, que tienen forma de disco están formadas por una doble capa de fosfolípidos, dentro de la cual residen apo A-I, apo A-II y posiblemente apo E. Las HDL nacientes son buenos aceptores del colesterol no esterificado que puede proceder tanto

de las membranas celulares de los diversos tejidos como de los revestimientos superficiales de otras lipoproteínas. Cuando el colesterol no esterificado alcanza la superficie de las HDL nacientes, se transforma en éster de colesterol a través de la acción de la enzima lecitin colesterol acetiltransferasa (LCAT). Esta enzima transfiere un ácido graso desde una molécula de lecitina a colesterol. Al empezar a acumularse los ésteres de colesterol en las partículas HDL, estas forman un núcleo lipídico, transformando las partículas en forma de disco en esferas. La forma esférica más pequeña de HDL se denomina HDL3. Sin embargo, HDL3 continúa hasta adquirir más colesterol no esterificado, que a su vez se esterifica a través de la acción de LCAT, agrandando todavía más la lipoproteína y produciendo en consecuencia HDL2. En el suero normal, existen dos o tres partículas de HDL3 por cada partícula de HDL2.

Ciclo de las HDL. Parece que existe una interconversión entre las distintas formas de HDL; en primer lugar, HDL3 se transforma en HDL2a mediante la adquisición de ésteres de colesterol. A su vez, HDL2a se convierte en HDL2b intercambiando ésteres de colesterol por triglicéridos. Los triglicéridos se derivan de las lipoproteínas ricas en triglicéridos que a cambio reciben ésteres de colesterol de las HDL. Esta reacción de transferencia cruzada está mediada por una proteína conocida como proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Por último, las HDL2b enriquecidas en triglicéridos, son transformadas de nuevo en HDL3 mediante la hidrólisis de sus triglicéridos, aparentemente a través de la acción de la triglicérido lipasa hepática (HTGL). Este ciclo puede ser importante en la transferencia de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado, un proceso conocido como transporte inverso del colesterol.

*Transporte inverso del colesterol.* El colesterol sólo puede ser degradado y excretado por el hígado. Por lo tanto para eliminar el exceso de colesterol de los tejidos periféricos, el colesterol debe ser

transportado de vuelta al hígado. El primer mecanismo para el transporte, el colesterol no esterificado en las membranas superficiales de las células es transferido a las HDL, y a través de la acción de LCAT el colesterol es esterificado. Una parte del éster de HDL colesterol es lanzado hacia las VLDL por la CETP. El éster de colesterol en las VLDL puede entonces ser devuelto al hígado mediante la captación directa de las VLDL remanentes o después de la conversión de VLDL a LDL. Mediante el segundo mecanismo, es posible que las partículas enteras de HDL puedan ser eliminadas intactas por el hígado. Aunque esta segunda vía sigue siendo solamente una hipótesis, la primera está bien documentada.

### C). COLESTEROL Y ATEROSCLEROSIS.

#### PASOS EN LA ATEROGENESIS.

El colesterol sérico juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. La mayoría de los investigadores creen que el colesterol transportado en las LDL es cuantitativamente la forma más aterogénica del colesterol sérico. Sin embargo, muchos autores creen que las VLDL remanentes son también aterogénicas y los mecanismos básicos por los que las VLDL remanentes contribuyen a la aterosclerosis son probablemente similares a los de las LDL. En primer lugar, las LDL, (y/o las VLDL remanentes) se filtran en la pared arterial y quedan atrapadas en la íntima donde experimentan una modificación química. Esto conduce a la captación de las LDL modificadas por los macrófagos para producir células espumosas en la íntima resultando en la formación de estrías grasas. Estas últimas se convierten gradualmente en placas fibrosas mediante un mecanismo similar a la formación de cicatrices. Por último, las placas fibrosas pueden transformarse en las lesiones ateroscleróticas complicadas que subyacen bajo la mayoría de los sucesos clínicos.



*Infiltración y atrapamiento de las LDL.* Las partículas de LDL circulantes se filtran a través del endotelio de la pared arterial y penetran hasta la capa íntima. Este proceso puede acelerarse debido a lesiones endotélicas que elimina una barrera natural a la entrada de lipoproteínas en la pared de la arteria. Una parte de las partículas LDL pasan completamente a través de la capa íntima y vuelven a entrar en la circulación a través de los vasa vasorum. Sin embargo una parte de las LDL quedan atrapadas en la íntima. Se cree que el atrapamiento se produce mediante la interacción de las LDL con los componentes de las sustancias básicas de la íntima, en su mayor parte glicaminoglicanos (GAGs), que parecen tener una alta afinidad por la apo B-100 de las LDL. La interacción de la apo B-100 con los GAGs, que resulta en el atrapamiento de las LDL en la íntima, representa un primer paso clave en la aterogénesis. Parece que sólo las lipoproteínas que contienen apo B-100 (esto es, LDL, IDL, VLDL) tienen potencial para producir aterosclerosis. Una excepción serían los quilomicrones remanentes ricos en colesterol que contienen apo B-48. En contraste, las HDL, que no contienen ninguna forma de apo B, no son aterogénicas.

*Modificación de las LDL.* Una vez atrapadas en la íntima arterial, las LDL comienzan a sufrir una modificación. Se han identificado dos tipos de modificaciones, una de ellas es la oxidación. Se sabe que los macrófagos en la pared arterial secretan superóxido presumiblemente como parte de su función fagocítica. Este superóxido puede atacar a las apo B-100 y degradarlas mediante oxidación. Como la apo B-100 se degrada, la partícula de LDL comienza a perder su integridad, quedando así lista para su absorción por los macrófagos. Alternativamente, las apo B-100 de las LDL pueden experimentar derivatización. Se han postulado varios derivados. Uno de los más probables es la adhesión de una molecular malonaldehído a apo B, mientras que otra posibilidad es la glucosilación de apo B. Al igual que las LDL oxidadas las partículas de LDL derivatizadas están sujetas a absorción por los macrófagos.

*Formación de células espumosas.* La célula espumosa es la marca de la lesión aterosclerótica. Actualmente se cree que la mayoría de las células espumosas se derivan de los macrófago, aunque algunas pueden provenir de las células del músculo liso. El paso clave en el desarrollo de células espumosas está en la ingestión de LDL modificadas. Cuando las LDL normales son captadas por vía del receptor LDL, el colesterol liberado de las LDL actúa para inhibir la síntesis de nuevos receptores LDL; por lo tanto, no puede acumularse exceso de colesterol en la célula. En otras palabras, aparentemente la formación de células espumosas no se produce a través de la vía del receptor LDL. Sin embargo los macrófagos poseen también receptores para LDL modificados. Cuando las LDL entran en la célula a través de este mecanismo, no existe control de reintroducción sobre la formación de nuevos receptores; y así los receptores de las LDL modificadas continúan captando partículas de LDL modificadas con independencia de la cantidad de colesterol que se acumule en las células. Esto conduce a la formación de numerosas gotas de gran tamaño de éster de colesterol que dan a la célula un aspecto espumoso, de donde proviene el nombre de célula espumosa.

#### 1. ETAPAS DE LA ATROSCLEROSIS.

Se han reconocido tres etapas en la formación de la placa aterosclerótica: (1) la *estría grasa*, (2) la *placa fibrosa*, y (3) la *lesión complicada*. La *estría grasa* se caracteriza por la acumulación de células espumosas y de lípido intercelular en la íntima de una arteria. Las *estrías grasas* no producen una obstrucción significativa del lumen arterial. Muchos autores creen que las *estrías grasas* se transforman en la siguiente etapa de la lesión aterosclerótica, la *placa fibrosa*. Dentro de las arterias coronarias existe, casi con total certeza, una relación directa entre las *estrías grasas* y la *placa*

fibrosa, mientras la evidencia de un enlace es menos fuerte para otras arterias, tales como la aorta. En esta última, las estrias grasas y las placas fibrosas no se producen necesariamente en las mismas áreas. La placa fibrosa es una lesión proliferativa en la cual una caperuzza fibrosa cubre un núcleo lipídico. Existen células de músculo liso que producen tejido conjuntivo fibroso que contiene la sustancia básica, fibras de colágeno, y las fibras del retículo. Sobre la superficie de las placas fibrosas pueden encontrarse trombos murales de pequeño tamaño. El núcleo del lípido está revestido de células espumosas que rodean una acumulación extracelular amorfa de ésteres de colesterol. La tercera etapa del desarrollo de la placa es una lesión complicada. Esta lesión puede manifestar calcificación, hemorragia, ulceración (ruptura), y trombosis. Frecuentemente la lesión complicada, subraya el suceso clínico agudo de la oclusión arterial.

## 2. PATOGENESIS DE LA PLACA ATEROSCLEROTICA.

La filtración de las lipoproteínas a través del endotelio luminal o de los vasa vasorum hacia la pared arterial parece ser el primer paso. Algunas lipoproteínas son atrapadas en la sustancia basal íntima, modificadas, e ingeridas por macrófagos para producir células espumosas. La infiltración de lipoproteínas puede resultar acelerada por la lesiones endotélicas, que elimina un barrera natural a la entrada de lipoproteínas en la pared de una arteria. Pueden formarse trombos plaquetarios sobre la superficie expuesta que se encuentra por debajo del área de la lesión endotélica. Tanto las células espumosas como las plaquetas liberan factores de crecimiento que causan la proliferación de las células del músculo liso y la disposición de los elementos del tejido conjuntivo. El agrandamiento de las células espumosas con lípidos (y quizá por hipoxia local) aparentemente causa necrosis celular y la aparición de ésteres de colesterol desde las células espumosas para producir el núcleo

**lípidos.** La destrucción de los vasa vasorum puede interferir con la salida de los lípidos de la placa. Todos estos cambios preparan el escenario de las complicaciones finales: hemorragia en la placa que causa ruptura, trombosis y oclusión vascular.

### 3. EFECTOS DE LOS FACTORES DE RIESGO SOBRE LA ATEROGENESIS.

Varios de los factores de riesgo de enfermedades coronarias parecen promover el desarrollo de aterosclerosis: (1) aumento del colesterol LDL, IDL, y VLDL, (2) niveles bajos de HDL colesterol, (3) hipertensión, (4) consumo de cigarrillos, y (5) diabetes mellitus. Los medios exactos por los cuales cada uno de estos factores aceleran la aterosclerosis todavía no se entienden en su totalidad, pero se han propuesto varios mecanismos. El incremento en los niveles de LDL, IDL y VLDL están asociados con un fortalecimiento de la filtración de lipoproteínas hacia la pared arterial, conducente a la acumulación intracelular de lípidos y a la formación de células espumosas. Un nivel bajo de HDL-colesterol puede interferir con la salida normal del colesterol de la pared arterial. La hipertensión probablemente incrementa la tasa de infiltración de lipoproteínas hacia la pared arterial mediante una presión lateral reforzada y las fuerzas ligeramente aumentadas, pueden causar lesión endotelial. La lesión al endotelio también puede ser el resultado de los productos tóxicos de los cigarrillos; estas sustancias producen hipoxia en la pared arterial, que puede causar necrosis celular e iniciar acontecimientos conducentes a hemorragia en las placas y a la trombosis arterial. Por último la diabetes mellitus puede promover el desarrollo de aterosclerosis mediante mecanismos múltiples: hiperlipidemia, niveles reducidos de HDL, modificación de las lipoproteínas en la pared arterial, lesión endotélica, estimulación de la proliferación celular, incremento de la formación de tejido conectivo fibroso, o aceleración del envejecimiento de las células arteriales. Los efectos

múltiples de los distintos factores de riesgo preparan la escena para una integración sinérgica de factores de riesgo que aceleran fuertemente el desarrollo de la aterosclerosis.

#### D). COLESTEROL Y ENFERMEDADES CORONARIAS.

##### EVIDENCIA EN APOYO DE UNA RELACION.

*Evidencia Epidemiológica.* Tres tipos de evidencia epidemiológica apoyan el concepto de que la presencia de niveles altos de colesterol sérico son un riesgo importante de EC. Un tipo de evidencia se deriva de los estudios internacionales. Este punto se ilustra con el Estudio de Siete Países llevado cabo por Ancel Keys y colaboradores en los años sesenta. Compararon los niveles de colesterol total con las tasas de EC en varias poblaciones diferentes en siete países. ( Fig ). En los países que tenían los niveles de colesterol más elevados (por ejemplo Finlandia), las tasas de EC eran también las más elevadas, en contraste, los países que tenían los niveles de colesterol sérico bajo (por ejemplo Japón y Creta) tenían también tasas bajas de EC. Los países con niveles de colesterol intermedio tenían tasas intermedias de EC. Aunque indudablemente existen otros factores que influyen sobre el desarrollo de las EC en estas poblaciones distintas, hubo una elevada correlación que implicaba fuertemente un colesterol sérico elevado como causa de las EC.

Un segundo tipo de evidencia epidemiológica procede de los estudios de migración. El más notable de estos es una comparación de tasas de EC entre los japoneses que viven en Japón, Honolulu y San Francisco. La comparación mostró que la migración desde el Japón resultaba en una elevación progresiva en los niveles de colesterol, y en el correspondiente incremento en las tasas de EC. ( Fig ). Estos datos añaden nuevos apoyos a la conexión colesterol-EC. La tercera categoría de evidencia

epidemiológica es una serie de estudios dentro de un único país. Muchos de estos estudios se han realizado en varios países en todo el mundo. La investigación de este tipo que mejor se conoce en Estados Unidos es el estudio de corazón de Framingham, en el cual se controló una gran parte de la población de Framingham, en Massachusetts, durante muchos años. Los resultados de este estudio han revelado una fuerte correlación entre los niveles de colesterol sérico y las tasas de EC, en particular en los niveles más altos de colesterol. Hace algunos años, los resultados obtenidos en el estudio Framingham se combinaron con los procedentes de otros cuatro grandes estudios realizados en Estado Unidos, y este proyecto "conjunto" reveló nuevamente una fuerte relación entre los niveles de colesterol y las tasas de EC. Finalmente, quizás la mejor comparación es la de un estudio de seguimiento de 361,662 hombres controlados para el Ensayo de Intervención de los Factores de Riesgo Múltiple (MRFIT). Este estudio reveló una fuerte relación positiva y curvilínea entre los niveles de colesterol en el reconocimiento inicial y la posterior mortalidad a causa de EC (Fig ); estos resultados dejan pocas dudas respecto a que un colesterol total alto es un poderoso factor de riesgo de enfermedad coronaria.

*Evidencia en animales de experimentación.* La primera evidencia de que los niveles de colesterol sérico están relacionados con las EC se obtuvo en animales de laboratorio. Al alimentar a los conejos con colesterol se inducía una hipercolesterolemia y aterosclerosis marcada. Estudios posteriores han demostrado que muchos animales de laboratorio son sensibles a la aterosclerosis inducida por hipercolesterolemia. En algunos casos (por ejemplo, conejos, pollos, y algunos primates), la hipercolesterolemia puede inducirse mediante un exceso de colesterol dietético; en otros (por ejemplo ratas, perros), el colesterol dietético por sí solo no causa una hipercolesterolemia marcada, pero cuando los niveles de colesterol elevado están inducidos por otros medios, se

desarrolla aterosclerosis. Recientemente se han identificado formas genéticas de hipercolesterolemia en distintas especies, que se presentan uniformemente acompañadas por una notable aterosclerosis. Los numerosos hallazgos realizados en animales de laboratorio proporcionan una fuerte conexión mecanística entre el colesterol sérico y la aterosclerosis.

*Hiperlipidemias genéticas y aterosclerosis en hombre.* En el hombre se han identificado varias formas genéticas diferentes de hiperlipidemia, muchas de las cuales están acompañadas por enfermedades coronarias prematuras. El significado de estos trastornos es que pueden producir una EC prematura en ausencia de otros factores de riesgo coronario. Así, proporcionan una fuerte evidencia de que la hiperlipidemia, en particular el colesterol total sérico elevado, es un poderoso factor de riesgo de EC independiente.

*Evidencia de Ensayos Clínicos.* Otro tipo de evidencia de la relación existente entre el colesterol sérico y las EC es la obtenida en ensayos clínicos en los que los niveles de colesterol se reducen mediante modificaciones dietéticas o fármacos. Los datos agregados sugieren fuertemente que la reducción de los niveles de colesterol en pacientes hipercolesterolémicos reduce el riesgo de EC. El declive en el riesgo de EC en estos estudios es proporcional a la reducción en los niveles de colesterol. Así, no sólo un niveles de colesterol alto predispone a una EC, sino que una reducción terapéutica en el niveles de colesterol reduce el riesgo de EC.

## 1. COCIENTES DE RIESGO FRENTE A RIESGO ATRIBUIBLE.

La relación entre niveles de colesterol y enfermedades coronarias puede expresarse no sólo en términos absolutos sino también en términos relativos, o de cocientes de riesgo que es el cociente

de las tasas absolutas a dos niveles diferentes de colesterol. Si asignamos un cociente de 1.0 para un nivel de colesterol de 200mg/dl, entonces para aquellos cuyo colesterol medio sea 250mg/dl, el cociente de riesgo será de 2.0, y para un nivel de colesterol de 300mg/dl, el cociente será de 4.0. Así, dentro de los límites de 200 a 250mg/dl, por cada elevación de 1.0mg/dl en el colesterol total, el riesgo se incrementa en un 1%. Debido a la naturaleza curvilínea de la gráfica, una reducción de 50mg/dl del nivel de colesterol por debajo de 200mg/dl produce una caída en el cociente de riesgo de sólo 0.3, mientras que una elevación desde 250 a 300mg/dl refuerza el cociente de riesgo de 2.0 a 4.0.

La cifra absoluta de casos nuevos de EC que pueden atribuirse a un colesterol elevado es mayor en las personas ancianas que en las personas jóvenes. Los niveles de colesterol más alto no pierden su impacto sobre la EC en las personas ancianas, en todo caso, su impacto se verá reforzado.

## 2. FRACCIONES DE LIPOPROTEINA Y RIESGO DE EC.

*Colesterol LDL y riesgo de EC.* Muchos investigadores creen que las LDL son las lipoproteínas más aterogénicas. Las LDL son partículas relativamente pequeñas ricas en colesterol, que pueden filtrarse fácilmente en la pared arterial. Estas partículas contienen también apo B-100, que podrían promocionar su atrapamiento en la pared arterial. Las LDL generalmente transportan la mayor parte del colesterol en el suero. La fuerte relación existente entre los niveles de colesterol total y el riesgo de una EC puede existir debido a que la medición del colesterol total se considera como un buen "sustituto" del colesterol LDL. En el estudio del corazón de Framingham, la correlación era más fuerte entre los niveles de colesterol LDL y el riesgo de EC que entre el colesterol total y el riesgo de EC, esto se demuestra por la mayor proporción de probabilidades para desarrollar EC del



colesterol LDL en comparación con el colesterol total. Cuanto mayor sea el cociente de probabilidad mayor es la fuerza de correlación. Este hallazgo parece apoyar la noción de que el colesterol LDL es un mejor predictor de EC que el colesterol total, lo que proporciona un fundamento para medir el colesterol LDL a fin de marcar una valoración exacta del riesgo de EC en un individuo o la eficacia de una determinada terapia reductora del colesterol.

*Colesterol VLDL y riesgo de EC.* La evidencia de que el colesterol transportado en las VLDL también puede ser aterogénico es cada vez mayor. La forma peligrosa de colesterol VLDL remanentes que con las VLDL recientemente secretadas. Los resultados del estudio de corazón de Framingham revelan que los niveles de colesterol VLDL (o su " sustituto ", triglicéridos séricos) están significativamente correlacionados con el riesgo de EC tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, la relación entre colesterol VLDL y EC parece ser más fuertes en las mujeres que en los hombres. Como lo demuestra los porcentajes de probabilidad de EC, la presencia de colesterol VLDL en las mujeres emerge como un predictor independiente tan fuerte de EC como el colesterol LDL, mientras que para los hombres su poder de predicción fue inferior, siendo incluso menor que el del colesterol total. Esto último no significa que el colesterol VLDL no sea aterogénico en el hombre, sino que debido a las concentraciones relativamente bajas de colesterol VLDL en la mayor parte de los individuos, no es tan buen predictor de EC como el colesterol total. La reciente evidencia obtenida a partir del estudio de Framingham muestra que el colesterol VLDL es todavía un predictor importante en los hombres al igual que en las mujeres, pero debe recordarse que en la mayoría de los hombres sólo entre el 15% y el 20% del colesterol total es transportado en la fracción VLDL. Así en la mayoría de las personas, su contribución total a la aterogénesis será menor que la contribución de VLDL. En los animales de laboratorio, un nivel elevado de colesterol

VLDL es casi con certeza aterogénico; de hecho, para muchas especies, una alimentación de exceso de colesterol resulta en una elevación del colesterol VLDL, no del colesterol LDL, desarrollándose aterosclerosis rápidamente.

*Triglicéridos y riesgo de Enfermedad Coronaria.* Existe una gran polémica acerca de la conexión entre las concentraciones de triglicéridos y el riesgo de EC. La mayoría de los estudios epidemiológicos revelan una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y la incidencia de EC mediante un análisis de univarianza. Sin embargo, los triglicéridos a menudo pierden su significación cuando se realizan análisis de multivarianza, esto es, cuando se toman en cuenta otros factores de riesgo conocido. Ciertamente, los triglicéridos no son probablemente aterogénicos por sí mismos, y cualquier conexión entre los niveles de triglicéridos séricos y las EC puede explicarse por la presencia de lipoproteínas ricas en triglicéridos séricos y colesterol VLDL, y en general, la relación entre colesterol VLDL y EC es válida también para los triglicéridos. El componente aterogénico es más probable que sea el colesterol en VLDL y no los triglicéridos.

*Colesterol IDL y riesgo de EC.* En los análisis sistemáticos de lipoproteínas, no se mide el colesterol IDL, sino que se combina con el LDL para producir un "colesterol LDL" estimado. Sin embargo, en varias investigaciones clínicas, el colesterol IDL emergió como un factor de riesgo "Independiente" de EC. Esto es importante debido a que añade fuerza al argumento de que las LDL no son las únicas lipoproteínas aterogénicas; y lo que es más, si el colesterol IDL es aterogénico, entonces, es muy probable que la otra lipoproteína rica en triglicéridos, la VLDL, tenga también potencial aterogénico.

