



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DISLIPIDEMIAS EN INDIVIDUOS ADULTOS
DE LA CIUDAD DE MEXICO

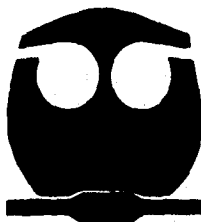
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

AIDA XOCHITL MEDINA URRUTIA



DIRECTOR DE TESIS:

M. en C. GUILLERMO CELESTINO CARDOSO SALDAÑA

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 esta 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.

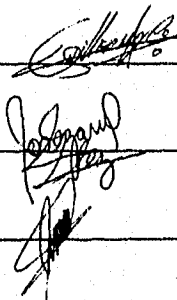
Presidente	Prof. LAURA PENICHE VILLALPANDO
Vocal	Prof. GUILLERMO CELESTINO CARDOSO SALDAÑA
Secretario	Prof. GRACIELA NAVA DIAZ
1er. Suplente	Prof. ENEIDA BAILON VELEZ
2do. Suplente	Prof. MARIA DEL SOCORRO CECILIA REYNA RODRIGUEZ

Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Endocrinología del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Asesor M. en C. GUILLERMO CELESTINO CARDOSO SALDAÑA

Supervisor Técnico Q.F.B. JOSE ZAMORA GONZÁLEZ

Sustentante AIDA XOCHITL MEDINA URRUTIA



*A la Universidad Nacional Autónoma de México,
con gran cariño y respeto.*

INDICE.

A. RESUMEN.	1
B. INTRODUCCION.	3
CAPITULO I. LOS LIPIDOS Y EL ORGANISMO HUMANO.	
1.1. Definición de lípido.	3
1.2. Clasificación de los lípidos.	3
1.3. Los lípidos y el organismo humano.	7
CAPITULO II. LAS LIPOPROTEINAS.	
2.1. Generalidades.	9
2.2. Clasificación de las lipoproteínas.	10
2.3. Proteínas y enzimas relacionadas con el metabolismo lipoproteico.	11
2.4. Vía exógena (metabolismo de quilomicrones).	12
2.5. Vía endógena (metabolismo de VLDL-LDL).	14
2.6. Transporte reverso de colesterol (metabolismo de HDL).	16
CAPITULO III. LAS LIPOPROTEÍNAS Y EL DESARROLLO DE Y ATROSCLEROSIS.	
3.1. Definición de aterosclerosis.	19
3.2. Patogénesis de la aterosclerosis.	19
3.3. Participación de las lipoproteínas en la aterogénesis.	21
CAPITULO IV. DISLIPIDEMIAS.	
4.1. Definiciones.	25
4.2. Clasificación.	25

CAPITULO V. EPIDEMIOLOGIA DE LAS DISLIPIDEMIAS.	
5.1. Las dislipidemias como factor de riesgo	29
5.2. Dislipidemias y el perfil de salud en la población.	32
C. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO.	35
D. METODOLOGIA.	
1 Características de la población estudiada.	36
2. Diseño muestral.	36
3. Historia clínica.	38
4. Exploración física.	39
5. Mediciones antropométricas.	39
6. Exámenes de laboratorio.	40
7. Criterios utilizados para la clasificación de dislipidemia.	42
8. Análisis estadístico.	42
E. RESULTADOS.	44
F. DISCUSION.	52
G. CONCLUSIONES.	57
H. BIBLIOGRAFIA.	58
AGRADECIMIENTOS	64

RESUMEN.

El presente trabajo es un estudio transversal realizado en una muestra de población adulta residente en la Ciudad de México, seleccionada en base a un diseño aleatorio de etapas múltiples, estratificando por edad, sexo y tipo de ocupación. El objetivo fue conocer los valores medios de lípidos y lipoproteínas, las prevalencias de dislipidemia y su asociación con otros factores de riesgo coronario en población mexicana.

Se incluyeron 825 individuos, 387 mujeres y 438 hombres. A cada participante se le aplicó un cuestionario para conocer la historia personal y familiar de factores de riesgo coronario. Se midieron la presión arterial, el peso, la talla y la circunferencia de cintura y cadera, además de calcular el IMC y la relación C/C.

A los 825 individuos se les cuantificó glucosa, colesterol total (CT), de las lipoproteínas de alta densidad (CHDL), y triglicéridos (TG); el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (CLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald. Todos los resultados fueron obtenidos bajo un estricto control de calidad certificado por el CDC de Atlanta, Georgia.

Los valores medios obtenidos en mg/dL fueron: CT=208.3±43.4, 206.8±36.6; CLDL=141.0±38.4, 136.5±32.3; CHDL=40.2±10.7, 47.3±12.0, en hombres y mujeres, respectivamente. Los valores medios de CT, CLDL y TG mostraron una clara influencia por la edad y el sexo, mientras que las diferencias en las concentraciones de CHDL se vieron afectadas únicamente por el sexo.

La prevalencia de hipercolesterolemia de alto riesgo (CLDL \geq 160 mg/dl) fue del 27.2% en hombres y 22.5% en mujeres; se encontró HA en el 31.7% y 14.5% de hombres y mujeres; un 30.4% de los hombres y 17.6% de las mujeres tuvieron cifras de TG>200 mg/dl (HTG).

Los hombres de la quinta década y las mujeres de la sexta fueron los grupos en mayor riesgo, con un índice aterogénico de 4.07 ± 2.3 y 3.41 ± 1.2 , respectivamente.