**Colesterol HDL y riesgo de EC.** Muchas investigaciones epidemiológicas revelan una fuerte correlación negativa entre las tasas de EC y el nivel de colesterol HDL. En el Estudio de Corazón de Framingham, se observó una asociación mucho más fuerte entre las concentraciones de colesterol HDL y las tasas de EC que en cualquier otro de los lípidos únicos o fracciones de lipoproteínas; esto puede demostrarse mediante una comparación de las relaciones de probabilidad de EC a partir de los datos del estudio. El colesterol HDL de todas las fracciones lípidas es la que se correlaciona más altamente con las EC. Un incremento en el colesterol total de 200 a 250mg/dl duplica esencialmente el riesgo de EC. Al reducirse los niveles de colesterol HDL desde 45 a 25mg/dl duplica el riesgo. Así por cada incremento de 1.0mg-dl en el colesterol total, el riesgo de EC se incrementa en aproximadamente un 1%, mientras que por cada reducción de 1.0mg/dl en colesterol HDL el riesgo de EC se eleva entre un 2% y un 3%.

**Cocientes de Colesterol y Riesgo de Enfermedad Coronaria.** Dado que las diferentes fracciones de colesterol están independientemente relacionadas con el riesgo de EC, una forma de simplificar la valoración del riesgo es computando los cocientes de fracciones de lípidos (o lipoproteínas). Dos índices utilizados frecuentemente son el cociente entre colesterol total/colesterol HDL (CT/C-HDL) y el cociente colesterol LDL/colesterol HDL (C-LDL/C-HDL). De hecho, en el estudio del corazón de Framingham, las correlaciones más elevadas de EC entre las fracciones de lípidos se observaron en estos cocientes.

### 3. OTROS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA.

Además de las lipoproteínas, existen otros factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de EC. Para la población general, los principales factores de riesgo son la hipertensión, el tabaquismo, y un colesterol sérico alto. Como se ha indicado anteriormente, el colesterol total sérico es principalmente un sustituto del colesterol LDL, pero un colesterol VLDL alto sigue siendo un factor de riesgo. Un valor bajo de colesterol HDL merece ser clasificado como factor de riesgo debido a su correlación con una alta incidencia de EC. Otros factores de riesgo importantes son la diabetes mellitus (hiperglucemia) y la obesidad. Los coeficientes de riesgo de EC para hipertensión y el consumo de cigarrillos, derivados de los grandes estudios epidemiológicos, muestran una relación gradual entre el riesgo de EC y la elevación de la presión arterial a la intensidad del consumo de tabaco. La presencia de diabetes mellitus duplica esencialmente el riesgo de EC, mientras que una marcada obesidad refuerza el riesgo entre una y una y media a dos veces. Datos recientes sugieren que la obesidad es un factor de riesgo "independiente" de EC; en otras palabras, no sólo empeora otros factores de riesgo (por ejemplo hiperlipidemia, HDL bajo, hipertensión y diabetes) sino que también eleva el riesgo de EC independientemente de estos factores. La razón para este último efecto se desconoce, pero puede estar relacionado con la causación de hipertrofia ventricular izquierda, una conocida causa de muerte súbita coronaria.

### 4. INTERACCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO.

No solo los factores de riesgo actúan independientemente para incrementar el peligro de infarto de miocardio, sino que también son aditivos uno con respecto al otro. Con la inclusión de más factores

de riesgo, existe un incremento progresivo de riesgo coronario con los niveles de colesterol más elevado lo que proporciona un fundamento para un tratamiento más vigoroso de la hipercolesterolemia en pacientes con, en lugar de sin, otros factores de riesgo coronario.(1)

## II. CLASIFICACION DE LAS ALTERACIONES DE LOS LÍPIDOS.

Dos enfoques para posibilitar un control del colesterol sérico alto son las propuestas de la salud pública y la estrategia del riesgo elevado. El enfoque de la salud pública intenta modificar los hábitos de vida de la población general-cambiando la dieta, aumentando el ejercicio y reduciendo los niveles de estrés. Este enfoque es el defendido por la Asociación Americana del Corazón durante las tres última décadas. La estrategia de riesgo elevado consiste en encontrar a aquellas personas que tienen niveles de colesterol sérico alto (u otras dislipidemias) sometiendo a análisis a los individuos para medir sus niveles de colesterol y otros lípidos. Estos enfoques son complementarios, y será necesario contar con ambos para obtener una reducción máxima en el riesgo de enfermedad coronaria (EC). Dado que la estrategia de riesgo elevado requiere la detección de pacientes con colesterol sanguíneo alto, una pregunta importante sería: ¿ A quién hay que controlar ?. Las recomendaciones actuales indican que el nivel de colesterol total sérico deberá medirse en todos los adultos de más de 20a y en niños cuyos padres hayan padecido una EC prematura o tengan historial de dislipidemias. No es necesario hacer análisis a todos los niños y adolescentes menores de veinte años si no pertenecen a familias de alto riesgo. Solo es necesario medir el nivel de colesterol total sérico. Las medidas posteriores de triglicéridos y/o lipoproteínas deberán hacerse en base al nivel de colesterol total y de una esterificación del estado de riesgo global del individuo.

#### A). CLASIFICACIÓN DEL COLESTEROL SANGUÍNEO.

El grupo de tratamiento de adultos del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol definió tres categorías de colesterol sérico. Un nivel deseable de colesterol sérico se definió como aquel que media menos de 200mg/dl. Los estudios epidemiológicos realizados intra e inter poblaciones han demostrado que los niveles de colesterol total por debajo de 200mg/dl presentan el valor del riesgo de EC más bajo de todas las categorías de colesterol. Incluso dentro del intervalo deseable (por debajo de 200mg/dl) los valores más bajos indican un menor riesgo dentro de estos límites es relativamente pequeña.

Las lecturas del colesterol dentro del intervalo de 200 a 239mg/dl se definen como niveles límitrofes elevados. Dentro este intervalo, existe un incremento progresivo en el riesgo, que aproximadamente se dobla desde 200 a 239mg/dl. Sin embargo, el riesgo absoluto impartido por unos niveles de colesterol crecientes dependen de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo. Por esta razón, un nivel de colesterol límitrofe-elevado debería causar mayor preocupación en pacientes con EC u otros factores de riesgo coronario que en aquellos que no presentan EC ni otros factores de riesgo. Esta diferencia afectará al grado de preparación de los pacientes con niveles de colesterol límitrofe-elevados.

Los niveles de colesterol por encima de 240mg/dl se definen como colesterol sérico elevado. En estudios en los que participan poblaciones numerosas, el riesgo de EC con dichas lecturas de colesterol era de al menos el doble en comparación con los niveles inferiores a 200mg/dl.

## B). CAUSAS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA.

Cuatro son los factores que parecen contribuir al desarrollo de niveles de colesterol sérico elevado: (1) envejecimiento, (2) dieta (3) predisposición genética, y (4) causas secundarias. Para la mayoría de las personas, un incremento en las concentraciones de colesterol total se deben a niveles elevados de colesterol, de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los responsables del incremento en los niveles de LDL son dos mecanismos generales. El primero es una disminución en la actividad del receptor LDL, que conduce a un aclaramiento retrasado tanto de las LDL como de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) remanentes. Es más, el retraso en el aclaramiento resulta en una mayor conversión de VLDL remanentes a LDL, lo que todavía eleva más los niveles de LDL. La segunda anomalía es una sobreproducción de lipoproteínas en el hígado. Un aumento en la entrada de lipoproteínas tiende a elevar las concentraciones de toda la cascada lipoproteínica, esto es, de las VLDL, VLDL remanentes, y LDL.

Los niveles de colesterol total y LDL colesterol se elevan con la edad. Los niveles medios de LDL-colesterol se incrementan en aproximadamente 30-40mg/dl entre los 20 y 60 años de edad. Se desconoce la causa de esta elevación en los niveles de colesterol debido a la edad. Nuestros estudios han demostrado que las dos anomalías responsables de la hipercolesterolemia-incremento en la producción de lipoproteínas y reducción del aclaramiento de LDL-Colesterol-contribuyen a la elevación de LDL con el paso de los años. Los múltiples cambios metabólicos, entre ellas, una reducción en la tasa metabólica, que incrementa el peso corporal y cambia la composición del cuerpo, y el efecto a largo plazo de una dieta hipercolesterolémica, son probablemente, responsables de la elevación de los niveles del colesterol con la edad.

### C). PERFIL LIPOPROTEINICO.

#### 1. COMPONENTES LIPIDICOS.

Un perfil lipoproteínico de rutina consiste en la medición del colesterol total sérico, triglicéridos totales, LDL-Colesterol, y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los niveles de colesterol total y triglicéridos pueden determinarse directamente en el suero en ayunas. El HDL-Colesterol se determinará en los sobrenadantes después de precipitar las lipoproteínas que contienen apolipoproteínas B (VLDL y LDL). LDL-Colesterol se calcula indirectamente mediante una ecuación:  $LDL-Colesterol = (Colesterol\ total) - (triglicéridos/5) - (HDL-colesterol)$ . Esta ecuación es válida para niveles de triglicéridos de hasta, pero no superiores a 400mg/dl. Si se necesita un valor exacto de LDL-colesterol en los casos de sueros marcadamente hipertriglicéridémicos, la muestra deberá someterse a ultracentrifugación para eliminar así el exceso de triglicéridos.

#### 2. INDICACIONES PARA EL PERFIL DE LIPOPROTEINAS.

En el caso de pacientes con colesterol sérico elevado (superior a 240mg/dl) o aquellos pacientes que se considere que presentan riesgo elevado en base a una presencia clara de enfermedad coronaria (esto es, una historia de infarto de miocardio o angina de pecho), u otros dos factores de riesgo de EC, deberá obtenerse un perfil lipoproteínico. La medición de lipoproteínas en pacientes con colesterol límite-elevado (200 a 239 mg/dl) será opcional siempre que los pacientes están libres de EC u otros dos cualesquiera factores de riesgo de EC.

#### 3. CLASIFICACION DEL LDL COLESTEROL.

Los niveles de LDL colesterol sérico inferiores a 130mg/dl se denominan niveles deseables y aquellos entre 130 y 159mg/dl se conocen como niveles de riesgo límite-elevado. (Fig ). La



categoría de riesgo elevado de LDL-Colesterol está marcada por lecturas entre 160 y 190mg/dl y la categoría de riesgo muy elevado por niveles superiores a 190mg/dl.

### **C). HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.**

Un nivel de HDL colesterol inferior a 35mg/dl se define como anormal o bajo. Sin embargo, el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa al caer los niveles de HDL-Colesterol. El riesgo de EC aumenta de forma clara a niveles por debajo de 35mg/dl, pudiendo utilizar este valor para fijar los objetivos de la terapia en los casos de hipercolesterolemia.

Un nivel reducido de HDL-Colesterol puede ser el resultado de diversas causas. Entre ellas se incluye el tabaco, obesidad, falta de ejercicio, esteroides androgénicos y relacionados, agentes beta bloqueadores adrenérgicos y factores genéticos.

Los pacientes con hipoalfalipoproteinemia genética (primaria), a menudo tienen niveles de HDL-Colesterol en el intervalo de 20 a 29mg/dl. Se desconocen las anomalías metabólicas responsables de concentraciones de HDL-Colesterol tan bajas, pero podría estar relacionado con anomalías en el metabolismo de las apolipoproteínas (apo) A-I y A-II. La mayoría de las causas secundarias de un HDL-colesterol reducido generalmente no producen una depresión tan severa en los niveles de HDL; más comúnmente reducen el HDL-colesterol un intervalo de 30 a 39mg/dl. Una excepción son los esteroides anabólicos que tomados en grandes dosis, pueden reducir los niveles de HDL a valores entre 15 y 25mg/dl.

## **D). HIPERTRIGLICERIDEMIA.**

### **1. CLASIFICACION DE TRIGLICERIDOS SERICOS.**

Un nivel de triglicéridos séricos por debajo de 250mg/dl se denomina deseable. Las medidas en el intervalo de 250 a 500mg/dl pueden designarse como hipertrigliceridemia moderada o limítrofe. Por encima de 500mg/dl existe hipertrigliceridemia marcada (definitiva) (Fig ). Cuando los niveles de triglicéridos exceden los 500mg/dl, normalmente el suero contiene quilomicrones además de VLDL. Y en concentraciones superiores a 1000mg/dl predominan los quilomicrones. Varios estudios han demostrado una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y el riesgo de EC. Esta relación se ha observado incluso a través del llamado intervalo normal de triglicéridos séricos. Sin embargo, al evaluar todos los datos disponibles, parece que los triglicéridos elevados por sí solos no son un factor de riesgo de EC. Aunque muchos pacientes con hipertrigliceridemia desarrollan EC prematura, ésta ocurrencia parece estar relacionada a los defectos en el metabolismo lipoproteínico que acompaña a los niveles de triglicéridos elevados.

### **2. CONSECUENCIAS METABOLICAS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA.**

Las anomalías lipoproteínicas más comunes producidas por la hipertrigliceridemia son un incremento en las concentraciones de quilomicrones remanentes, VLDL remanentes y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL); además de una reducción en los niveles de HDL-Colesterol, y la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas. Estas anomalías son el resultado aparentemente tanto de alteraciones metabólicas como de cambios psicoquímicos secundarios a la condición de hipertrigliceridémica. Todas estas anomalías han sido implicadas en la aterogénesis. Así, mientras

que los niveles elevados de triglicéridos por sí solos pueden no ser directamente aterogénicos, las consecuencias metabólicas de la hipertrigliceridemia parecen incrementar el riesgo de EC.

### **3. CAUSAS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA.**

Los niveles elevados de triglicéridos plasmáticos pueden tener múltiples causas. Se han identificado varias anomalías genéticas diferentes en el metabolismo de triglicéridos. Estas anomalías producen un espectro de incrementos en triglicéridos séricos, que oscila desde normal alto a moderado a grave. La hipertrigliceridemia puede ser secundaria a otras enfermedades, como por ejemplo diabetes mellitus e insuficiencia renal, o a una ingesta excesiva de calorías totales (obesidad), carbohidratos, y etanol. Por último, el uso concomitante de fármacos, especialmente agentes beta-bloqueadores adrenérgicos, puede elevar los niveles de triglicéridos séricos.

### **E). HIPERLIPIDEMIA MIXTA.**

Muchos pacientes presentan elevaciones tanto de los niveles de colesterol como de triglicéridos. Un colesterol total sérico en exceso de 240mg/dl y un nivel de triglicéridos en el rango de 250 a 500mg/dl puede denominarse hipertrigliceridemia mixta. A menudo, son múltiples los factores (primarios, secundarios, y dietarios) que contribuyen a estas elevaciones. La mayoría de los pacientes con hiperlipidemia mixta se encuentran en situación de riesgo aumentado de EC, lo que parece ser el resultado tanto de los niveles de colesterol elevados como de las consecuencias metabólicas de la hipertrigliceridemia.

## **F). HIPERLIPOPROTEINEMIA (HLP).**

### **1. CLASIFICACION FENOTIPICA DE LA HLP.**

La clasificación fenotípica de la HLP se basaba originalmente en el patrón de lipoproteínas observado sobre electroforesis en papel. (Fig). En este sistema, las betalipoproteínas corresponden a LDL, las prebetalipoproteínas a VLDL, las betalipoproteínas anchas a beta-VLDL, las alfalipoproteínas a HDL y el origen (sin migración) a los quilomicrones. De acuerdo con esta clasificación, se definieron seis patrones de HLP por incrementos en fracciones de una o dos lipoproteínas. Esta clasificación tiene todavía una cierta clasificación conceptual, aunque la electroforesis en papel rara vez se utiliza en la actualidad. Varios de los fenotipos pueden inferirse a partir de los valores obtenidos del perfil lipoproteínico, aunque es necesario realizar estudios más detallados para alcanzar una identificación definitiva de los tipos de HLP I y III.

### **2. PATRONES SERICOS DE LA HLP.**

La inspección visual del suero después de dejar reposar durante la noche en un refrigerador proporciona a menudo una valiosa información acerca de el tipo de anomalía lipoproteínica presente. Los diversos patrones pueden compararse con el color normal de paja que presenta el suero sin turbidez. La HLP tipo I está indicada por una gran capa cremosa de quilomicrones que ocupa la mitad superior del tubo, la mitad inferior presenta a menudo una ligera turbidez. En el tipo IIA, el suero no tiene turbidez pero sí un profundo color naranja debido al incremento en las cantidades de LDL transportador de caroteno. En el tipo IIB este mismo color naranja profundo está combinado con una turbidez moderada en todo el tubo debido al incremento de LDL y VLDL. El suero de la HLP tipo III presenta un aspecto similar excepto por la frecuente presencia de una

pequeña cantidad de quilomicrones en la parte superior del tubo. En la HLP de tipo IV el suero está turbio en su totalidad y en el tipo V se añade una capa cremosa de quilomicrones a la turbidez de todo el tubo.(2).

### III. FACTORES DE RIESGO ATEROGENICO.

#### A). ANORMALIDADES DE LIPOPROTEINAS Y RIESGO DE ATROSCLEROSIS.

La relación entre anomalías de las lipoproteínas y aterosclerosis fue bien establecida en las dos décadas pasadas. Los estudios clínicos y epidemiológicos, validaron la hipótesis del colesterol: el colesterol plasmático elevado incrementa el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (CAD) y la reducción en el colesterol plasmático reduce este riesgo. Estudios clínicos recientes con utilización de arteriografía han establecido que la manipulación agresiva de las lipoproteínas plasmáticas puede resultar en disminución de la obstrucción del lumen y disminución de los eventos clínicos. El tratamiento futuro de la aterosclerosis es brillante, y avances en la biología molecular y genética puede mejorar substancialmente la manipulación metabólica de las placas ateroscleróticas.

#### I. ESTUDIOS CLINICOS Y EPIDEMIOLOGICOS.

El riesgo de desarrollar CAD clínicamente significativo se correlaciona con el colesterol total plasmático y con las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Sin embargo aproximadamente 80% de personas que sufrieron infarto al miocardio tuvieron concentraciones de colesterol total dentro de los mismo rangos que aquellos que no sufrieron infarto. Una parte de las personas con LDL-C normal y CAD con mayor riesgo de CAD pueden identificarse por medición de colesterol HDL,

triglicéridos, u otras lipoproteínas que incluyen la distribución de subclases de LDL y HDL, apoproteínas, Lp(a), isoformas de apoproteínas y quizá potencial de oxidación.

Debido al rol importante de la medición detallada de lipoproteínas que no son determinadas rutinariamente en investigaciones epidemiológicas, estudios epidemiológicos que usan determinaciones gufas para valorar el riesgo pero falta la especificidad necesaria para ser utilizado clínicamente.

Muchas investigaciones epidemiológicas han contribuido a nuestro conocimiento sobre las concentraciones sanguíneas de colesterol y el riesgo de CAD. Esos estudios son útiles en desarrollar gufas generales y nos han enseñado lecciones importantes.

The Seven Country Study fue una investigación de 10 años en más de 12,000 hombres adultos que reveló una correlación significativa ( $r = 0.80$ ) entre colesterol sérico y mortalidad por CAD.(3). Esta fue una de las primeras grandes investigaciones que apoyaron una relación entre colesterol anormalmente elevado y CAD. El colesterol sérico no es el único lípido que da factor de riesgo. En El Stockolm Prospective Study más de 3400 individuos fueron estudiados por 14a, y los investigadores determinaron que tanto el colesterol total como los triglicéridos son factores de riesgo independientes para CAD y que los triglicéridos son los más importantes de los dos. Uno de los estudios más grandes y más citados, el Estudio Framingham, es un estudio de sobrevivencia de más de 5000 hombres y mujeres que tiene más de 30 años.(4). Este estudio confirmó la relación entre riesgo de CAD y colesterol total y LDL elevado. La relación con colesterol fue particularmente poderosa para hombres menores de 50a de edad, y colesterol HDL bajo (menos de 25mgs/dl) reportado como una fuerte correlación con CAD. Esta investigación dio información substancial respecto al riesgo de desarrollar CAD por varios factores médicos y de estilo de vida. Las tablas de predicción de riesgo desarrolladas de esta investigación son gufas generales útiles y reflejan grupos

de riesgo, ilustrando el poderoso efecto de incrementar el número de factores de riesgo, de 10 años que determinó la distribución de las subclases de lipoproteínas en gran detalle. A finales de los 60s, este estudio determinó que tanto HDL2 como HDL3 están inversamente relacionadas con eventos de CAD. (5). Esta fue la primera investigación dirigida al hecho de que VLDL, LDL y HDL tienen numerosas subclases y las diferencias en su distribución están asociadas con CAD. La importancia relativa de la distribución de las subclases, o tipo fue revelada en el Boston Area Health Study y ayuda a explicar como un paciente con una concentración normal de colesterol puede tener un riesgo significativo de CAD. (6). En esta investigación con casos control de 789 individuos, se reveló una asociación significativa de LDL denso (LDL fenotipo B) con pacientes postinfartados, comparado con colesterol LDL en individuos saludables. Esta diferencia entre casos y controles no fue aparente por mediciones de colesterol total o LDL y contribuyó a nuestro entendimiento del rol de la heterogeneidad de las lipoproteínas en CAD.

Dos grandes investigaciones observacionales de seguimiento han revelado asociaciones que tienden al conflicto con dogmas previos. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial, más de 360,000 hombres fueron examinados y seguidos por 6 años. Este estudio indicó que el riesgo de CAD incrementa progresivamente por arriba del valor de 180mg/dl y sugiere fuertemente que el concepto de nivel de colesterol seguro puede ser erróneo. El Lipid Research Clinics Prevalence Study siguió más de 7500 hombres y mujeres por 8 años y encontró que en mujeres el colesterol HDL se relacionó más fuertemente con CAD y que incrementos de 10mg/dl en el colesterol LDL y el colesterol HDL fueron similares respecto a la mortalidad por CAD como disminuciones de 30mg/dl en el colesterol LDL. Este estudio indica que las diferencias de sexo en los niveles de lipoproteínas y su asociación con riesgo de CAD es clínicamente relevante.

## 2. ESTUDIOS CLINICOS.

Para examinar la hipótesis de que la alteración del nivel de lipoproteínas plasmáticas puede tener un efecto benéfico en el impacto en CAD, los estudios clínicos han monitorizado los eventos clínicos de CAD posterior a una intervención específica. Los eventos clínicos de CAD son definidos como la aparición de angina de pecho, IAM fatal o no fatal, cirugía de bypass coronario, o una prueba de esfuerzo positiva. Es de ayuda tener un grupo control (no intervención) para la determinación precisa de cambios ya que estos estudios son de varios años.

### Estudios No Farmacológicos.

El tratamiento no farmacológico empleó al inicio dieta y suspensión del tabaquismo. Uno de los estudios más tempranos involucró 846 hombres, de 55 a 89 años, en Los Angeles Veterans Administration Study (7). En esta investigación de 8 años, los individuos fueron asignados al azar a una dieta control (40% grasas), o a la dieta del estudio (50% menos de colesterol, P:S=2:1), la cual resulta en un 13% de reducción en el colesterol sérico. Se notó un poco menos eventos coronarios en el grupo de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativo.

El efecto de combinar dieta y suspender tabaquismo fue examinado en el Oslo Study Diet and Antismoking Trial (8). En esta investigación, 1232 sujetos hipercolesterolémicos saludables (TC=290 a 380mg/dl) fueron asignados al grupo control o a recibir dieta o consejo para dejar de fumar. La intervención resultó en una reducción de 13% en el colesterol sérico ( $p < 0.01$ ), una reducción de 20% en triglicéridos ( $p < 0.01$ ), un incremento de 20% en HDL-C ( $p < 0.01$ ) y una reducción de 45% en el tabaquismo, comparado con el grupo control. Al final del estudio, la incidencia de IAM (fatal y no fatal) y muerte súbita fue 47% más baja ( $p = 0.03$ ) en el grupo de intervención. La diferencia en la incidencia de CHD fue debida principalmente a la reducción en el colesterol sérico y, al menos 25% de la diferencia fue atribuido a la suspensión del tabaquismo.



### Estudios Farmacológicos.

Se ha examinado la hipótesis del colesterol por reducción del colesterol sérico con medicamentos y observando diferencias en los signos clínicos de CAD. Estos estudios generalmente requieren un gran número de participantes y 4 a 10 años de participación activa.

La efectividad de este abordaje en prevenir un segundo evento coronario en pacientes que han sobrevivido al menos a un evento (prevención secundaria) se ha examinado. El efecto de combinar dieta, clofibrato, y ácido nicotínico se investigó en 555 sobrevivientes de IAM en el Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study.(9). Además se dio tratamiento antihipertensivo y consejo para dejar de fumar. 50% de los pacientes tenían elevaciones de triglicéridos y 13% fueron hipercolesterolémicos. El cumplimiento de la medicación fue variable. En todos el colesterol sérico fue reducido al 13% y los triglicéridos 19% en el grupo de tratamiento comparado con el grupo control. La mortalidad total y mortalidad por CAD fue significativamente ( $p < 0.05$ ) reducida en el grupo de tratamiento.(10).

Otro estudio de prevención secundaria fue el Coronary Drug Project. Este estudio Clínico doble ciego, controlado, randomizado usó 5 grupos de tratamiento para reducir el colesterol elevado en pacientes que habían sobrevivido a un IAM.(14). Tres grupos de tratamiento fueron discontinuados prematuramente debido a un exceso de morbilidad y mortalidad relacionada con la droga. Los individuos que completaron el estudio y que fueron tratados con niacina tenían aproximadamente un 10% de reducción en el colesterol sérico. En el grupo de niacina, la incidencia de infarto no fatal fue 27% menos ( $p < 0.01$ ) menos que en el grupo placebo. La niacina también se asoció con una incidencia más alta de fibrilación auricular. 15 años después de iniciar el estudio, todas las causas de mortalidad fueron similares en todos los grupos excepto para el grupo tratado con niacina.

En el grupo tratado con niacina, la mortalidad fue más baja 11% ( $p=0.002$ ) que en el grupo placebo.

Los estudios de prevención primaria se efectúan en individuos sin enfermedad documentada con el intento de retardar la expresión clínica de la enfermedad en el grupo de tratamiento. Tres estudios prospectivos, bien designados han dado evidencias alentadoras de que los individuos con colesterol elevado pueden beneficiarse de la reducción farmacológica del colesterol. Uno de los estudios más tempranos, el World Health Organization (WHO) Cooperative Trial, fue un estudio doble ciego que usó clofibrato e ilustro los peligros potenciales de reducir farmacológicamente el colesterol y el beneficio cardiovascular.(16). La mitad de los 15,745 hombres que participaron, tenían colesterol sérico elevado. El colesterol sérico fue disminuido aproximadamente 9% por la medicación y resultó en una reducción significativa en los IAM no fatales ( $p < 0.05$ ). Desafortunadamente, 255 más de muertes de todas las causas fueron notadas en el grupo de clofibrato comparada con el grupo control ( $p < 0.01$ ) y un gran número de colecistectomías fueron reportadas en el grupo tratado con fibratos ( $p < 0.001$ ). El estudio más largo y más meticulosamente efectuado de este tipo fue el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (CPPT). Este estudio doble ciego al azar trató individuos hipercolesterolémicos (colesterol total  $> 265\text{mg/dl}$ ) con colestiramina o placebo por 10 años.(17). El grupo de tratamiento reveló un 8.5% y 12.6% más reducción en colesterol total y LDL-C, respectivamente, que el grupo placebo. Esta diferencia resultó en una reducción de 24% en IAM no fatal. También se vieron reducciones significativas en otros signos clínicos de CAD como necesidad de bypass, angina de repetición, etc.

Los efectos de un fibrato (gemfibrozil) fue examinado en el Helsinki Trial. Este estudio de 5 años, doble ciego, randomizado se efectuó en hombres saludables con LDL-C elevado y/o VLDL-C.(15). 63% del grupo fue clasificado como Fredrickson tipo IIa, 28% IIb, y 9% IV. El número total

de eventos fue significativamente menor ( $p < 0.02$ ), en el grupo tratado con gemfibrozil comparado con el grupo placebo. La más grande reducción fue en el IAM no fatal (37%,  $p < 0.059$ ), correlacionados con los resultados del Coronary Drug Project. El beneficio más importante fue en individuos con elevación de triglicéridos y/o HDL-C bajo.

Estos estudios indican que la reducción en el colesterol obtenido con drogas se asocia con una reducción significativa en los eventos cardiovasculares. El principal evento en dos de los estudios fue el IAM no fatal mientras el otro incluyó todos los IAM y muertes por CHD. La cantidad en la reducción de colesterol obtenida en estos estudios puede ser considerada bastante moderada y en promedio fue de 10%

#### Estudios arteriográficos.

Estudios empleando la cantidad de cambios de obstrucción coronaria, determinada por arteriografía, han indicado la progresión, y regresión asociada con alteraciones en lipoproteínas y distribución de subclases de lipoproteínas.

Para ser convincentes y clínicamente relevantes, los estudios de esta naturaleza deben tener grupos control ya que el conocimiento respecto a cambios en el diámetro de la arteria coronaria debido a progresión natural o otras investigaciones médicas, es incompleto. Las arterias coronarias inicialmente responden al proceso arterioesclerótico con aumento de su diámetro, y la estenosis funcionalmente importante puede ser retardada hasta que la lesión ocupa 40% o más de la área interna de la lamina elástica.(20). Entonces, enfermedad substancial puede estar presente y no se refleja por arteriografía coronaria, la cual mide solo la obstrucción del lumen.

Las mediciones de la reducción del diámetro máximo obtenido con arteriografía coronaria cuantitativa en el Coronary Artery Surgery Study (CASS) indica que en la población con CAD, un

promedio de reducción en el diámetro máximo de aproximadamente 6% puede ser esperada por año.(21). Sin embargo, cambios en CASS fue altamente variable. La progresión arteriográfica de CAD se relacionó significativamente con el número de vasos enfermos, edad, tabaquismo y colesterol sanguíneo.(22). Los tratamiento no asignados a manipular las lipoproteínas plasmáticas pueden afectar las determinaciones de la progresión arteriográfica de CAD. La efectividad de los antagonistas de calcio fue reportado en dos de estos estudios.(24,25). Mientras alguna reducción en el grado de progresión de enfermedad fue reportada, los resultados no sugieren un papel poderoso para los antagonistas de calcio en la manipulación metabólica de la aterosclerosis.

#### Estudios no Farmacológicos.

La efectividad de las dietas vegetarianas en tratar CAD definida arteriográficamente ha sido explorada. En el Leiden Intervention Trial 39 pacientes con CAD documentada con más de 50% de obstrucción de al menos un vaso fueron tratados por dos años con una dieta vegetariana teniendo  $P:S > 2$  y  $> 100\text{mg}$  de colesterol en la dieta por día.(26). Desafortunadamente no hubo grupo control. En 18 de los 39 pacientes (46%) que completaron el estudio, no se documentó desarrollo de nuevas lesiones en la arteriografía coronaria.

#### Estudios Farmacológicos y con Dieta.

Seis estudios bien designados ofrecen información importante respecto al grado de alteración de la progresión de aterosclerosis coronaria posterior a una intervención con dieta o medicamentos para disminuir lípidos.

En el estudio reportado por Cohn en 1975, la diferencia no fue estadísticamente significativa, la duración del tratamiento fue breve y la cantidad de reducción de colesterol fue pequeña.

La manipulación de lipoproteínas en forma más agresiva fue reportada por Duffield,(28) determinando cambios en la arteria femoral usando colestiramina, ácido nicotínico y clofibrato concluyendo que el grado de progresión fue reducido al 60% por el tratamiento hipolipidémico.

La primera investigación al azar con arteriografía coronaria fue el NHLBI Type II e involucró 116 individuos con hiperlipidemia tipo II tratados con dieta, y placebo o colestiramina por 5 años. (29). Este estudio reveló que en lesiones causantes de 50% de estenosis o más basal, 33% de placebo y 12% de pacientes tratados con colestiramina revelaron progresión de las lesiones. ( $p < 0.05$ ). Cuando los arteriogramas de los pacientes fueron examinados independientemente del grupo de tratamiento, se observó una asociación significativa ( $p < 0.05$ ) con la reducción de LDL-C y el incremento de HDL-C, y la extensión de la progresión de la aterosclerosis coronaria.

Lecciones importantes respecto al tratamiento en pacientes con Bypass y con colesterol total de 185 a 240mg/dl se obtuvieron del Cholesterol Study.(32). Este estudio involucró 162 pacientes post-bypass coronario asignados al azar a tratamiento con placebo o con colestipol o niacina.

En los siguientes 2 años de tratamiento, el número promedio de lesiones que progresaron fueron significativamente menores ( $p < 0.03$ ) en el grupo de tratamiento. El número de individuos con formación de un nuevo ateroma en las arterias coronarias nativas ( $p < 0.03$ ) y cambios en los injertos del bypass ( $p < 0.04$ ) también fue significativamente menor. La regresión de aterosclerosis se reportó ocurre en 16.2% de los pacientes tratados con drogas ( $p < 0.002$ ). El manejo de lipoproteínas fue agresivo y el resultado del tratamiento con drogas resultó en un promedio de 43% en LDL-C, 22% reducción en triglicéridos, y 37% de incremento en HDL-C.

El papel de la modificación de los lípidos en pacientes posterior a la cirugía de bypass de arterias coronarias (CABS) ha sido incierto. Es comúnmente aceptado que un paciente con un diagnóstico establecido de hiperlipidemia requiere claramente terapia agresiva para lípidos. Sin embargo, el

riesgo beneficio de alterar farmacológicamente los lípidos en la hiperlipidemia no clásica (> de la percentila 95) ha sido debatido.(33). Los beneficios indicados por CLAS de la reducción farmacológica de los lípidos en todos los niveles de colesterol sanguíneo. Además un análisis retrospectivo de 82 pacientes de CABS con seguimiento de 10 años indicaron que en aquellos pacientes que no desarrollaron progresión o enfermedad nueva, los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos fueron significativamente menores ( $p < 0.01$ ) que en aquellos pacientes que no demostraron progresión de la enfermedad. (34). Además, los niveles de HDL-C y LDL-C apoproteínas B distinguieron el grupo que revelo progresión del grupo que no lo presentó.

La investigación CLAS II fue una extensión de 2 años de la CLAS I y reveló resultados similares.(35). La no progresión de la enfermedad coronaria se vio en un tercio de los arteriogramas significativamente mayor ( $< 0.0001$ ) en el grupo de tratamiento(52%) comparado con el grupo placebo (15%), así como regresión, 18% contra 6%, respectivamente. Aparecieron nuevas lesiones nuevas ( $p < 0.001$ ) en grupo de tratamiento en arterias nativas, 14% contra 40% y en los bypass( $p < 0.006$ ), 16% contra 38%. No hubo diferencia en los eventos clínicos cardiovasculares entre el grupo de tratamiento y el placebo. Se reportó un caso de edema macular quístico que revirtió con la suspensión de la terapia con niacina.

El estudio de regresión más reciente es de la Universidad de California, en San Francisco, The Familial Hyperlipidemia Study. (SCOR).(39). Setenta y dos pacientes con hiperlipidemia familiar heterocigota fueron asignados al azar a un grupo control ( $n=32$ ) o grupo de tratamiento ( $n=40$ ). El grupo control fue tratado con colestipol y el grupo de tratamiento recibió colestipol, niacina y lovastatina. Las arteriografías coronarias cuantitativas fueron efectuadas y evaluadas de una manera similar al estudio TRIALS. Este estudio es el único en el que se incluyen tanto hombres como mujeres, y los pacientes no sufrían previamente de enfermedad coronaria obvia.

Los sujetos tenían aproximadamente 42a, con los siguientes valores promedio: colesterol total=370mg/dl, triglicéridos= 120mg/dl, LDL=280mg/dl, HDL=49mg/dl. En estos individuos asintomáticos pero hipertriglicéridémicos, el promedio de estenosis en las arterias coronarias fue de 52%. Una lección clínicamente importante es que solo 15% tenían menos del 10% de obstrucción en el primer arteriograma y dio información arteriográfica clínicamente importante en hombres y mujeres jóvenes hipercolesterolémicos asintomáticos.

Una fuerte tendencia hacia la regresión ( $p=0.06$ ) y alejándose de la progresión en el grupo de tratamiento comparado con el grupo placebo. Los cambios en el porcentaje del área de estenosis se correlacionó mejor con los niveles de LDL, que con los cambios de base, lo cual sugiere que los niveles absolutos de LDL, pueden ser un mejor objetivo que el porcentaje de cambio del basal. Hombres y mujeres tuvieron cambios similares en LDL y HDL pero las mujeres tuvieron reducciones levemente mayores en triglicéridos que los hombres(25% contra 11%,  $p=0.10$ ). Dentro de los grupos por sexo, el cambio en el porcentaje del área de estenosis fue significativa en mujeres ( $p=0.05$ ) pero no en hombres.

Estos estudios arteriográficos emplearon un tratamiento farmacológico estricto por aproximadamente 2 años. Un abordaje de tratamiento más flexible durante 4 años se estudio en el Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP), se empleo una dieta baja en grasas, suspensión de tabaquismo, ejercicio, y manejo de múltiples drogas para manejo de lipoproteínas.(40), 300 hombres y mujeres con enfermedad de arterias coronarias documentada por arteriografía coronaria cuantitativa fueron asignados a cuidados usuales o a intervención especial. El grupo de cuidados usuales fueron regresados a su personal médico para los cuidados usuales. El de intervención especial se vio

aproximadamente cada 2 meses por 4 años y sometido a dieta, pérdida de peso, suspensión de tabaquismo, ejercicio, manejo farmacológico para optimizar los factores de riesgo coronario conocidos. El cambio en los valores de lipoproteínas fueron los siguientes:

	Cuidados Usuales.	Intervención Especial %
Triglicéridos	-1	-20
Colesterol total	-1	-16
LDL.C	-4	-23
HDL.C	5	> 12.

La arteriografía coronaria cuantitativa indicó que la progresión ocurrió en 49.6% en cuidados usuales versus 50.4% en el grupo de intervención especial mientras regresión se reportó en 10% del grupo de cuidados especiales contra 21% del grupo de intervención especial.

#### Tópicos Actuales de Importancia Clínica.

Los avances recientes en Lipidología ayudan a clarificar la pérdida de precisión en la predicción del riesgo individual basándose en las clásicas mediciones de triglicéridos y colesterol sanguíneo. Actualmente, muchos de estos exámenes están disponibles solamente en laboratorios de investigación de lípidos, pero en el futuro estarán disponibles para los Clínicos.



### Fenotipo B LDL.

La hipertrigliceridemia como un factor de riesgo para CAD ha sido objeto de debate en el Consenso de los Institutos Nacionales de Salud.(42). El patrón denso de la subclase LDL (LDL fenotipo B) se encuentra asociado con elevaciones de triglicéridos mínimas a moderadas, el cual es un rasgo genético determinado por un gene dominante principal (el locus alp).(44). Este rasgo se ha ligado al locus en el cromosóma 19 o cerca del gene receptor de LDL.(46).

La expresión completa de este rasgo ocurre posterior a la pubertad en hombres y después de la menopausia en mujeres. Basados en el equilibrio de Hardy-Weinberg, 35% de las personas son heterocigotas para alp y otro 5% son homocigotas. La subespecie densa de LDL es un marcador para un rasgo genético común que afecta el metabolismo de los lípidos e incrementa el riesgo de CAD.

El fenotipo B de LDL se asocia con tendencia hacia niveles elevados de triglicéridos, VLDL, y IDL, y reduce los niveles de HDL, sin embargo, el fenotipo B de LDL persiste, aún cuando los niveles de triglicéridos, VLDL, y HDL sean normales.

Los individuos clasificados como fenotipo B parecen tener aumento en la respuesta al ácido nicotínico comparado con individuos del fenotipo A. Este rasgo común puede contar para una porción del riesgo de enfermedad cardíaca asociado con elevaciones de triglicéridos y reducción de HDL en la población general.

El Boston Area Health Study fue un estudio de casos control que dio alguna luz sobre la controversia de los triglicéridos.(7).En este estudio, 366 individuos con un infarto al miocardio recientemente diagnosticado se compararon con 423 sujetos seleccionados al azar y controlados para sexo, edad, lugar de residencia.

Hubo significativamente más ( $p < 0.01$ ) patrones B de LDL en los individuos masculinos infartados (54%) comparado con el grupo control(31%). Mientras 29% de las mujeres con IAM tuvieron fenotipo B en LDL comparado con el grupo control que reportó solo un 4%. El fenotipo B de LDL implica tres veces más riesgo coronario para CAD a pesar de no haber diferencias en LDL-C. Una clave clínica para la presencia de fenotipo B puede obtenerse de exámenes rutinarios de triglicéridos y lipoproteínas. Los triglicéridos y las lipoproteínas de densidad intermedia fueron significativos en predecir fenotipo B de LDL ( $p < 0.05$ ), y HDL-C fue inversamente significativo ( $p < 0.05$ ) en predecir fenotipo B de LDL.

La aterogenicidad de pequeñas partículas de LDL puede relacionarse a la captación aumentada dentro de la pared arterial. (48). En modelos animales, una reducción del 16% en el diámetro de LDL se relaciona con un incremento del 40% de la captación dentro de la pared arterial. Una vez dentro de la pared arterial, la oxidación de la partícula de LDL, el reclutamiento de macrófagos, y la generación de células espumosas ocurre.(49)

#### Hiperapobetalipoproteinemia.

Desafortunadamente, pocos estudios clínicos grandes que relacionen triglicéridos y CHD reportan valores de apoproteína B. Esto es importante ya que aproximadamente 50% de CAD no se explican por los factores de riesgo convencionales, incluyendo colesterol plasmático elevado, y debido a la alta incidencia de hiperapobetalipoproteinemia (81%) en la población postinfartada que exhibe LDL-C relativamente normal, los triglicéridos plasmáticos elevados ( $> 200\text{mg/dl}$ ; promedio  $350\text{mg/dl}$ ) y apoB LDL elevada ( $> 120\text{mg/dl}$ ).(50). 70% de pacientes postinfartados normotriglicéridémicos ( $< 200\text{mg/dl}$ , promedio  $143\text{mg/dl}$ ) se ha reportado tienen elevaciones anormales de apoB LDL.(51). Individuos con esta condición tienen exceso de partículas LDL que son similares a

aquellas notadas en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada y pacientes que muestran más progresión de CAD en arteriografía. Esta condición parece deberse a síntesis aumentada de apoproteínas B-100 y transmisión de un rasgo dominante. La incorporación de ácidos grasos en lípidos parece estar disminuida y procesos postprandiales incrementa los ácidos grasos libres. La HDL y la apoA I están reducidas en el estado postprandial, reportándose una disminución aguda del C-HDL-2. Entonces en esta condición relativamente común, varias anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas que no se reflejan en la medición de LDL-C, puede contribuir a CAD.

#### Lp(a).

Estudios cruzados y *in vitro* indican que esta es un poderoso factor de riesgo que puede ser más importante que LDL-C y HDLC. Lp(a) es un factor de riesgo independiente para infarto al miocardio en hombres jóvenes y se asocia independientemente con enfermedad coronaria definida radiográficamente.(54). Mientras no este bien definido, se ha sugerido una distribución genética diferencial por el reporte de que los niveles de Lp(a) son significativamente más altos ( $p=0.007$ ) en pacientes negros postinfartados (31.7mg/dl) comparado con pacientes blancos (20-4mg/dl).(56). Además, correlaciones opuestas se observaron con HDL-C en negros. Lp(a) correlacionó positivamente ( $r=0.31$ ) y en blancos negativamente. Diferencias similares se sugieren del Bogalusa Heart Study en el cual los niveles de Lp(a) fueron 1.7 veces más altos ( $p>0.0001$ ) en negros que en blancos y las mujeres ligeramente más altas que los hombres ( $p>0.05$ ).(57). Lp(a) se ha detectado consistentemente en 30 pacientes hipertriglicéridémicos, pero no en pacientes hipercolesterolémicos que estaban normotriglicéridémicos. Esto sugiere una interacción en niveles de triglicéridos en ayuno y Lp(a).

La incidencia de eventos clínicos puede asociarse con la concentración de Lp(a). En FATS, los eventos cardiovasculares fueron pocos en el grupo con menos Lp(a).(37). El efecto de los medicamentos que disminuyen los lípidos en Lp(a) no ha sido investigado de una manera sistémica.

#### Polimorfismo Apo E.

Uno de los genes que afectan comúnmente los niveles de LDL es el gen para apoE, el cual tiene tres principales isoformas, E2,E3, y E4.(63).El alelo más común, E3, tiene una frecuencia aproximada 0-78, mientras E4 tiene una frecuencia de 0.15, y E2 una frecuencia de 0.07.(64).Varios estudios han establecido que el alelo A4 esta asociado con niveles altos de C\_LDL y el alelo E2 con niveles bajos. Se ha encontrado que el grado catabólico de LDL es mayor en individuos con el genotipo E2 que en aquellos con apo E3.(66).Inversamente, el grado catabólico de LDL esta reducido en individuos con el genotipo apoE4, y esto puede relacionarse al aclaramiento aumentado de apoE4 y la supresión de los receptores de LDL. Esta enfermedad, la hiperlipoproteinemia tipo III, es un ejemplo de la interacción de el estado homocigoto apoE2 con otros factores ambientales o genéticos llevando a la acumulación de triglicéridos ricos en remanentes de lipoprotefnas y aterosclerosis.(71).

#### Defecto Familiar apoB-100 (FDB).

FDB resulta de una sola mutación genética en el gen apoB y resulta en aproximadamente 32% de la actividad del receptor de la LDL apoB-100 normal.(72).Aproximadamente 1 en 500 individuos puede estar afectado y 3% de la población hipercolesterolémica puede sufrir de FDB.(73). El promedio de la concentración plasmática de colesterol se reporta entre 269mg/dl a 369mg/dl.(74).

Esta asociación de CAD con esta condición recientemente descrita no está bien establecida, aunque una asociación de riesgo se anticipa con colesterol plasmático similar.

#### Modificación de LDL.

La oxidación de la apoproteína B resulta en una partícula de LDL que es tomada rápidamente por macrófagos tisulares resultando en la formación de una célula espumosa aterogénica.

La incubación de LDL con células endoteliales cultivadas también resulta en una LDL modificada (m-LDL) que es captada por macrófagos 3 a 10 veces más rápidamente que LDL nativa resultando en la formación de células espumosas.(76). Un receptor de alta afinidad, alternativo, no apoB, para LDL existe en las células endoteliales arteriales y macrófagos que avidamente toman m-LDL y receptores macrófagos específicos que reconocen LDL oxidado pero no se ha descrito LDL acetilado. Esta m-LDL sufre muchos cambios estructurales muchos de los cuales dependen de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en LDL, los cuales pueden inhibirse con vitamina E.(80). En el plasma, los aldehídos son generados por peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, los cuales son parte de los fosfolípidos LDL. Estos aldehídos pueden alterar los residuos lisina de apoproteína B y resultar en m-LDL.

Los efectos patológicos humanos de m-LDL se piensa ocurren en la pared arterial ya que la adición de plasma a sistemas *in vitro* resulta en una inhibición de la oxidación inducida por células es parte debido a los antioxidantes circulantes naturales. Una vez que LDL conteniendo peróxidos de ácidos grasos, sigue una propagación que amplifica el número de radicales libres y lleva a una fragmentación extensa de las cadenas de ácidos grasos.(84).HDL y las apoproteínas asociadas, AI y AII pueden jugar un papel protector en inhibir la oxidación de apoproteína B en la partícula de LDL. La apoproteína A-I, A\_II/A\_II, y la HDL por sí misma tienen un efecto protector en la oxidación catalizada por cobre de LDL humano.

### **Lipemia Postprandial.**

El metabolismo de lipoproteínas durante las horas posteriores a una comida típica americana es completamente dinámico y con excepción del colesterol total plasmático, los valores de lipoproteínas pueden ser dramáticamente alterados. Una relación entre la lipemia postprandial y la enfermedad coronaria fue reportada por Harlan en 1964 pero la relación precisa entre cambios en la lipemia postprandial y la aterosclerosis permanecen elusivos y están bajo investigación activa.(86). Una unión fisiopatológica es completamente razonable, y los desordenes de lipoproteínas asociados con una incidencia más alta de CAD han demostrado tener anomalías en la lipemia postprandial. (89).

### **Genética y el Futuro.**

Durante los 90s, la manipulación agresiva de las lipoproteínas plasmáticas por intervención agresiva con dieta y fármacos dará a los médicos una potente herramienta para manipular la aterosclerosis metabólicamente.(90).

Combinando terapias involucradas con la acción de las plaquetas, prostaglandinas, tromboxinas, factores de crecimiento e inmunología dará terapias extremadamente potentes.(91). Sin embargo, el defecto subyacente en pacientes con CAD frecuentemente se asocia con anomalías genéticas definidas. La elucidación de estas condiciones; el desarrollo de herramientas clínicas disponibles y, eventualmente, el tratamiento de genes proveerá a los médicos en un futuro no distante la posibilidad de erradicar la aterosclerosis de nuestra sociedad.

La concentración plasmática de lipoproteínas, la distribución de las subclases de lipoproteínas, y apoproteínas son predictores poderosos de riesgo CAD. Sin embargo, todos los clínicos tienen un grupo de pacientes que exhiben muchos factores de riesgo para CAD y viven hasta la novena

década, y otros pacientes que llevan estilos de vida ejemplares y sucumben a CAD prematura. Esta variación en la experiencia clínica y en la variación individual en respuesta a estudios clínicos se ha pensado se debe en gran parte a variaciones genéticas. Hasta muy recientemente era técnicamente imposible obtener suficiente material genético para investigar esta materia a nivel de DNA. Cinco avances tecnológicos han permitido el entendimiento de los aspectos genéticos de CAD.(92). Las endonucleasas de restricción son enzimas que permiten disponer de segmentos específicos de DNA para estudiar su clivaje fuera del genoma humano. El clonaje molecular permite la restricción de fragmentos para ser insertados dentro de DNA extraño y replicarlo muchas veces en organismos tales como *Escherichia Coli*. La construcción de bibliotecas de DNA provee de fragmentos de DNA clonados que representan todas las fuentes de secuencias de DNA. La habilidad para seleccionar la clona con la secuencia de interés de DNA ha sido refinado, y finalmente, la secuencia de DNA ha permitido determinar la secuencia de DNA extraño de interés. Estos avances tecnológicos han suministrado la oportunidad de investigar la etiología de la aterosclerosis a nivel del DNA. Esto tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas tremendas. El genoma humano es complejo y se estima tiene al menos 10-6 genes. Entonces, seleccionar un gen específico que contribuya a la aparición de CAD es un esfuerzo agobiante. Un abordaje ha sido descrito como el "abordaje del gen candidato" (94). Este abordaje involucra genes seleccionados en los cuales la variación alélica puede producir anomalías de las lipoproteínas que pueden contribuir a CAD. Los genes que codifican apoproteínas, enzimas, receptores, proteínas de las paredes de los vasos, factores de crecimiento, y factores de coagulación son candidatos obvios. Como CAD parece ser una enfermedad poligénica, condiciones ambientales y genéticas múltiples contribuyen probablemente a el potencial aterogénico acumulativo.

Las causas genéticas para variación en las lipoproteínas plasmáticas son comunes. Los estudios indican que aproximadamente un 50% de variación interindividual de LDL-C y HDL-C pueden atribuirse a factores genéticos.(96). Se han reportado 19 variaciones genéticas raras afectan el transporte de lípidos en humanos han sido identificadas y a lo menos 15 polimorfismos genéticos comunes se asocian con fenotipos plasmáticos de lípidos. La organización cromosomal de estos genes ha sido organizada dentro de "mapas de obesidad" que eventualmente nos permitirán precisar la localización en el DNA de las anomalías de lipoproteínas y la aterosclerosis.(97). Los marcadores de DNA pueden ser usados para predecir más exactamente la susceptibilidad genética para aterosclerosis y proveer al clínico con información invaluable respecto a cuales pacientes requieren manipulación agresiva de parámetros fisiológicos y de medio ambiente para prevenir o curar CAD.(98).



**B). DETERMINACION DE RIESGO Y PRONOSTICO DE PACIENTES CON DIABETES Y ENFERMEDAD CARDIACA.**

La asociación de enfermedad cardíaca y diabetes fue reconocida hace más de 100 años. Vergely(1) en 1883 recomendó examen de orina para glucosa en todos los pacientes con angina. La mejoría en el manejo de cetoacidosis, infecciones y falla renal ha resultado en un incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, como se indica por la Clínica Joslin (2) y por el estudio Framingham (3,4). Aunque relativamente inusual comparado con otros factores de riesgo cardiovascular, la diabetes tiene un tremendo impacto en la mortalidad por enfermedad arterial coronaria (CAD). Para una prevalencia de solamente 2.8%, el riesgo atribuible a la población no diabética (PAR) es 5.1% comparado con hipertensión, cuya prevalencia total es de 29.7%, con un riesgo atribuible a la población de 32.9%. (6). En otras palabras, la mortalidad debida a CAD en diabetes se relaciona expresamente con la prevalencia de diabetes en la población, mientras la hipertensión, aunque más prevalente, tiene menos impacto en la mortalidad por CAD. Se muestran los datos de prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus por grupos de edad de 1993 ( tabla 2) y la mortalidad por diabetes mellitus de 1985 a 1990 (tabla 1). Entonces, cualquier pequeño cambio en la prevalencia de diabetes tendrá un profundo efecto en la mortalidad por CAD. Las principales expresiones clínicas de diabetes relacionada con enfermedad cardíaca incluyen: 1) CAD, 2) cardiomiopatía incluyendo disfunción ventricular izquierda diastólica y sistólica, y 3) disfunción del sistema nervioso autónomo. Además hay un deterioro importante de las funciones hemostáticas y metabolismo de los lípidos en diabetes que contribuye al desarrollo crónico de aterosclerosis y manifestaciones más agudas de enfermedad cardiovascular, tales como ruptura de la placa aterosclerótica o trombosis sobrepuesta, o ambas.

## 1. ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS.

Varios estudios han demcstrado que la incidencia de

CAD esta aumentada en diabéticos comparados con la población general.(13).

## INDICES DE ENFERMEDAD CARDIACA USA

FACTOR DE RIESGO	PREVALENCIA %	RIESGO RELATIVO	RIESGO ATRIBUIDO A LA POBLACION (NO ADITIVO)	MUERTES PREVENIBLES ESTIMADAS (NO ADITIVO)
TABAQUISMO	25.5	1.7	15.6	92,525
HIPERTENSIO N (> DE 159mmHg) (140- 159 mmHg)	17.7 12.0	2.9 1.7	25.2 7.7	149,464 45,670
DIABETES	2.8	2.9	5.1	30,249
COLESTEROL (> 240mg/dl) (200-239 mg/dl)	24.9 31.1	3.0 1.7	33.2 17.9	196,913 106,167
HDL (< 35 mg/dl)	11.2	2.4	13.6	80,663
INACTIVIDAD	58.8	1.9	34.6	205,216
SOBRE PESO IMC > 130 IMC 110-129	26.6 21.4	2.0 1.5	21.0 17.1	124,553 101,422

Los estudios de autopsia revelan que la ocurrencia está más aumentada de lo que las indicaciones clínicas lo sugieren.(23).La incidencia de CAD aumenta con la duración de la diabetes, aunque algunos estudios no muestran una correlación entre duración de la enfermedad y riesgo de CAD.(24).

Además, también se ha observado que los diabéticos tratados con insulina tienen el más alto riesgo de desarrollar CAD, mientras aquellos controlados con dieta tienen el menor.(24). Los estudios angiográficos y de autopsia, los cuales permiten la visualización directa del sistema arterial, han demostrado que, comparado con no diabéticos, los diabéticos tienen mayor involucro de las arterias coronarias, incluyendo mayor número de vasos involucrados, enfermedad de vasos más distales y mayor grado de estenosis.(25). Si los diabéticos tienen una mayor incidencia de enfermedad difusa, lo cual los hace menos sujetos para corrección quirúrgica, permanece en debate.

La incidencia de IAM está aumentada en pacientes diabéticos. Además, los diabéticos frecuentemente tienen infartos más extensos y complicados. Otro hecho, notado por los clínicos, es la ocurrencia frecuente de IAM silente en diabéticos.(39). Esto, se ha atribuido contradictoriamente a la incidencia aumentada de neuropatía aumentada en tales pacientes.(40).

## 2. CARDIOMIOPATIA.

Durante los 70s, varios reportes documentaron la presencia de "enfermedad de pequeños vasos" intramiocárdica en ausencia de CAD de vasos epicárdicos principales.(43). El examen histopatológico del corazón en estos estudios demostraron cantidades aumentadas de tejido conectivo en el miocardio. Uno de los estudios más tempranos en reportar la estructura de las arterias pequeñas intramurales se efectuó por Blumenthal et al (44) en 1960, identificando lesiones proliferativas en los vasos de tamaño medio en el corazón de diabéticos. Observaciones similares fueron hechas más tarde por Hamby,(41) quien examinó 73 pacientes con cardiomiopatía idiopática y encontraron una gran incidencia de diabetes en estos pacientes. Se demostró que los vasos grandes estaban libres de aterosclerosis, mientras cambios proliferativos se encontraron en los vasos

pequeños en el miocardio. Los microaneurismas capilares también han sido demostrado en corazones de pacientes diabéticos.(46). Estos datos puntualizan la presencia de enfermedad microvascular en el diabético. Frecuentemente se ve la disfunción miocárdica con cardiomiopatía, en ausencia de enfermedad cardíaca hipertensiva, valvular o isquémica. Previo al desarrollo de disfunción sistólica estos pacientes tienen deterioro subclínico de la función diastólica.(48). Esta anomalía no se ha relacionado a la duración de la diabetes o presencia de complicaciones microvasculares, nefropatía, o neuropatía.(52).

Además, muchos de estos pacientes pueden tener angina con arterias coronarias normales.(49). La patogénesis de la función ventricular deteriorada (LV) en ausencia de CAD significativa es incierta. Los estudios patológicos han demostrado enfermedad de pequeños vasos en algunos pero no en todos los pacientes. Las implicaciones clínicas de esta microangiopatía se ilustran por los hallazgos de un estudio de seguimiento de 18 años de 5,192 individuos diabéticos en el Estudio de Framingham,(54) en el cual la falla cardíaca congestiva (CHF) se desarrolló en 97 hombres y 86 mujeres. Comparando la incidencia de CHF en diabéticos y no diabéticos, en los hombres se encontró un aumento de 2.4 veces y en mujeres de 5.1 en la incidencia de CHF.

Análisis multivariados mostraron que la diabetes se asocia independientemente con una incidencia alta de CHF. Un número de estudios invasivos y no invasivos han demostrado la presencia de disfunción miocárdica en ausencia de CAD significativa.

### 3. ANORMALIDADES HEMOSTÁTICAS.

Los cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico sugieren la existencia de un "estado hipercoagulable" en diabéticos incluyendo niveles elevados de fibrinógeno, factor VIII, y niveles

reducidos de inhibidores de la coagulación, tales como At-III. Los cambios reológicos en diabéticos contribuyen a aumentar la tendencia para trombosis incluyen incremento de la viscosidad sanguínea, hematocrito aumentado(64), y agregación eritrocitaria aumentada(65). Este estado hipercoagulable en diabéticos es importante en la patogénesis de la angina inestable involucrando la formación de trombos en una placa aterosclerótica rota (66). Las anomalías hemostáticas en diabéticos pueden favorecer la progresión más rápida de la formación del trombo, resultando en una oclusión completa de la arteria.

#### 4. ANORMALIDADES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS.

En la Diabetes Tipo II hay una sobreproducción de VLDL, aclaramiento disminuido de LDL, y producción disminuida de HDL. La obesidad, la cual se presenta frecuentemente en diabéticos tipo II, modula estas anomalías de los lípidos. Los diabéticos tipo I raramente son obesos. Además, el metabolismo de sus lipoproteínas está influenciado por el hecho de que son insulino deficientes. La elevación de VLDL en estos pacientes se correlaciona bien con el grado de control diabético. Elevaciones extremas de VLDL se ven comúnmente en cetoacidosis diabética. Tanto los niveles de LDL como de VLDL disminuyen con la mejoría del control glucémico. Los niveles aumentados de LDL y VLDL se observan típicamente en pacientes pobremente controlados. La deficiencia de insulina se asocia con HDL disminuida, y la administración de insulina incrementa los niveles de HDL.

El Estudio Framingham claramente muestra los profundos efectos de las anomalías de lipoproteínas en la incidencia de CHD(85) en diabéticos comparado con no diabéticos(85). Las mujeres diabéticas pero no los hombres tienen niveles séricos de colesterol altos comparado con no

diabéticos. Aún en hombres en quién se desarrollo CAD, el colesterol total fue más bajo que en hombres no diabéticos. Entonces a cualquier valor aterogénico de colesterol, el riesgo se relaciona inversamente con el colesterol HDL. Los coeficientes de regresión de multivarianza, estandarizados para unidades diferentes de medición y rangos de valores, sugieren que la influencia protectora de HDL es el doble que la influencia aterogénica del colesterol LDL en la población general. En mujeres, la triada de obesidad, C-HDL bajo, y diabetes acarrea un riesgo especialmente alto para CAD. Entre pacientes tipo I, se ha sugerido que el exceso de enfermedad cardiovascular y anomalías de las lipoproteínas son clínicamente significativas solo después del inicio de la proteinuria y función renal disminuida.

## 5. INFARTO MIOCARDICO Y DIABETES.

El Infarto Miocárdico es la causa de muerte en más de 20% de los pacientes diabéticos.(101). El estudio Framingham mostró que diabéticos que sobreviven a un IAM tienen un pronóstico más pobre que pacientes no diabéticos. Una explicación para esta observación es que los diabéticos experimentan un alto grado de disfunción VI a pesar de infartos similares en tamaño y localización. Estudios en la Clínica Joslin durante los 60s revelaron mortalidad tres veces más alta durante los primeros dos meses postinfarto así como a 5 años de seguimiento, comparado con población no diabética.

Pronóstico de Diabéticos con CAD. El impacto de la hiperglucemia asintomática como factor de riesgo cardiovascular se ha discutido en el Paris Prospective Study(89), el Tecumseh Study(90), y The Chicago Heart Association Detection Project(91). Estos estudios sugieren fuertemente que la hiperglucemia asintomática es un factor de riesgo independiente para mortalidad por CAD.

The Pittsburgh IDDM Mortality Study(88), demostró una correlación entre mortalidad cardiovascular y duración de la diabetes, lo cual aumento substancialmente la mortalidad y morbilidad cardiovascular en aquellos pacientes con diabetes de más de 20 años de duración.

#### 6. PRUEBAS DE ESFUERZO PARA DETERMINACIÓN DE RIESGO EN DIABÉTICOS.

Las pruebas no invasivas para determinación de riesgo involucra el uso de pruebas de esfuerzo, ecocardiograma de stress, prueba de talio, en combinación con ciertas variables clínicas. En la prueba de esfuerzo con Talio el único parámetro que identificó pacientes asintomáticos que posteriormente tuvieron un evento coronario fue la duración del ejercicio. A más corta duración del ejercicio, mayor el riesgo de complicaciones. Sin embargo, el grado de riesgo de un evento coronario aumento 36 veces con una prueba de talio positiva y más de 7 veces con cambios en el segmento ST en la prueba de esfuerzo. La exactitud predictiva de un EKG positivo fue 30%, mientras el valor predictivo negativo fue 88%.

#### C). HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA.

De acuerdo a los datos del Centro Nacional para Estadísticas de la Salud (NCHS) en 1987 hubo 31, 338 muertes, codificando como causa subyacente enfermedad hipertensiva (HD), 24.7 % de las cuales fueron en negros. Los datos en la causa subyacente de la enfermedad subestiman el impacto de la hipertensión. El porcentaje de muertes fue más alto en hombres que en mujeres y en negros que en blancos. Las muertes por HD y por enfermedad cardíaca hipertensiva (ECH) variaron considerablemente entre las divisiones geográficas de los Estados Unidos para cada grupo por sexo

y edad en lo cual influyó las variaciones de prevalencia de hipertensión, tratamiento, control y posiblemente otros factores incluyendo la certificación de la muerte para secuelas de hipertensión. Comparaciones de datos de NCHS de 1960 a 1962, 1971 a 1974, y 1976 a 1980 revelaron disminuciones en el promedio de presión sanguínea sistólica (SBP), la proporción con SBP arriba de 139mmHg, y aumentos en la proporción de hipertensos quienes fueron tratados y controlados entre todos los grupos de razas y sexos. Sin embargo, entre hombres, solo 20% de negros y 25% de blancos con hipertensión tenían su presión sanguínea controlada a menos de 160/95 mmHg de 1976 a 1980.(47).

Datos mostrados en El Estudio de Seguimiento Epidemiológico (NHEFS) sugieren que para la mayoría de los subgrupos por edad-sexo-raza, la frecuencia de medicación usada para hipertensión incrementó más entre 1976 a 1980 y 1982 a 1984.(51). Los cambios fueron mas evidentes para hombres.

#### Altas Hospitalarias.

En 1987 hubo 201,000 altas hospitalarias con diagnóstico primario de hipertensión arterial, solo 24 000 se codificaron como hipertensión maligna, 5000 como hipertensión secundaria. Sin embargo hipertensión esencial se mencionó en más de 3 millones de Diagnósticos. Además la hipertensión debe jugar un papel en cerca de 1.8 millones de altas con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca, aún cuando la hipertensión no se haya mencionado.

Los datos de prevalencia de ECH son más limitados, de acuerdo a The National Health Examination Survey (52) entre hombres, fue de 33.1% en negros y 11.7% en blancos entre 55 a 64a. Entre mujeres con la misma edad, fue de 46.4% en negras y 19.5% en blancas.



Los niveles elevados de presión sanguínea diastólica se relacionaron a un incremento del riesgo de incidentes CVD (CHD fatal y no fatal) tanto en morbilidad como en mortalidad.(1), se observó aumento de riesgo aún en aquellos pacientes con niveles de presión limítrofes.(4).La presión sanguínea elevada diastólica y sistólica parece asociarse con riesgo aumentado, independientemente y en combinación. Estudios Clínicos Prospectivos, (6) han demostrado que la reducción de la hipertensión resulta en disminución de riesgo para CVD en el grupo de cuidados habituales versus placebo. Datos en The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) han demostrado que el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada resulto en una reducción significativa de riesgo para CVD en adultos ancianos.(7). Este riesgo aumentado para presión sistólica elevada incluye tanto enfermedad cardiovascular en donde hipertensión es el factor de riesgo primario, como también riesgo aumentado de enfermedad cardíaca coronaria (CHD).Entonces la hipertensión es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular y la reducción de los niveles de presión resulta en una disminución significativa tanto en enfermedad cardiovascular como cerebrovascular.

Los niveles de presión sanguínea incrementan con la edad en la población de Estados Unidos (EU).La prevalencia de hipertensión (BP > 160/95 o en tratamiento) incrementa con la edad, con rangos más altos observados en adultos negros que en blancos.(38).Además, estos estudios han notado que los niveles de presión sanguínea son más altos en hombres que en mujeres.Estas diferencias observadas se han relacionado a diferencias en la morbi-mortalidad de enfermedad cerebrovascular.

La tendencia observada en la hipertensión como factor de riesgo coronario ha sido la disminución desde los 70s hasta los 80s.La presión sanguínea diastólica disminuyó 2.6mmHg en hombres y

1.5mmHg en mujeres de 1973 a 1987. Hallazgos similares se observaron para niveles de presión sanguínea. Otros estudios han notado que esta declinación en los niveles de presión sanguínea han ocurrido en hombres, mujeres, diferentes grupos étnicos, y en edades medias y ancianos.(54).

En el Veterans Administration Cooperative Studies on Antihypertensive Agents (VACS), el control de la hipertensión moderada a severa demostró la disminución del riesgo de falla cardíaca, EVC y mortalidad total.(44). No fue establecido si es de utilidad el tratamiento de la hipertensión diastólica leve. Un estudio más reciente que incluyó población anciana mostró una disminución significativa en IAM fatal en individuos recibiendo tratamiento para hipertensión diastólica de 90 a 119 mmHg.(45). Además combinando los resultados de nueve estudios de tratamiento dan suficiente poder estadístico que revelan que el grupo tratado tiene reducción significativa 38% en EVC fatal, y un 11% de reducción en la mortalidad total. La mortalidad por enfermedad coronaria fue 8% más baja en el grupo de tratamiento con drogas que en el grupo control pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.(49). Combinando datos de 14 estudios de tratamiento de hipertensión severa, moderada y leve demostraron que un promedio de disminución de 5 a 6 mmHg en la presión sanguínea diastólica se asoció con cerca de 35 a 40% menos EVC y 20 a 25% menos CHD.(52). En los tres primeros años de seguimiento después de iniciado el tratamiento antihipertensivo, fue evidente solamente la mitad de la reducción en la incidencia de CHD.(52). Entonces, una razón de que los estudios individuales de tratamiento antihipertensivo no hayan demostrado una disminución en CHD fue la relativa corta duración del seguimiento. Además la reducción aislada de la presión sanguínea elevada, sin control de otros factores de riesgo coronario, y los efectos adversos de algunos agentes antihipertensivos en lípidos, potasio, y niveles de glucosa pueden también limitar el beneficio potencial en prevención de CHD con control farmacológico de la presión sanguínea.

#### D). TABAQUISMO.

La percepción pública ha sido que el tabaquismo está ligado fuertemente a riesgo de cáncer más que a mortalidad por enfermedad cardiovascular (CVD). Actualmente, dada la alta prevalencia de enfermedad cardíaca en la población de EU, el fumar cigarrillos causa más morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca que por cáncer. En cada grupo por edad y sexo, los fumadores muestran incidencia más alta de CVD, por riesgo aumentado de IAM y muerte súbita.(15). El riesgo aumentado entre fumadores y IAM es aún mayor en presencia de otros factores de riesgo, tales como hiperlipidemia. El mecanismo probable para la asociación observada entre fumadores y CHD se relaciona a la trombogénesis aumentada y la capacidad disminuida de transporte de oxígeno en los fumadores de cigarrillos. Estudios longitudinales han mostrado que el riesgo de IAM disminuye después de suspender el tabaquismo y que la mejoría en el riesgo ocurre rápidamente después de suspender el tabaquismo.(16). En el MRFIT, hombres que suspendieron completamente el tabaquismo redujeron su niveles de mortalidad por CHD aproximadamente 50% sobre aquellos que no lo suspendieron.(18). Entonces se ha documentado la relación adversa entre tabaquismo y CVD.

La prevalencia de tabaquismo en los Estados Unidos varía de acuerdo a los grupos de edad, con la prevalencia más alta de tabaquismo observada en adultos de mediana edad y la más baja prevalencia de tabaquismo observada en ancianos (en parte debido a la sobrevivencia). Los grados de prevalencia de tabaquismo son significativamente más altos en Americanos Negros que en Americanos blancos.(48). Además, el tabaquismo ha demostrado estar inversamente relacionado con educación, observándose niveles más altos en pacientes con baja educación versus alta educación.(48). Los grados de tabaquismo en US son más altos en hombres que en mujeres, con

la excepción de cohortes jóvenes en las cuales se ha observado una prevalencia similar de tabaquismo entre los sexos.

La prevalencia de tabaquismo ha disminuido aproximadamente 10% desde 1970 a 1980. En los pasados 30 años, hubo un cambio en el perfil del fumador típico de grupos socioeconómicamente altos a grupos socioeconómicamente bajos en gran parte debido a la rápida declinación en el tabaquismo en los grupos socioeconómicamente altos. Además, mientras los grados de tabaquismo han disminuido entre Americanos negros, su prevalencia permanece significativamente alta entre blancos americanos.(53).

Los estudios epidemiológicos han tenido un papel más importante que los estudios de intervención en establecer que el fumar cigarrillos predispone a enfermedad coronaria, cáncer, y enfermedad arterial periférica oclusiva.(59). Varios estudios prospectivos han documentado que el porcentaje de muertes incrementa con el número de cigarrillos fumados (59), que las personas que disminuyen el tabaquismo tienen un bajo porcentaje de muertes que aquellas que continúan fumando(60), y que las marcas bajas en nicotina, o cigarrillos con filtro no disminuyen el factor de riesgo coronario de fumar.(61). Estudios de intervención de Riesgo Multifactorial tales como The Multiple Risk factor Intervention Trial (33) y The Oslo Primary Prevention Study(32) documentaron beneficio de nunca fumar y encontraron que los ex-fumadores tenían un riesgo significativamente menor de IAM y muerte coronaria que lo que tenían los sujetos que continuaban fumando. Entonces, el riesgo coronario de fumar parece ser reversible y no acumulativo.(63).

#### E). FACTORES DE COAGULACION.

Dado que los eventos de CVD probablemente representen una fase de aterosclerosis así como también una fase de trombosis/oclusión, un mecanismo fisiopatológico para la asociación entre factores hemostáticos y CVD es completamente posible. Los niveles de fibrinógeno y la actividad del factor VII se han asociado con riesgo aumentado de eventos de CHD.(23). Las alteraciones en los factores de la hemostasia pueden mediar en parte la relación entre tabaquismo y morbimortalidad cardiovascular, enfatizando la importancia de factores crónicos asociados con aterosclerosis y factores agudos asociados con riesgo de un episodio tromboembólico precipitando el evento agudo de CHD.

#### F). SEDENTARISMO.

Actividad Física y Enfermedad Cardíaca Coronaria.

La relación inversa observada entre actividad física y CHD se manifiesta a través de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular conocidos. Los estudios con cohortes han demostrado que personas físicamente más activas tienen un riesgo menor de CHD subsecuente que aquellas que no son físicamente activas. Este hallazgo ha sido observado tanto en cohortes ocupacionales como no ocupacionales.(36). Debido a la dificultad de seleccionar personas saludables en actividades ocupacionales más vigorosas y el alto grado de concordancia entre factores de estilo de vida tales como tabaquismo y dieta con poca actividad física, es difícil separar factores que potencialmente confundirían en la relación entre actividad física y CHD. A pesar de esto, debe notarse que a menos parte de la asociación directa entre ejercicio y CHD esta mediado por una baja prevalencia de tabaquismo, niveles bajos de hipertensión, y mejoría del perfil de lípidos.

### G). OBESIDAD.

Existen evidencias que documentan la presencia de una relación independiente entre obesidad y CHD. Además, la obesidad se ha asociado con perfil de riesgo más adverso para CVD. La obesidad se ha ligado a una prevalencia mayor de hipertensión, dislipidemia, y anormalidades en el estado glucémico.(28).La asociación entre obesidad e hipertensión se ha observado en numerosos estudios; aún con pérdidas modestas de peso resulta en declinación significativa en factores de riesgo.(31).La obesidad también se ha relacionado con niveles aumentados de colesterol, triglicéridos, VLDL, LDL sérico.Los niveles de colesterol HDL son más bajos en pacientes obesos que en no obesos.La obesidad ha sido asociada con prevalencia más alta de intolerancia a la glucosa, y la obesidad puede resultar en incremento del hiperinsulinismo e incremento de la resistencia periférica a insulina.Entonces, la obesidad es también un factor de riesgo independiente y un marcador para niveles elevados de riesgo para CHD.

#### Dieta y Enfermedad Coronaria.

Numerosos estudios han demostrado una relación ecológica entre ingreso dietético y prevalencia de CHD en diferentes países.(8). La población que consume un alto porcentaje de sus calorías en grasas tiene riesgo aumentado de enfermedad cardíaca. También el consumo aumentado de sodio en la dieta se ha ligado a una prevalencia aumentada de hipertensión en estudios población.(37). Mientras estas diferencias han sido observadas entre poblaciones, la relación entre dieta y enfermedad cardiovascular dentro de una población se observa menos claramente.Esto se origina en la relativa homogeneidad de los factores dietarios dentro de la población y las dificultades en la cuantificación exacta de la dieta del paciente. La asociación entre consumo de grasas dietarias y niveles de colesterol sérico se ha establecido de varias maneras. Además, datos más recientes sugieren que el Ingreso de colesterol en la dieta se asocia independientemente con eventos de

CHD.(9).Entonces, los factores dietéticos tienen un papel clave en la génesis de factores de riesgo CVD y, por lo tanto, riesgo de CVD.

La prevalencia de obesidad en adultos en U.S. aumenta en jóvenes a grupos de mediana edad. En hombres no se observaron diferencias raciales consistentes, solamente una prevalencia de obesidad más alta en hombres negros. En mujeres una prevalencia substancialmente mayor de obesidad ha sido observada en negras comparado con blancas. Hallazgos similares se han observado en otros estudios y documentan la prevalencia más alta de obesidad en adultos de U.S.(51).

El Índice de Masa Corporal incremento firmemente de 1973 a 1987 tanto en hombres (incremento de una Unidad) y mujeres (incremento 2.7 unidades). Tendencias similares en obesidad se han observado en datos nacionales (57) y en grupos de jóvenes.(8%). Entonces, esta tendencia secular de aumento de obesidad ha sido observada virtualmente en todas las edades y también en ambos sexos y diferentes grupos étnicos. De interés, esta prevalencia aumentada de obesidad es probablemente en parte la razón para el incremento observado en la prevalencia de diabetes.

#### H). FACTORES PSICOSOCIALES.

Se ha observado con el tiempo algunas tendencias en el estilo de vida. La prevalencia de actividad física ha aumentado de 1960 a 1970, con cambios menores después de esto.(59). El ingreso de grasas en la dieta y colesterol disminuyó durante los 80s.(60). Aunque es difícil determinar exactamente las tendencias a largo plazo en los factores dietéticos, cambios significativos de mercado han ocurrido en la composición de la comida, con menos grasa y sodio, y una proporción más alta de ácidos grasos poliinsaturados:saturados. Es probable que los cambios en la dieta en los U.S. ocurrieron tanto por la elección individual de alimentos más saludables, como también por

cambios en el mercado (las cuales no requieren elecciones individuales). En resumen, cambios importantes han ocurrido en factores de riesgo coronario para CVD, los cuales se relacionan con disminución de los grados de mortalidad cardiovascular.



#### **IV. MATERIAL Y METODOS.**

Durante el año de 1990 se efectuó un estudio en 1264 trabajadores de Hospital General de México de la SSA. para investigar la prevalencia de factores de riesgo coronario (Estudio PRIT- Prevalencia de Riesgo de Infarto en Trabajadores del Hospital General de México) realizándolo en 5 grupos diferentes de trabajadores: Médicos, Administrativos, Intendencia, Enfermería y Trabajo Social. Mediante una circular que se entregó en todos los Servicios del Hospital, se invitó a los trabajadores a participar en forma gratuita para investigar factores de riesgo coronario. El estudio se efectuó en el Servicio de Endocrinología contando con el apoyo de todo el Personal adscrito al mismo.

Se consideraron como criterios de inclusión hombres o mujeres que trabajen en algunas de las áreas mencionadas en el Hospital General de México. Los criterios de exclusión fueron trabajadores con condiciones o enfermedades pre-existentes que modifiquen la apreciación de algunos de los factores de riesgo como embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedades con gran catabolismo como neoplasias malignas, alteraciones hematológicas e hipertiroidismo o que estuvieran ingiriendo algún medicamento que modificara la apreciación de alguno de los factores de riesgo.

Se efectuaron los siguientes pasos:

1. Llenado de Cuestionario. Efectuado por personal médico incluyendo categoría, edad, sexo, tabaquismo, ejercicio con número de veces por semana, antecedentes personales y familiares de enfermedad aterosclerosa a cualquier nivel, además antecedentes personales

y familiares de obesidad, diabetes, hiperlipidemia. Se interrogó intencionadamente sobre ingesta de fármacos como diuréticos, beta bloqueadores, anticonceptivos orales excluyendolos del estudio por la probabilidad de modificar la determinación de lipoproteínas.

## 2. Antropometria.

Talla sin zapatos y tomando en cuenta el plano de Franckfurt.

Los pies juntos, los brazos colgando al lado del cuerpo.

Peso. Con el mínimo de ropa y sin zapatos.

Cintura. Se mide a la altura del ombligo, procurando que la cinta quede paralela al piso.

Cadera. Se mide en el lugar en que las caderas tengan su máximo perímetro, casi siempre sobre trocánteres mayores, procurando que la cinta quede paralela al piso.

Presión Arterial. Se utilizó esfigmomanómetro de mercurio, con medición en una ocasión y con reposo previo de 15 minutos.

3. Toma de Muestra de Sangre. Se efectuó en el laboratorio del Servicio. Como medidas de estandarización se les pidió a los sujetos en estudio no introducir cambios significativos en su estilo de vida antes de la determinación de los lípidos y lipoproteínas, abstinencia de alcohol 2-3 días ya que incrementa triglicéridos, registro del número diario de cigarrillos consumidos ya que incrementa el C-LDL y los triglicéridos y disminuye el C-HDL; además es recomendable no practicar ejercicio aeróbico 24 horas del análisis porque modifica C-HDL, C-LDL y los triglicéridos.

Se investigaron también probables causas clínicas de variación en la concentración de lípidos y lipoproteínas:

- Medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, anticonceptivos orales).
- Infarto Agudo del Miocardio.
- Enfermedades Infecciosas o Inflamatorias.
- Causas secundarias de dislipidemias.

Colección, manejo y conservación de las muestras.

Ayuno. El ayuno es necesario para a determinación de triglicéridos (y por ende, para la determinación calculada de C-LDL).

Se recomendó una merienda ligera el día anterior a la obtención de la muestra y ayuno de 12-14 horas. La determinación de colesterol y HDL no requiere de ayuno.

La obtención de la muestra se llevó a cabo con el paciente en reposo durante 15 a 20 minutos en posición sedente, el torniquete no se aplicó más de un minuto y se libero inmediatamente después de obtener la sangre mediante la punción venosa.

Se utilizó solamente gel, en tubos con tapa de presión, para separar los glóbulos rojos centrifugándolo a los 15 minutos para luego decantar el suero efectuando las mediciones de lípidos y lipoproteínas en muestras frescas para evitar afectar su estabilidad.

Respecto a las causas de variación analítica el personal de laboratorio esta bien entrenado y conoce el principio de los métodos y funcionamiento de los equipos empleados que es sometido a mantenimiento y evaluación cada 3 meses.

Para la determinación de glucosa se utilizó reactivos ERLIC y para a determinación de colesterol, triglicéridos y C-HDL se utilizaron reactivos MERCK. Todos se efectuaron por Método Enzimático Colorimétrico y las lecturas de adsorbancia se hizo en el espectrofotometro de Coleman.

Para conservar la estabilidad de los reactivos se mantienen refrigerados a 2 grados centígrados, efectuándose las reconstituciones diariamente.

Se efectuaron controles de calidad internos con controles normales y patológicos.

A los trabajadores que resultaron con algún factor de riesgo se les citó para su seguimiento y control.

Para el análisis estadístico se calcularon distribuciones porcentuales, valor medio, desviación estandar de los factores de riesgo de interes. Las comparaciones entre grupos de ocupación se llevaron a cabo por medio de pruebas de Chi-Cuadrada y análisis de variancia ( ANOVA) y pruebas de comparación con corrección de Bonferroni ( 124).

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo al National Center for Health Statistics (NCHS) de 2,123,323 muertes en 1987; las enfermedades del corazón contaron para 760, 353 (35.8%) y las enfermedades cerebrovasculares para 149, 835 (7.1%). Los patrones de mortalidad, prevalencia e incidencia para estas y otras enfermedades cardiovasculares se caracteriza generalmente por la fuerte asociación con edad, sexo y raza.

Más de 6 millones de Americanos tienen Enfermedad Cardíaca Coronaria y 1.2 a 1.5 millones desarrollan Infarto Agudo al Miocardio cada año.

En nuestro país por datos proporcionados por la Dirección General de Epidemiología SSA, en 1992 el Infarto Agudo al Miocardio (IAM) tuvo una tasa por 100,000 habitantes de defunciones hospitalarias de 16.1 con un total de 6776 con un promedio de 9 días de estancia hospitalaria. La mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular tuvo una tasa de 53.9 por 100 000 habitantes.

## **VI. JUSTIFICACION.**

Ante estas cifras, la detección de isquemia miocárdica y la estratificación de su riesgo potencial para un pronóstico adverso es claramente un objetivo clínico importante; sin embargo es prioritario documentar en nuestro País los factores de riesgo coronario para enfermedad Cardiovascular, describir la distribución de estos factores de riesgo por edad, sexo, etc y posteriormente en los estudios anuales que se llevaran a cabo se describirán las tendencias recientes en los factores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular en adultos mexicanos. Considerando a los trabajadores del Hospital como una población cautiva se reconocerán los factores de riesgo coronario para luego implementar medidas preventivas y el tratamiento adecuado y conveniente.

## **VII. HIPOTESIS.**

La hipótesis de afirmación que presentamos:

La evidencia y el sentido común muestra que el control exitoso de las enfermedades coronarias necesita no solamente mejor tratamiento de los ya enfermos y mejoría en la detección y cuidados para los individuos de alto riesgo, pero más importante la prevención primaria para toda la población.

## **VIII. OBJETIVOS.**

En este trabajo pretendemos:

1. Determinar los patrones de enfermedad y de los factores de riesgo en trabajadores del Hospital General de México de la SSA. como: HTA, obesidad, Diabetes Mellitus, sedentarismo, antecedentes heredo-familiares y personales de enfermedad aterosclerosa a cualquier nivel.
2. Observar los factores de riesgo dentro de una población.
3. Intervenir en estos factores de riesgo en morbimortalidad subsecuente; efectuando seguimiento en los trabajadores que resulten con factores de riesgo además brindándoles atención preventiva, curativa y/o de control.

## IX. RESULTADOS.

El total de individuos estudiados fue de 1264 pacientes, el 46.5% correspondió al sexo masculino (588 de 1264) (gráfica 15) y el 53.5% restante al sexo femenino (676 de 1264) (gráfica 16). La distribución porcentual por ocupación fue de 14.6% (185 de 1264) para administrativos, 16.1% (203 sujetos) para enfermería, 18.6% (235) para estudiantes, 20.1% (254 de 1264) para intendencia y 30.6%(387) médicos (gráfica 1).

En la siguiente tabla (tabla 1) se muestra valor medio y desviación estándar para las variables continuas:

Tabla 1. Estadísticas descriptivas para el grupo total.

Variable	Promedio	Desviación Estándar
Edad	35.7	12.2
Colesterol	192.6	45.1
Triglicéridos	166.1	90.4
HDL	43.9	5.5
Peso	60.0	9.6
Estatura	1.6	0.1
IMC	22.9	3.4

Se efectuó la siguiente tabla (tabla 2) para mostrar las estadísticas descriptivas para las variables edad, peso, estatura, e IMC además de colesterol triglicéridos y HDL, por subgrupos de ocupación:



Tabla 2. Estadísticas descriptivas por subgrupo de ocupación.

Variable	Grupo	Frecuencia	Promedio	DE	Valor menor	Valor mayor	Rango
Edad	AD	185	40.486	10.760	21.00	65.000	44.00
	EN	203	36.606	11.139	16.00	60.000	44.00
	ES	235	21.430	1.972	18.00	25.000	7.00
	IN	254	44.382	13.185	16.00	65.000	49.00
	ME	387	36.178	8.046	23.00	58.000	35.00
Colesterol	AD	185	191.151	55.108	90.00	386.000	296.00
	EN	203	190.172	43.052	102.00	356.000	254.00
	ES	235	176.396	30.682	91.00	270.000	179.00
	IN	254	199.894	44.866	91.00	364.000	273.00
	ME	387	199.827	45.796	103.00	398.000	295.00
Triglicéridos	AD	185	187.503	120.159	65.00	775.000	710.00
	EN	203	163.882	108.255	55.00	968.000	913.00
	ES	235	128.170	45.012	47.00	268.000	221.00
	IN	254	174.437	89.183	55.00	730.000	680.00
	ME	387	161.783	78.798	60.00	775.000	715.00
HDL	AD	175	42.075	5.180	31.700	60.000	28.300
	EN	190	44.310	5.842	32.800	60.000	27.200
	ES	232	47.049	5.546	35.300	76.900	41.600
	IN	165	42.306	5.616	29.600	59.000	29.400
	ME	362	43.566	4.573	32.100	62.500	30.400

Tabla 2. Estadísticas descriptivas por subgrupo de ocupación (continuación).

Variable	Grupo	Frecuencia	Promedio	DE	Valor menor	Valor Mayor	Rango
Peso	AD	185	62.848	11.464	43.000	108.000	65.000
	EN	203	56.016	8.630	34.500	92.000	57.500
	ES	235	61.182	8.810	56.000	98.000	52.000
	IN	254	57.802	7.710	34.500	87.200	52.700
	ME	387	61.545	9.952	41.500	99.500	58.000
Estatura	AD	185	1.588	0.083	1.420	1.800	0.380
	EN	203	1.566	0.055	1.420	1.750	0.330
	ES	235	1.669	0.084	1.420	1.900	0.480
	IN	254	1.591	0.077	1.410	1.890	0.480
	ME	387	1.650	0.090	1.410	1.920	0.510
IMC	AD	185	24.990	4.861	18.600	47.366	28.755
	EN	203	22.841	3.390	16.409	40.889	24.480
	ES	235	21.968	2.875	17.274	40.791	23.516
	IN	254	22.848	2.726	16.409	31.163	14.754
	ME	387	22.566	3.066	18.145	42.505	24.360

La edad promedio en el grupo observado fue de 35.8 años, y el grupo más joven fue el de los estudiantes con 21.4 años. El peso y talla promedio para la muestra estudiada fue de 60.0 y 1.62 metros respectivamente. Los valores medios del IMC para cada uno de los subgrupos fue menor a 25.0, sin embargo, se encontraron niveles máximos superiores a 40.0 en todos los grupos, a excepción del grupo de intendencia; el valor más alto de la muestra correspondió a un sujeto del grupo administrativo con un IMC de 47.3. Con respecto a los niveles de colesterol, se encontraron

determinaciones muy cercanas a 200mgs/dl en los grupos de intendencia y médico (gráfica 2), además se encontraron niveles superiores a 190 mg/dl desde los 31 años hasta los 65 en hombres, y desde los 36 años en las mujeres (gráfica 3). Los niveles correspondientes a los grupos administrativo y enfermería fueron cercanos a 190mgs/dl, en el límite superior normal. El nivel medio correspondiente al grupo de estudiantes se considera deseable (176.4mgs/dl). El grupo de ocupación con mayor porcentaje de hipercolesterolemia ( $> 200$  mg/dl) fue el de médicos con 11.8% y en mujeres fue el grupo de intendencia con 7.39% (gráfica 18 y 19) Con respecto a las determinaciones de triglicéridos, todos los grupos mostraron niveles promedio menores a 200mgs/dl. El promedio en las determinaciones de HDL fue de 42 a 47mg/dl.

Con respecto a factores de riesgo coronario se reportó que el 26.1% de los sujetos entrevistados fumaban (331 sujetos) (gráfica 5). Mostrándose la prevalencia por grupos de ocupación en hombres y mujeres (gráfica 17). Un total de 289 individuos refirieron al interrogatorio algún antecedente patológico de importancia como factor de riesgo coronario. Cincuenta y tres individuos refirieron Diabetes Mellitus, 235 obesidad, 7 alteraciones de los lípidos, 66 hipertensión arterial y 7 enfermedad isquémica (Tabla 3).

Referente a los antecedentes familiares, en 692 individuos fueron positivos: 246 mencionaron Diabetes Mellitus, 445 obesidad, 155 alteraciones de lípidos, 212 hipertensión, 63 enfermedad isquémica y 150 enfermedades cardíacas (Tabla 4) (gráfica 6)

Hay una asociación significativa entre niveles de colesterol y grupo de ocupación ( $p < 0.0001$ , ANOVA). Comparando dos grupos de ocupación a la vez, se observan diferencias estadísticas sólo entre el grupo de estudiantes y el resto de los grupos (pruebas de comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni).

Con respecto a triglicéridos, hay diferencias estadísticamente significativas entre los niveles medios de los grupos de ocupación ( $p < 0.0001$ , ANOVA). El grupo de estudiantes es diferente del resto de los grupos ( $p < 0.001$ , prueba de comparaciones múltiples); hay una diferencia estadísticamente significativa pero marginal entre el grupo de administrativos y médicos ( $p < 0.01$ , comparaciones múltiples). El resto de las comparaciones entre pares de grupos no muestra diferencias estadísticamente significativas (gráfica 7).

Los niveles de HDL son diferentes entre los cinco grupos de ocupación ( $p < 0.00001$  ANOVA). Aunque los valores medios de IMC son normales en los cinco grupos, hay diferencias estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ , ANOVA). Comparaciones entre parejas de grupos indican que el valor medio correspondiente al grupo administrativo son estadísticamente mayores que los valores medios del resto de los grupos ( $p < 0.001$ , comparaciones múltiples). Hay una diferencia marginal entre estudiantes y el grupo de intendencia ( $p < 0.01$ ).

Asociaciones de los factores de riesgo coronario.

Se encontró 2.4% (14 hombres) y 17.6% (119 mujeres) con las siguientes tres características de alto riesgo: a) Colesterol total elevado o fronterizo, b) 2 o más factores de riesgo coronario, c) C-HDL bajo.

Hay 14.6% individuos (184) en los que se encontró C-LDL limítrofe y con menos de 2 factores de riesgo.

En 14.0% individuos (174) se encontró como factores de riesgo sexo masculino y tabaquismo, en 2.2% (27) individuos, sexo masculino e hipertensión y en 0.9% (11 individuos) se detectó tabaquismo, hipertensión y sexo masculino.

En 1.6% (20 individuos) individuos se detectó Diabetes Mellitus y sexo masculino y en 0.2% (2 individuos) individuos LDL elevado, Diabetes Mellitus y sexo masculino como factores de riesgo coronario.

Hay 121 hombres mayores de 45a (20.6% del total de hombres) y 49 mujeres mayores de 45 años (7.2% del total de mujeres).

No se encontraron sujetos con antecedentes familiares de infarto y antecedentes personales de enfermedades aterosclerosas.

Hay 18 individuos (1.4%) con obesidad central más tabaquismo.

Hay 82 mujeres (12.1% de 676) que fuman y tienen C-HDL disminuido a menos de 45mg/dl y 6 hombres (1.0% de 588) que fuman con C-HDL disminuido a menos de 35mg/dl.

Considerando LDL límite y C-HDL disminuido se encontraron 140 mujeres (20.7%) y 12 hombres (2.0%). Hay 19 hombres obesos (3.2%) y 31 mujeres obesas (4.6%).

Los niveles promedio de lípidos e IMC por sexo se muestran en la siguiente tabla (tabla 3):

	Hombres	Mujeres
Colesterol *	194.8	190.8
Triglicéridos	165.9	158.9
HDL	43.8	44.1
LDL	117.5	115.1
IMC	22.9	22.9

El número de población con valores de C-HDL inferior a 35mg/dl en hombres fue de 22 personas (3.7%) y a 45mgs/dl en mujeres fue de 299 (44.2%).

Se encontraron 12 hombres (2.0%) y 233 mujeres (34.5%) con C-HDL baja y LDL-C también baja. Esto se interpreta como mal estado nutricional.

La presencia de C-HDL baja y C-LDL elevada (factor de riesgo coronario) se encontró en 66 mujeres (9.8%) y 10 hombres (1.7%).

La prevalencia de hipertrigliceridemia severa (mayor de 400mgs/dl) fue de 3.1% (21) en mujeres y 2.0% (12) hombres.

Hay 39 mujeres (5.8%) y 27 (4.6%) hombres con hipertensión arterial.

Presentaron 157 mujeres (23.2%) y 174 hombres (29.6%) con tabaquismo positivo.

Se contabilizó un total de 801 sujetos (64.3%) con factores de riesgo coronario (ya sea uno de los 4 independientes o dos o más secundarios).

Se muestran la prevalencia de tabaquismo diabetes obesidad, hiperlipidemia e hipertensión por grupos de edad y sexo ( gráfica 8,9,10,11,12,13)

## **X. DISCUSION**

Las enfermedades coronarias (EC) es una causa importante de mortalidad en ciudades industrializadas. El objetivo de la prevención primaria es disminuir la incidencia de EC reduciendo sus factores de riesgo antes de evidencia clínica de enfermedad; el médico tiene un papel fundamental en esta prevención primaria.

Dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos elaborados en los 40s, identificaron los factores asociados con una probabilidad aumentada de EC: The Framingham Heart Study y The Minnesota Businessmen Study. Posteriormente, en otras poblaciones estudiadas se confirmó una fuerte asociación entre enfermedad coronaria y niveles elevados de colesterol, hipertensión y tabaquismo. En nuestro Hospital encontramos 8 individuos con LDL alto, tabaquismo e hipertensión y 54 con LDL elevado y tabaquismo. Es de importancia señalar, la alta prevalencia de EC asociada con los principales factores de riesgo coronario.

La mortalidad por EC ha cambiado dramáticamente en 5 a 10 años y es improbable sea debida a factores genéticos, lo cual evidencia el papel potencial de modificar los factores de riesgo, tal como comportamiento dietético, para obtener reducciones en EC( se registraron 18 individuos con obesidad central y tabaquismo).

Los estudios epidemiológicos también subrayan la interrelación significativa y los efectos sumativos entre los tres factores de riesgo principales. El tabaquismo se asocia significativamente con niveles bajos de HDL (82 mujeres y 6 hombres). La hipertensión tiene un impacto especialmente fuerte en incrementar el riesgo relativo de EC cuando coexiste con hipercolesterolemia. Las personas con los 3 factores de riesgo coronario principales están en un riesgo mayor para EC que el esperado si los riesgos fueran simplemente sumados (8 individuos).

Dentro de los estudios de prevención, hay dos estrategias de prevención diferentes pero complementarios. El abordaje clínico es diseñado después de la relación Médico - Paciente en la cual el Médico es responsable de detectar factores de riesgo coronario e instituir modificaciones de riesgo mediante consejo medicación o ambos. En este modelo, los pacientes de alto riesgo son seleccionados para intervención. El abordaje población intenta alterar los factores de riesgo coronario en individuos por intervención cambiando los valores de la comunidad y las normas de la sociedad. Para disminuir el perfil de riesgo total de una comunidad, los beneficios potenciales de la intervención se deben extender a la población total.

Los estudios de intervención que usan el abordaje clínico proveen información acerca de métodos que permiten modificar los principales factores de riesgo y disminuir la incidencia de EC. En base a estos hallazgos las sociedades profesionales y las agencias gubernamentales establecen guías de screening y recomendaciones para modificación de hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo.

#### Hipercolesterolemia.

En dos grandes estudios de prevención primaria involucrando hombres de alto riesgo, la medicación para disminuir lípidos con gemfibrozil y colestiramina se asociaron a disminución en la morbilidad y mortalidad por EC. En base de este y otros estudios, el Programa Nacional de Educación en Colesterol determinó que la incidencia de eventos coronarios en tales hombres disminuye un promedio de 2% por cada 1% de reducción en la concentración de colesterol sérico. Al combinar los resultados de todos los estudios de dieta se observó una reducción del 10% en el nivel de colesterol sérico con una reducción del 13% en la incidencia de EC.

#### Hipertensión.

En la guía de Veterans Administration Cooperative Studies de agentes antihipertensivos, el control de la hipertensión moderada y severa se demostró disminuir el riesgo de falla cardíaca, EVC y



mortalidad total. Combinando datos de 14 estudios de tratamiento de hipertensión leve, moderada y severa se demostró una disminución promedio de 5 a 6mmHg en la presión diastólica y en el seguimiento a largo plazo se asoció con 35 a 40% menos EVC y 20 a 25% menos EC.

#### Tabaquismo.

Los estudios epidemiológicos han tenido mayor papel que los estudios de intervención en establecer que el tabaquismo predispone a enfermedades coronarias, enfermedad arterial oclusiva periférica. Varios estudios prospectivos han documentado que el grado de mortalidad aumenta con el número de cigarrillos fumados, las personas que suspenden el tabaquismo tienen menor mortalidad que aquellas que continúan fumando, y que la marca, nicotina baja o cigarrillos con filtro no disminuyen el riesgo coronario de fumar.

El Multiple Risk Factor Intervention Trial y el Oslo Primary Prevention Study, documentaron el beneficio de nunca fumar comparado con fumar y encontraron que los fumadores antiguos tenían un riesgo significativamente más bajo de Infarto al Miocardio y muerte por enfermedad coronaria que los individuos que continuaban fumando. Entonces, el riesgo coronario de fumar parece ser reversible y no acumulativo.

#### El Abordaje de Población para Reducción de Riesgo.

Se basa en la observación de que muchos eventos coronarios atribuidos a factores de riesgo coronario ocurren entre grandes subgrupos de población con solo anomalías modestas de varias características de riesgo más que componentes extremadamente riesgosos de la población, comprometiendo pocos individuos; es decir un gran número de personas expuestas a riesgos modestos resultará en más eventos que lo que resultará en un pequeño número de personas expuestas a un riesgo elevado. Entonces, aún mejoras relativamente pequeñas en los perfiles de

riesgo de la población tendrán gran impacto en la reducción de riesgo coronario que lo que lograría esfuerzos comparables de tratamiento de solo un pequeño porcentaje de personas en el riesgo más alto y debería resultar en mejora substancial en la incidencia de EC.

Estudios de investigación y Salud Pública se iniciaron en los 70s para examinar la posibilidad de prevención de EC cambiando las características de riesgo de la población.

Un modelo de intervención en la comunidad fue el 14 Year Stanford Five City Project. Designado para determinar si la educación amplia de la comunidad mejoraría el conocimiento de los factores de riesgo, disminuía niveles de colesterol, presión arterial, hábitos de tabaquismo, y reducía la incidencia de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares. Dos ciudades recibieron educación amplia a la comunidad con programas por radio, televisión, periódico, agencias voluntarias, y programas escolares acerca de nutrición, ejercicio y tabaquismo; dos ciudades control no recibieron tratamiento. Después de 30 a 64 meses de estos programas hubo reducción significativa en las ciudades que recibieron educación, en niveles de colesterol, presión arterial, tabaquismo respecto a las ciudades control.

Tanto la Organización Mundial de la Salud como otros Comités Expertos consideran como objetivos para reducir la incidencia de CAD (1) eliminación del tabaquismo, (2) control de hipertensión y reducción de los niveles séricos de colesterol, inicialmente con dieta y posteriormente con medicación; (3) ajuste de calorías para obtener peso ideal, (4) ejercicio moderado; y (5) control de diabetes mellitus.

Éxito de la Prevención Primaria en EC en los Estados Unidos.

Después de incrementar por décadas, el porcentaje de mortalidad por EC en los EU iniciaron a disminuir durante los 60s y continuaron disminuyendo 21% entre 1968 y 1976. También hubo disminución de IAM en aproximadamente un 25% de acuerdo a los ingresos hospitalarios. Aunque

hubo mejoras en la atención Médica y Quirúrgica para EC, la incidencia disminuida de IAM refleja en parte los efectos de una favorable modificación de los factores de riesgo.

La prevención coronaria es un reto para los Médicos ya que son considerados por sus pacientes como las fuentes más reales y creíbles de información médica, localizándolos en una posición excelente para ayudar a los pacientes a modificar sus comportamientos respecto a riesgo coronario.

## XI. CONCLUSIONES.

1. Respecto a los factores de riesgo coronario independientes de todos los grupos estudiados se encontro en primer lugar hipercolesterolemia, segundo lugar tabaquismo, tercer lugar hipertensión y en cuarto lugar diabetes mellitus, demostrando la importancia de estos estudios epidemiológicos para efectuar prevención primaria en la enfermedad isquemica que ocupa un lugar importante en la mortalidad en países industrializados. Además nos permitió conocer la prevalencia de estos factores de riesgo en una población cautiva.
2. Observamos las prevalencias más altas de diabetes en el grupo de intendencia pudiendo correlacionar a un nivel de escolaridad bajo.
3. El promedio de colesterol se observo en 190 o más (¿colesterol seguro?), desde los 31 años hasta los 65 años considerando el grupo en total sin embargo para mujeres se observo a partir de los 36 años.
4. Un 26.1% de la población estudiada tiene tabaquismo positivo el cual se ha considerado como un factor de riesgo potente para enfermedad isquémica, es decir causa más morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca que por cáncer de pulmón.
5. De los factores de riesgo considerados como independientes las hiperlipedemia se encontro en un mayor porcentaje en individuos (40.2%) y esto permitirá efectuar intervenciones tanto dietéticas como farmacológicas.

6. Es importante destacar que la prevalencia más alta de tabaquismo se encuentra en el grupo médico quienes deben de modificar el comportamiento de sus pacientes respecto al riesgo coronario.
  
7. Un 64.3% de la población estudiada tiene factores de riesgo coronario, considerando solamente uno de los cuatro independientes o dos o más secundarios, además de las asociaciones ya descritas, debiéndose intentar el abordaje de prevención llamado de comunidad involucrando sociedades profesionales y departamentos gubernamentales para modificar hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo

## XII. ANEXOS

MORTALIDAD POR DIABETES MELLITUS

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

1985-1990

AÑOS	DEFUNCIONES	TASA
1985	20 918	26.8
1986	23 239	29.2
1987	23 616	29.1
1988	25 092	30.3
1989	25 678	30.5
1990	25 782	30.1

TASA POR 100,000 HABITANTES

Fuente: Tabulaciones de defunciones/INEGI/SPP

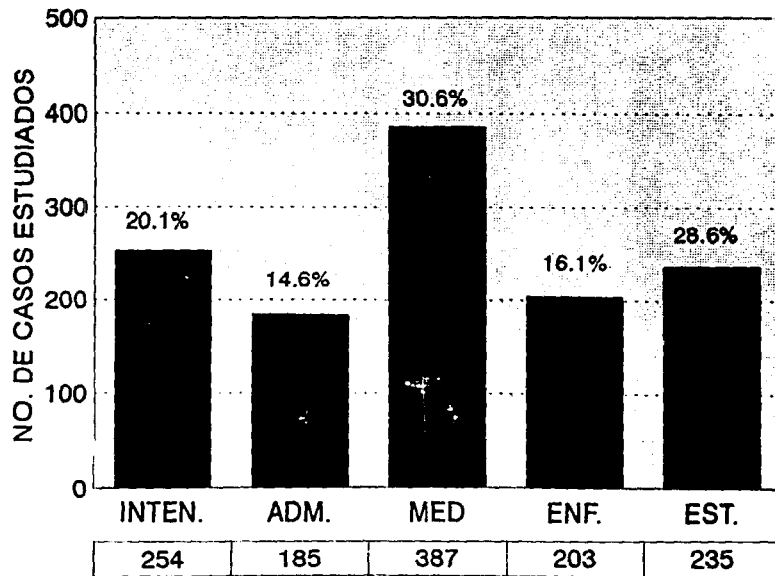
PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES CRONICAS  
POR GRUPOS DE EDAD SEGUN LA CAUSA.

GRUPOS DE EDAD (AÑOS)	DIABETES PREVALENCIA (%)	HIPERTENSION PREVALENCIA (%)
< 1	0.0	0.0
1 a 4	0.0	0.0
5 a 14	0.0	0.0
15 a 24	0.1	0.3
25 a 34	0.3	1.4
35 a 44	1.5	2.8
45 a 54	4.2	6.6
55 a 64	7.5	9.1
65 y mas	6.5	11.0

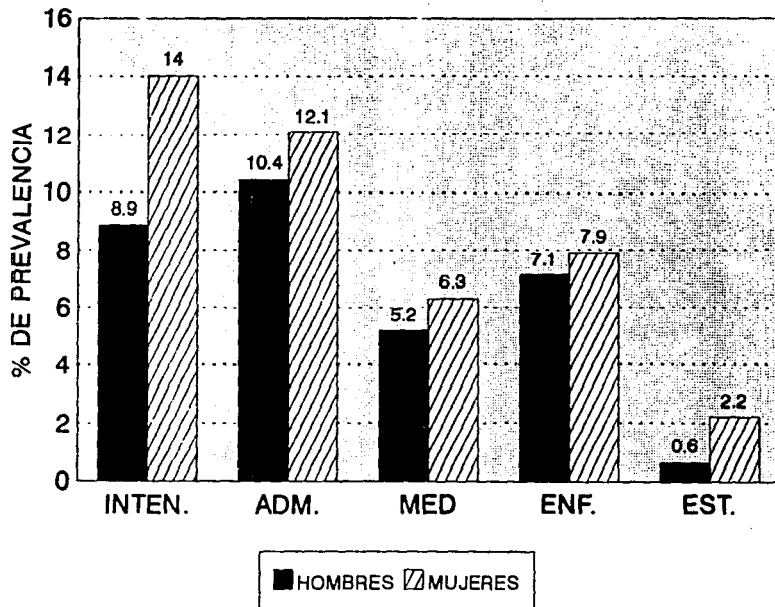


POBLACION DE 12 Y MAS AÑOS, SEGUN EL HABITO TABAQUICO.

CONSUMO DE CIGARRILOS POR DIA.	PORCENTAJE
1 a 10	11.6
11 a 20	2.4
21 a 40	0.4
41 y mas	0.1
Desconoce el número	2.8
No fuma	71.8
No especificado	3.1

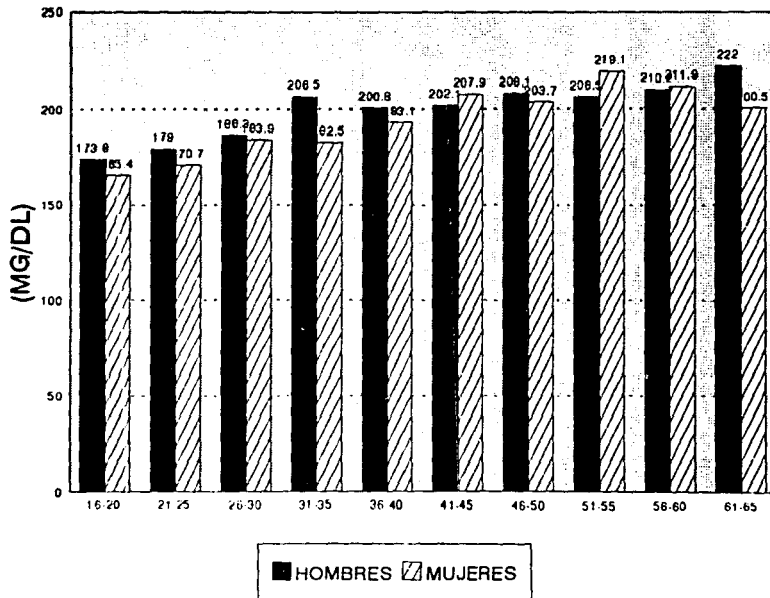


GRAFICA 1.DISTRIBUCION PORCENTUAL POR OCUPACION (N=1264)



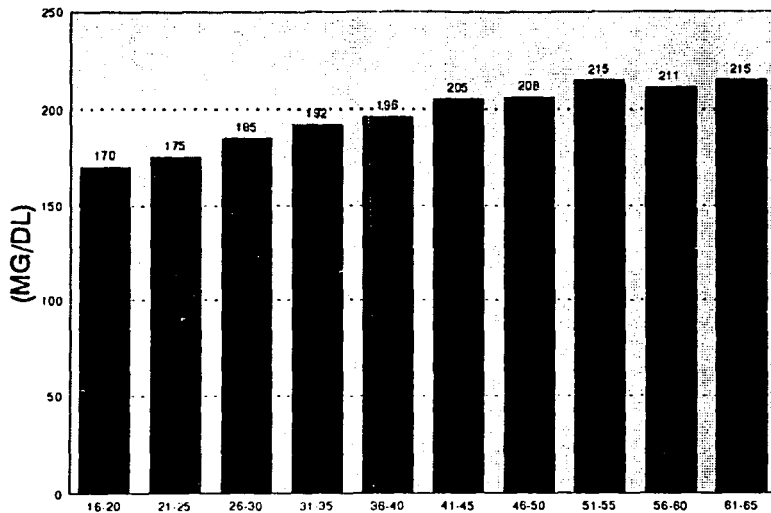
GRAFICA 2.PREVALENCIA DE DIABETES EN RELACION A CADA GRUPO

ESTUDIO "PRIT,HGM"



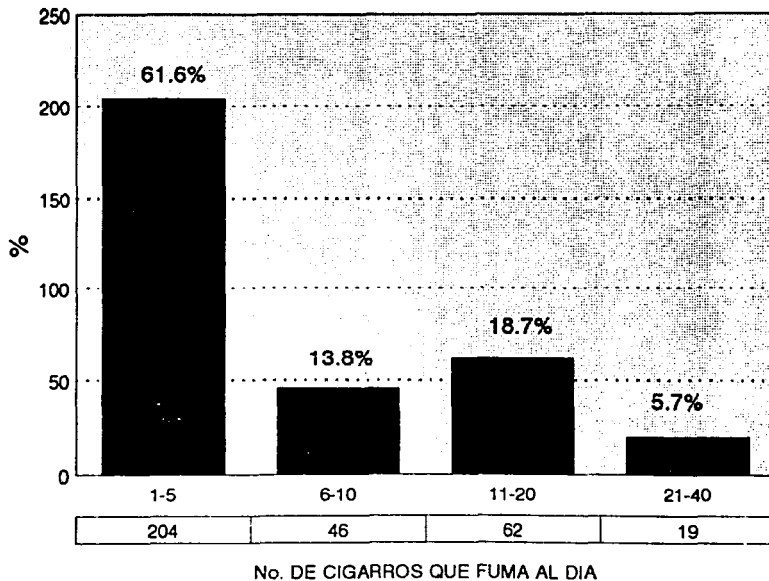
GRAFICA 3. PROMEDIO DE COLESTEROL POR EDAD (N=1264)

ESTUDIO "PRITHGM"

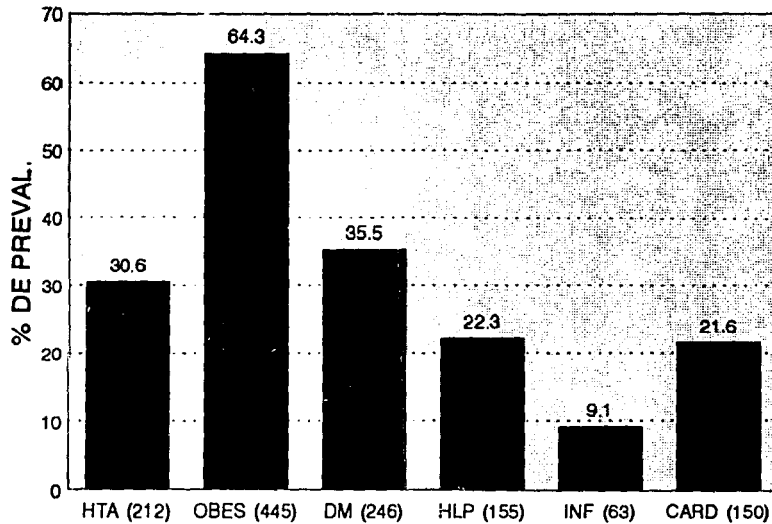


■ GRUPO TOTAL

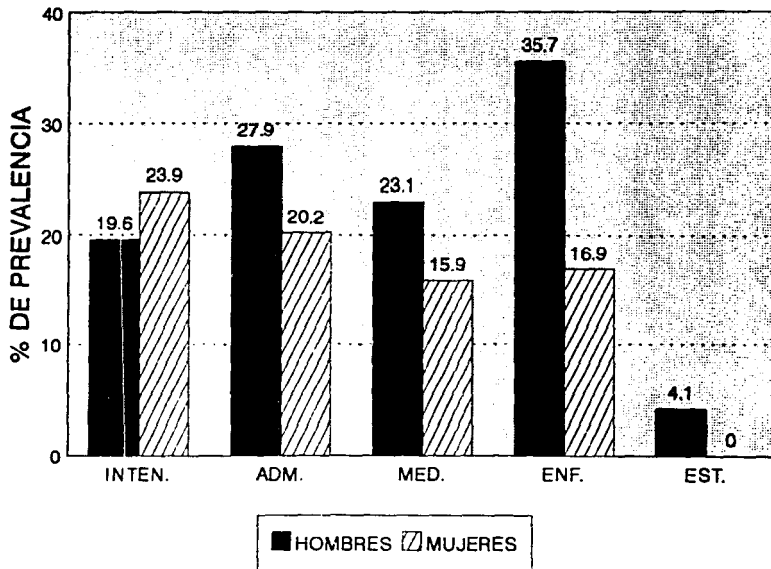
GRAFICA 4. PROMEDIO DE COLESTEROL POR EDAD (N=1264)



GRAFICA 5. POBLACION DE 16 AÑOS Y MAS, SEGUN HABITO TABAQUICO (N=331)

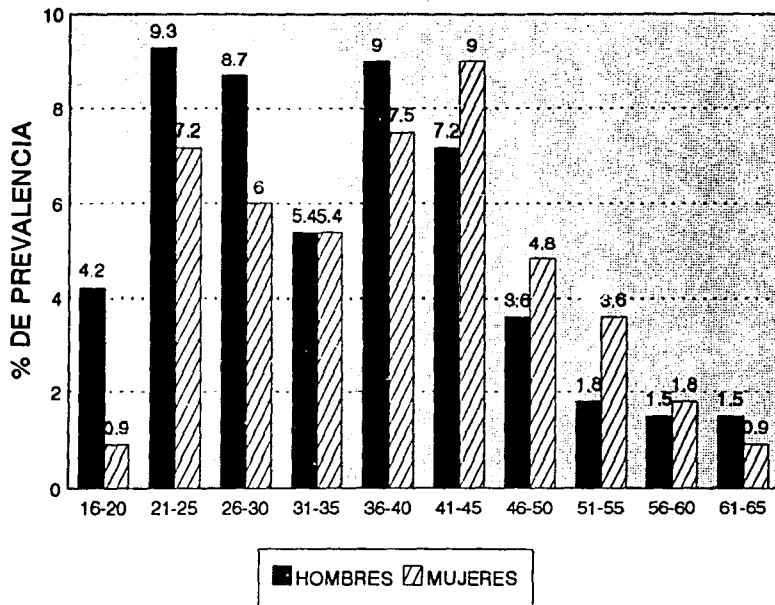


GRAFICA 6. PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN FAMILIARES DE TRABAJADORES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.Sa.  
N = 692 (DE 1264)

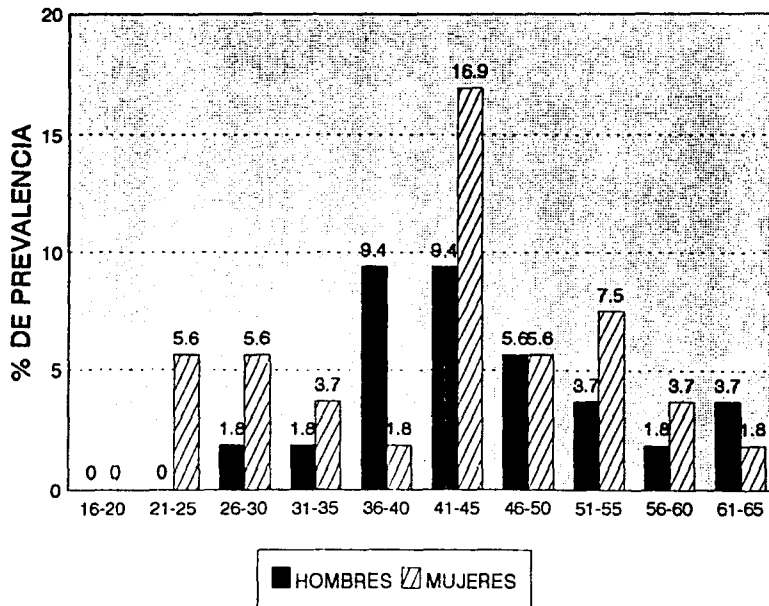


GRAFICA 7.PREVALENCIA DE NIVELES DE TRIGLICERIDOS DE > 200 MG/DL POR GRUPOS ESTUDIADOS

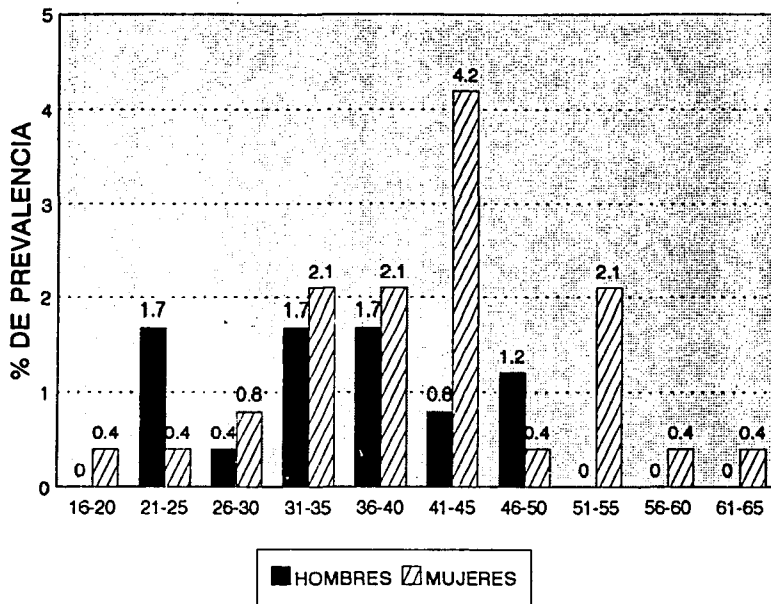




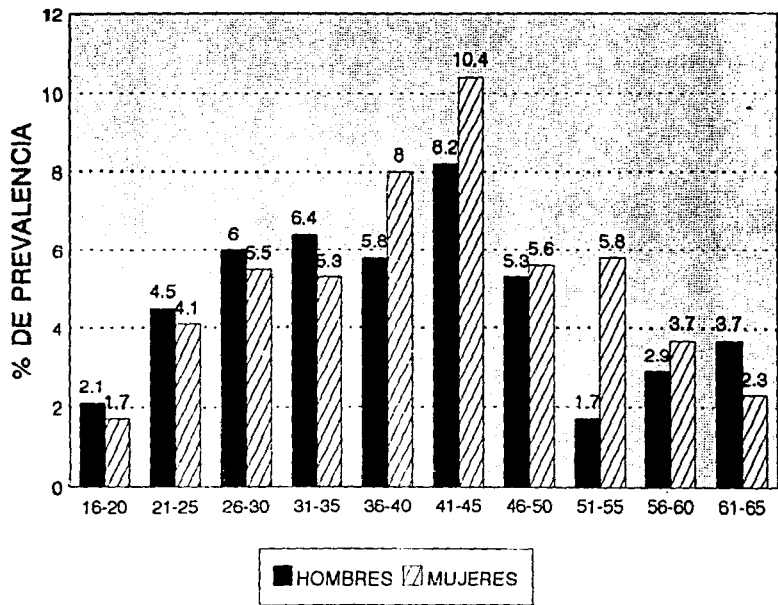
GRAFICA 8. PREVALENCIA DE TABAQUISMO EN RELACION A SEXO Y GRUPOS DE EDAD



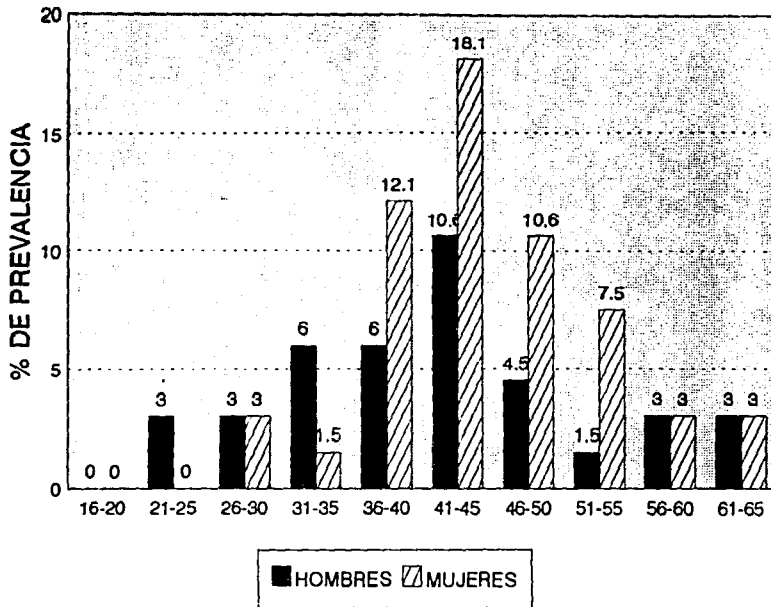
GRAFICA 9. PREVALENCIA DE DIABETICOS EN RELACION A SEXO Y GRUPOS DE EDAD



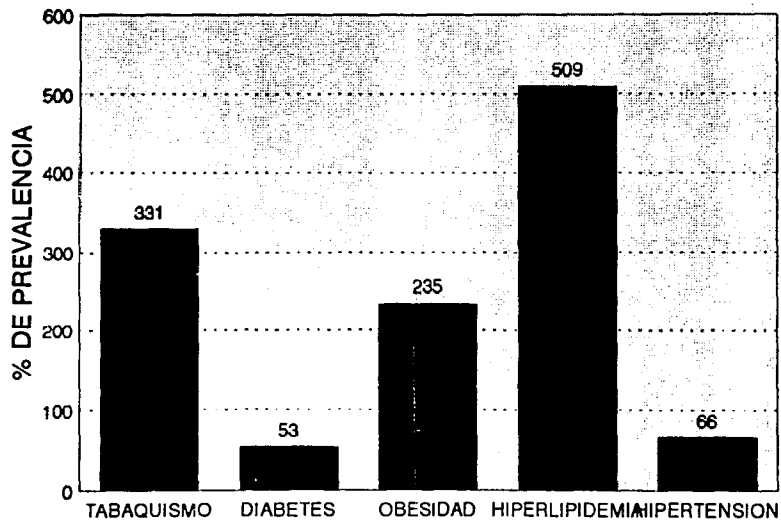
GRAFICA 10. PREVALENCIA DE OBESOS EN RELACION A SEXO Y GRUPOS DE EDAD



GRAFICA 11. PREVALENCIA DE HIPERLIPIDEMIA EN RELACION A SEXO Y GRUPOS DE EDAD

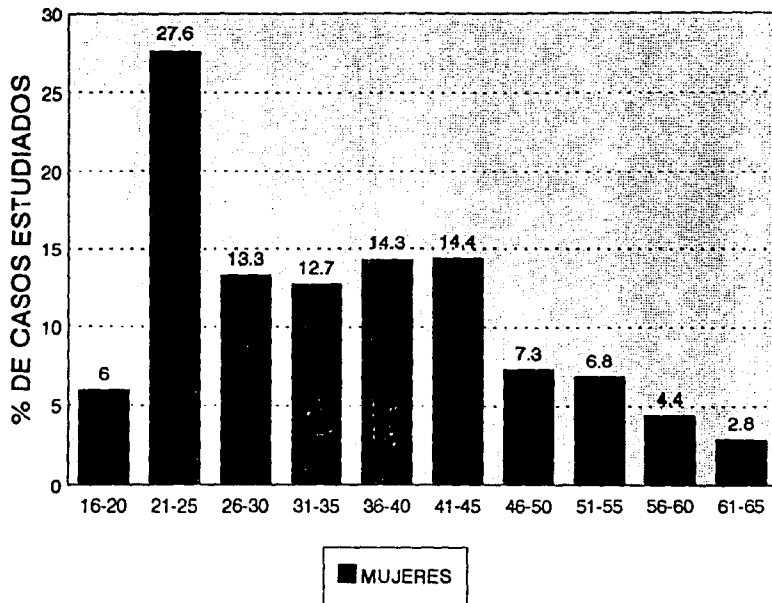


GRAFICA 12.PREVALENCIA DE HIPERTENSION EN RELACION A SEXO Y GRUPOS DE EDAD

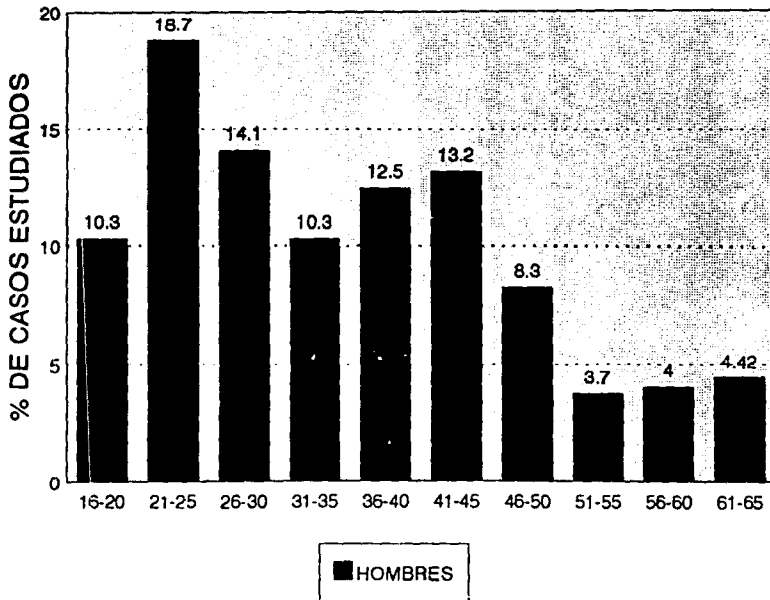


■ GRUPO TOTAL 1264

GRAFICA 13. PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CORONARIO EN RELACION A SEXO Y GRUPOS DE EDAD

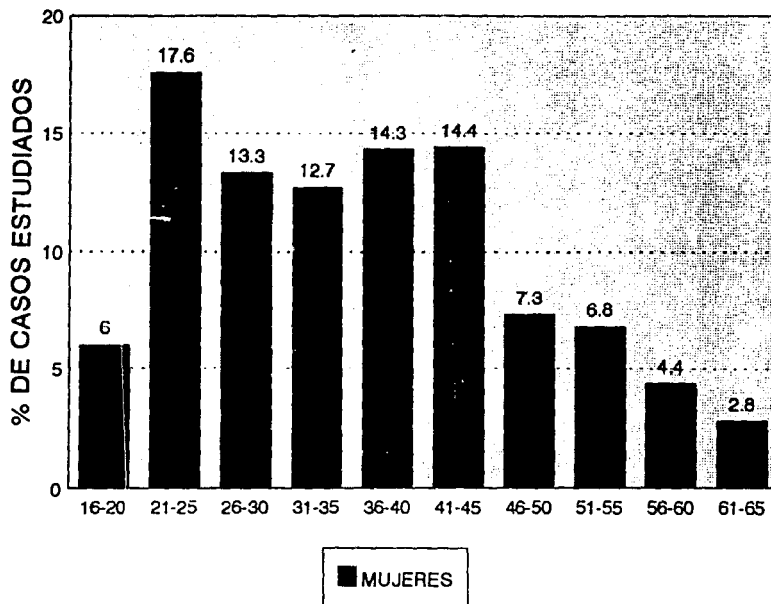


GRAFICA 14. PORCENTAJE DE MUJERES POR GRUPOS DE EDAD

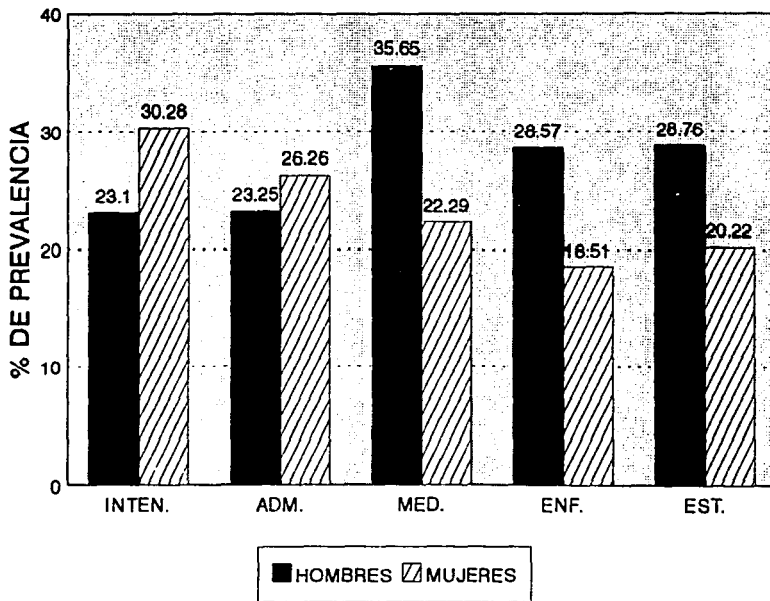


GRAFICA 15. PORCENTAJE DE HOMBRES POR GRUPOS DE EDAD (N=588)



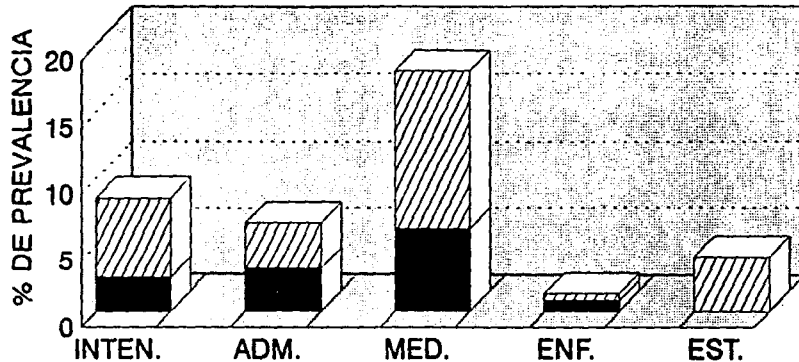


GRAFICA 16. PORCENTAJE DE MUJERES POR GRUPOS DE EDAD (N=676)



GRAFICA 17.PREVALENCIA DE TABAQUISMO EN RELACION A CADA GRUPO

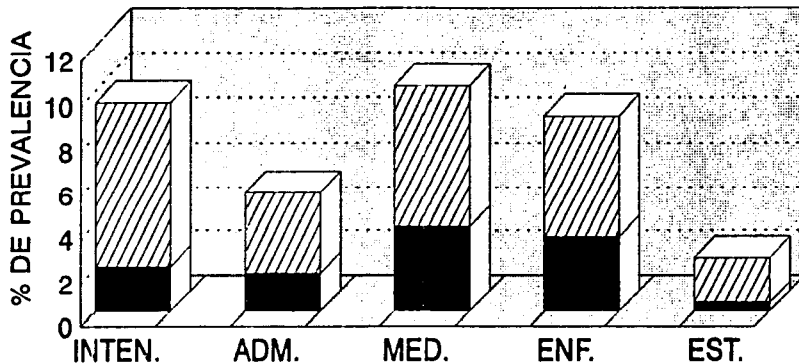
# ESTUDIO "PRIT,HGM"



$\geq 241$	■	2.5	3.2	6.2	0.8	0
201-240	▨	6	3.43	11.8	0.56	4.08
TOTAL		8.5	6.63	18	1.36	4.08

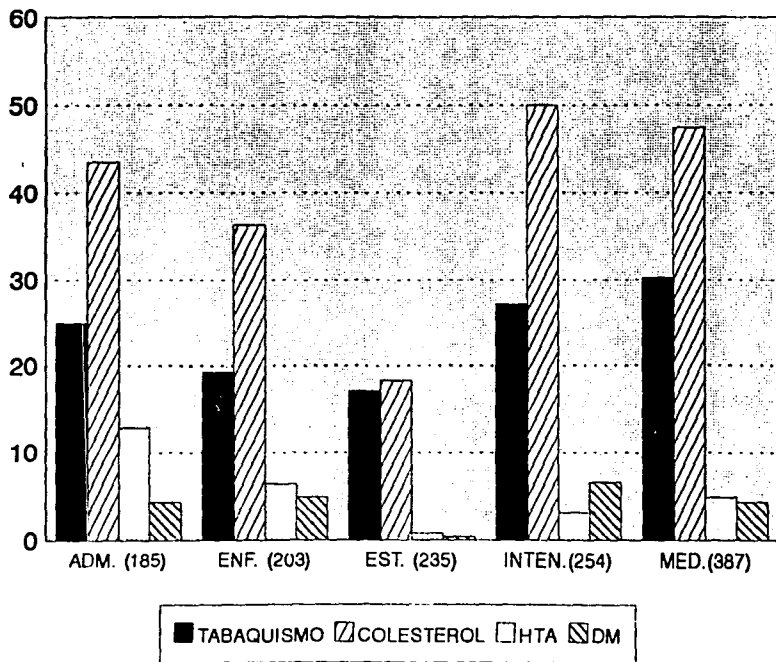
GRAFICA 18. PREVALENCIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA ( $> 201$  MG/DL) POR GRUPOS EN RELACION AL TOTAL DEL SEXO MASCULINO (N=588)

## ESTUDIO "PRIT,HGM"



= > 241	2.07	1.77	3.84	3.4	0.4
201-240	7.39	3.69	6.36	5.47	2.07
TOTAL	9.46	5.46	10.2	8.87	2.47

GRAFICA 19. PREVALENCIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA (> 201 MG/DL) POR GRUPOS EN RELACION AL TOTAL DEL SEXO FEMENINO (N=676)



GRAFICA 20. PORCENTAJE DE FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES POR GRUPOS DE OCUPACION ( N= 1264)

**XIII. BIBLIOGRAFIA**

1. Scott M. Grundy. Colesterol, Aterosclerosis y Enfermedades Coronarias. Pag 1.2 -1.38.
2. Scott M Grundy. Clasificación de las Alteraciones de los Lípidos. Pag 2.2-2.25.
3. Keys A: Seven Countries, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts,1980.
4. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease, ANN Inter Med 90:85,1979.
5. GofmanJW, Young W, Tandy R: Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity, Circulation 34:679,1966.
6. Hennekens CH, Buring JE, O'Conner GT et al: Moderate alcohol consumption and risk of myocardial infarction. Circulation, suppl4. 76,501,1987.
7. Dayton S, Perace ML, Hashimoto S et'al: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis, Circulation,ssuppl II 39/40,1969.
8. Hjermann I, Holme I, Velve BK, Leren P: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Lancet 2:1303,1981.

9. Carlson LA, Danielson M, Ekberg I et al: Reduction of myocardial reinfarction by the combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Atherosclerosis* 28:81,1977.
10. Carlson LA, Rosenhamer G: Reduction of mortality in the Stockholm ischaemic heart disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 23:405,1988.
11. Coronary Drug Project Research Group: Natural history of myocardial infarction in the coronary drug project: Long-term prognostic importance of serum lipid levels. *Am J Cardiol* 42:489,1978.
12. Oliver MF, Heady JA, Morris JN et al: A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 40:1069,1978.
13. Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251:351,1984.
14. Frick MH, Elo O, Haapa K et al: Helsinki heart study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middleaged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 317:1237,1987.

15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al: Compensatory enlargement of human atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371, 1987.
16. Optimal detection of the progression of coronary artery disease: comparison of methods suitable for risk factor intervention trials, *Circulation* 74:1235, 1986.
17. Moise A, Théroux P, Taeymans Y, Waters DD: Factors associated with progression of coronary artery disease in patients with normal or minimally narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol* 56:30, 1985.
18. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W et al: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on antiatherosclerotic therapy (INTAC) *Lancet* 2:1109, 1990.
19. Waters D, Lesperance J, Francetich M et al: A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium antagonist upon the progression of coronary atherosclerosis, abstracted. *Circulation* 80:II-266, 1989..
20. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al: Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden intervention trial. *N Engl J Med* 312:805, 1985.
21. Cohn K, Saki FJ, Langston MF: Effect of clofibrate on progression of coronary disease. A prospective angiographic study in man. *Am Heart J* 89:591, 1975.



22. Duffield RGM, Lewis B, Miller NE, et al: Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. *Lancet* 2:639,1983.
23. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE et al: The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLB type II coronary intervention study. *Circulation* 69:325,1984.
24. Blankenhorn DH, Nessim SA, Jonson RD et al: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257:3233,1987.
25. AMA Scientific Council Report: Dietary and pharmacologic therapy for the lipid risk factors. *JAMA* 250:1873,1983.
26. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J et al: The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous-vein bypass grafts and the progression of disease on the native circulation. *N Engl J Med* 311:1329, 1984.
27. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM et al: Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. *JAMA* 264:3013,1990.
28. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA et al: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 264:3007,1990.

29. SCAMP AHA abstract. Alderman EL, Haskell WL, Fair JM et al: Beneficial angiographic and clinical response to multifactor modification in the Stanford Coronary RRisk Project. *Arteriosclerosis* 11:1400a, 1991.
30. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ: Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 302:1383,1980.
31. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM: Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 82:495,1990.
32. Nishina PM, Johnson JP, Naggert JK et al : Linkage of atherogenic lipoprotein phenotype to the low-density lipoprotein receptor locus on the short arm of chromosome 19. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:708,1992.
33. Superko Superko HR, Krauss RM: Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns. *Atherosclerosis* 1992 (in press).
34. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S et al: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation suppl II*, 39/40. 1969.

35. Nordestgaard BG, Zilversmit DB: Comparison of arterial intimal clearances of LDL from diabetic and nondiabetic cholesterol-fed rabbits. Differences in intimal clearance explained by size differences. *Arteriosclerosis* 9:176,1989.
36. Tribble DL, Holl LG, Wood PD et al: Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 93:189,1992.
37. Kwiterovich PO: HyperapoB: a pleiotropic phenotype characterized by dense low-density lipoprotein and associated with coronary artery disease. *ClinChem* 34:B71,1988.
38. Sniderman AD, Wolfson C, Teng B et al: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 97:833,1982.
39. Sandkampp M, Funke H, Schelte H et al : Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 6:20,1990.
40. Perason T, Davidson L, Jenkins P et al :Lipoprotein (a) levels in Blacks versus Whites: marked differences in levels in Blacks versus Whites:marked differences in levels and correlations with other lipids, abstracted. *Circulation* 82:III-120,1990.
41. Alderman EL, Hamilton KK, Silverman J et al: Anatomically flexible, computer-assisted reporting system for coronary angiography. *Am J Cardiol* 49:1208,1982.

42. Mahely RW: Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240:622, 1988
43. Lusis AJ: Genetic factors affecting blood lipoproteins: the candidate gene approach. *J Lipid Res* 29:397, 1988.
44. Utermann G: Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 113: 433, 1987
45. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS et al: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 60: 885, 1977.
46. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al: Familial defective apolipoprotein B-100: Low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 6919, 1987.
47. Innerarity TL: Familial hypobetalipoproteinemia and familial defective apolipoprotein B 100: genetic disorders associated with apolipoprotein B. *Current Opinion Lipidol* 1: 104, 1990.
48. Tybjaerg. Hansen Nordestgaard BG, Gerdes LU et al: Variation of Apo B gene is associated with myocardial infarction level and lipoprotein levels in Danos. *Atherosclerosis* 89:69, 1991.

49. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D: Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells; recognition by receptor for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:6499, 1981
50. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM: Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 4:357, 1984.
51. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, Koller E: Autooxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res* 28:495, 1987
52. Harlan WR, Belscher DE: Changes in serum lipoproteins after a large fat meal in normal individuals and in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 61, 1963
53. Bersot TP, Innerarity TL, Pitas RE, Rall SC, Jr et al: Fat feeding in humans induces lipoproteins of density less than 1.006 that are enriched in apolipoprotein (a) and that cause lipid accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 77:622, 1986
54. Superko HR: Drug therapy and the prevention of atherosclerosis in humans. *Am J Cardiol* 64:31G, 1989
55. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis-an update *N Engl J Med* 314:488, 1986.

56. Breslow JL: Molecular genetics of lipoprotein disorders. *Circulation* 69: 1190, 1984
57. Galton DJ, Ferns FAA: Candidate genes for atherosclerosis. p. 95. In Lusis AJ, Sparkes RS (eds): *Genetic Factors in Atherosclerosis: Approaches and Model Systems* Vol. 12. *Monographs in Human Genetics*. S. Karger, New York, 1989.
58. Rao DC, Morton NE, Gulbrandsen CL et al: Cultural and biological determinants of lipoprotein concentrations. *Ann Hum Genet* 42:467, 1979
59. Lusis AJ, Sparkes RS: Chromosomal organization of genes involved in plasma lipoprotein metabolism: Human and mouse "Fat Maps." p. 79. In Lusis AJ, Sparkes SR (eds): *Genetic Factors in Atherosclerosis: Approaches and Model Systems*. *Monographs in Human Genetics*, Vol 12 S. Karger, Basel, 1989
60. Frossard PM, Vinogradov S: Using DNA markers to predict genetic susceptibility to atherosclerosis. p. 110. In Lusis AJ, Sparkes SR (eds): *Genetic Factors in Atherosclerosis: Approaches and Model Systems*. *Monographs in Human Genetics*. Vol. 12. S. Karger, Basel 1989
61. Vergely P: De l'angine de poitrine dans ses rapports avec le diabete. *Gaz Hebd Med Paris*, Ser 2. 20:364, 1883

62. Kessler II: Mortality experience of diabetic patients: a twenty six year follow study. *Am J Med* 51:715, 1971
63. Kannel WB, Hhortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29, 1974
64. U:S: Center for Disease Control: Chronic disease reports: Coronary heart disease mortality-United States, 1986. *MMWR* 38:285, 1989
65. Epstein FH, Ostrander LD, Jr. Johnson BC et al: Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community-Tecumseh, Michigan. *Ann Intern Med* 62:1170, 1965
66. Goldberg S, Alex M, Blumenthal HT: Sequelae of atherosclerosis of aorta and coronary arteries. *Diabetes* 7: 98, 1958
67. Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP et al: Association between the severity of diabetes mellitus and coronary artery atherosclerosis. *Am J Cardiol* 60: 1015, 1987
68. Robertson WB, Strong JP: Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 18: 538, 1968

69. Hume L, Oakley GD, Boulton AJ et al: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relation to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiographic study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 9: 384, 1986
70. Chipkin SR, Frid D, Alpert JS et al: Frequency of painless myocardial ischemia during exercise tolerance testing in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59:61, 1987
71. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS et al: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 60:885, 1977
72. Blumenthal HT, Alex M, Goldenberg S: A study of lesions of the intramural coronary branches in diabetes mellitus. *Arch Pathol* 70:13, 1960.
73. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L: Diabetic cardiomyopathy: *JAMA* 229: 1749, 1974
74. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH: Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 99:446, 1980
75. Rynkiewicz A, Semetkowska-Jurkiewicz E, Wyrzkowski B: Systolic and diastolic time intervals in young diabetic, *Br Heart J* 44:280, 1980.



76. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR et al: Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 12:114, 1988
77. Midenbeger RR, Bar-Shlomi B, Druck MN et al: Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol* 4:234, 1984
78. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29, 1974
79. Banerjee RN, Kumar V, Sahni AL: Plasma thrombin clotting time and plasma fibrinogen in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Ind J Med Res* 60:1432, 1972
80. Volger E: Effect of metabolic control and concomitant diseases upon the rheology of blood in different states of diabetic retinopathy. In *Pathogenetic Concepts of Diabetic Microangiopathy*. Thieme-Stratton, 1981
81. Fuster V, Stein B, Ambrose JA et al: Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis; evolving concepts. *Circulation*, suppl. 82:47, 1990
82. Kannel WB: Lipids, diabetes and coronary artery disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 110:1100, 1985

83. Smith JW, Marcus FI, Serokman R et al: Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 54:718, 1984
84. Eschwege E, Richard JL, Thibault N et al: The Paris Prospective Study-10 years later. *Horm Metab Res* 15: 43, 1985
85. Butler WJ, Ostrander LD, Jr. Carman WJ et al: Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh study-Long term effects of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Br Med J* 291:303, 1985
86. Pan WH, Cedres LB, Liu K et al: Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 123:504, 1986
87. Barrett-Connor E, Orchard TJ: Insulin dependent diabetes mellitus and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 8:65, 1985
88. Rubler S, Gerber D, Reitano J et al: Predictive value of clinical and exercise variable for detection of coronary artery disease in men with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59:1310, 1987.

89. Drizd T, Dannenberg AL, Engel A: Blood pressure levels in persons 18-74 años de edad en 1976-80, and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States. *Vital Health Stat (11) (234):1-68, 1986.*
90. Havlik RJ, LaCroix AZ, Kleinman JC et al: Antihypertensive drug therapy and survival by treatment status in a national survey. *Hypertension, suppl I. 13:1-28, 1989*
91. Gordon T, Devine B: Hypertension and Hypertensive Heart Disease in Adults, United States, 1960-62. *Vital and Health Statistics. Series 11, No. 13, PHS Publ No. 1000. US Public Health Service. National Center for Health Statistics Washington, DC, 1966.*
92. Abbott RD, McGee D: The Framingham Study, Section 37: The probability of developing certain cardiovascular diseases in eight years at specified values of some characteristics. *NIH Publ No. 87-2284. NIH, Washington, DC, 1987*
93. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA 213:1143, 1970*
94. Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group: Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-Up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA 242:2562, 1979*

95. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265:3255, 1991
96. Drizd T, Dannenberg AL, Engel A: Blood pressure levels in persons 18-74 years of age in 1978-80 and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the United States. *Vital and Health Statistics Series II, No. 234. DHHS Publ. No. 86-1684. USPHS, Washington, DC, 1986*
97. Rowland ML, Fulwood R: Coronary heart disease risk factor trends between the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys, United States 1971-80. *Am Heart J* 108:771, 1984
98. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213:1143, 1970
99. Amery A, Birkenhager W, Brixho P et al: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1:1349, 1985
100. Culter JA, MacMahon SW, Furberg CD: Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension, suppl. 13:1-36, 1989*

101. Collins R, Peto R, MacMahon S et al: Blood pressure, stroke and heart disease: part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335:827, 1990
102. Doll R, Hill AB: Mortality in relation to smoking: ten years observations of British doctors. *Br Med J* 1399. 1964
103. Salonen J: Stopping smoking and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 43:463, 1980
104. Wagenknecht LE, Perkins LL, Cutter GR et al: Cigarette smoking is strongly related to education level: the CARDIA study, *Prev Med* 19:158, 1990
105. Burke GL, Sprafka JM, Folsom AR et al: Trends in coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors from 1960 to 1986: the Minnesota Heart Survey, *Int J Epidemiol* suppl 1, 18:S73, 1989
106. Kannel WB: Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 101:319, 1981
107. Gordon T, Kannel WB, McGee D: Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham Study, *Lancet* 2:1345, 1974

108. Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenberg L et al: Nicotine and carbon monoxide content of cigarette smoke and the risk of myocardial infarction in young men. *N Engl J Med* 308:409, 1983
109. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248:1465, 1982
110. Hjermmann I, Holme I, Byre KV et al: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 2:1303, 1981
111. Havlik RJ, LaCroix AZ, Kleinman JC et al: Antihypertensive drug therapy and survival by treatment status in a national survey. *Hypertension*, suppl 1.131:I:28. 1989.
112. Centers for Disease Control: The Surgeon General's 1990 Report on the health benefits of smoking cessation (Executive Summary). *MMWR* 39:7, 1990
113. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al: Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2:533, 1986
114. Pomrehn PR, Wallace RB, Burmeister LF: Ischemic heart disease mortality in Iowa farmers: the influence of lifestyle. *JAMA* 248:1073, 1982

115. Gillum RF: The association of body fat distribution with hypertension, hypertensive heart disease, coronary heart disease, diabetes and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years. *J Chronic Dis* 40:419, 1987
116. Newburgh LH: Control of hyperglycemia of obese diabetics by weight reduction. *Ann Intern Med* 17:935, 1942
117. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW et al: Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand* 460:1, 1967
118. Stamler J, Rose G, Stamler R et al: INTERSALT study findings: public health and medical implications. *Hypertension* 14:570, 1989
119. Shekelle RB, Shryock AM, Paul O et al: Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med* 304:65, 1981
120. Harsha DW, Voors AW, Berenson GS: Racial differences in subcutaneous fat patterns in children aged 7-15 years. *Am J Phys Anthropol* 53:333, 1980
121. Burton BT, Foster WR, Hirsch J, Van Itallie TB: Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes* 9:155, 1985

122. Jacobs DR, Hahn LP, Folsom AR et al: Time trends in leisure-time physical activity in the upper midwest 1957-1987: University of Minnesota Studies. *Epidemiology* 2: 8, 1991
  
123. Graves KL, McGovern PG, Sprafka JM, Folsom AR: Trends in serum cholesterol levels and dietary intake in a Metropolitan area between 1980-1982 and 1985-1987: the Minnesota Heart Survey, abstracted. *Circulation* 82 (4): III-347, 1990