Al analizar la prevalencia de dos o más alteraciones lipídicas coexistentes en la población estudiada, se encontró que el 7.1% y 2.8% cursó con HC+HTG; 3.2% y 1.6% tuvieron HC+HA; en el 14.4% y 4.1% se encontró HTG+HA y un 2.5% y 0.5% presentó las tres alteraciones lipídicas (HC+HA+HTG).

Los porcentajes antes mencionados corresponden a hombres y mujeres respectivamente.

El estudio de la prevalencia de dislipidemia en otras entidades clínicas, consideradas factores de riesgo coronario, mostró que la HTG estuvo asociada significativamente con obesidad (hombres $p < 0.05$; mujeres $p < 0.01$), hipertensión (hombres $p < 0.001$; mujeres $p < 0.01$), diabetes (hombres $p = 0.05$; mujeres $p < 0.001$), y enfermedad vascular cerebral (hombres $p = 0.05$; mujeres $p < 0.05$). Por otro lado, la presencia de HA fue más común en hombres y mujeres obesos (hombres $p < 0.001$, mujeres $p < 0.05$).

El antecedente de infarto se asoció significativamente con la presencia de HC en los hombres ($p < 0.01$).

La prevalencia de HC fue significativamente mayor en el estrato socioeconómico medio ($p < 0.05$), y aunque no se encontró significancia estadística, la HTG fue más frecuente en el estrato bajo al compararlo con el alto (24.6% vs. 15%).

Estos resultados justifican la necesidad de realizar estudios prospectivos que nos permitan evaluar el impacto que las alteraciones de los lípidos tienen sobre el perfil de salud de nuestra población. Además, destacan la importancia de diseñar programas de prevención primaria y secundaria, con objeto de evitar que continúe la creciente morbimortalidad por enfermedad aterosclerosa, que en los últimos años se ha observado en nuestro país.

A. INTRODUCCION.

CAPITULO I. LOS LIPIDOS Y EL ORGANISMO HUMANO.

1.1) Definición.

Los lípidos o grasas, constituyen un grupo de compuestos orgánicos muy heterogéneo desde el punto de vista de su composición química y se caracterizan principalmente por ser insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos como acetona, benceno, éter, etc.

1.2) Clasificación.

Existen diversos criterios para clasificar los lípidos⁽¹⁾, a continuación se describen los más comunes:

De acuerdo a su composición química tenemos:

-LÍPIDOS SIMPLES. Formados por ésteres de ácidos grasos y glicerol. A este grupo pertenecen los acilglicérols.

-LÍPIDOS COMPUESTOS. Estos, además de ácidos grasos y glicerol están formados por otros grupos químicos como ácido fosfórico, bases nitrogenadas o carbohidratos. En este grupo se clasifican los fosfolípidos, esfingomielinas, cerebrósidos y gangliósidos.

-LÍPIDOS DERIVADOS. Estos compuestos, en su mayoría tienen una estructura molecular compleja, algunos ejemplos son el colesterol, las vitaminas liposolubles y las hormonas esteroideas.

Otra clasificación, utilizada con mayor frecuencia es la siguiente:

-ÁCIDOS GRASOS LIBRES. Están formados por una cadena hidrocarbonada de 4 a 24 átomos de carbono y un grupo carboxilo terminal (grupo polar). La cadena hidrocarbonada confiere al ácido graso su naturaleza hidrofóbica y por ende su insolubilidad en agua (Tabla No.1.1).

Tabla 1.1. Ejemplos de algunos ácidos grasos.

NOMBRE TRIVIAL	ESTRUCTURA
Acidos Grasos SATURADOS	
Acido láurico	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
Acido mirístico	~~~~~COOH
Acido palmítico*	~~~~~COOH
Acido esteárico*	~~~~~COOH
Acido araquídico	~~~~~COOH
Acidos Grasos INSATURADOS	
Acido palmitoléico	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
Acido oleico*	~~~~~COOH
Acido linoleico^	~~~~~COOH
Acido linoléico^	~~~~~COOH
Acido araquidónico^	~~~~~COOH

*Acidos grasos más abundantes en el hombre ^Acidos grasos esenciales

La mayoría de ácidos grasos contienen un número par de átomos de carbono, que comúnmente son 16 ó 18. Su cadena hidrocarbonada puede estar totalmente saturada; aunque, los ácidos grasos insaturados son dos veces más abundantes^(1,2). En general, las insaturaciones se presentan entre los carbonos 9 y 10, y en caso de encontrar más de una estas se separan por un grupo metileno (Tabla 1.1).

Es común utilizar una fórmula abreviada para referirse a los ácidos grasos, indicando primero el número de átomos de carbono y, separado por dos puntos, el número de dobles ligaduras; el símbolo omega (ω) identifica la posición del primer doble enlace en la cadena hidrocarbonada en relación al grupo metilo terminal⁽²⁾.

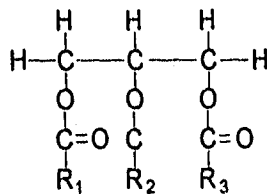
Ejemplos: Acido linoléico = 18:2 (ω 6)
 Acido linoléico = 18:3 (ω 3)

Nuestro organismo es incapaz de sintetizar ácidos grasos con insaturaciones cercanas al grupo metilo terminal, por lo que, la ausencia en la dieta de este tipo de compuestos ocasiona manifestaciones clínicas secundarias a su deficiencia^(2,3), algunos ejemplos de ácidos grasos esenciales son el linoléico, linolénico y araquidónico, que contienen 2, 3 y 4 dobles ligaduras, respectivamente (Tabla 1.1).

Cabe destacar que, en su mayoría los ácidos grasos se encuentran esterificados formando parte de los acilgliceroles.

-ACILGLICEROLES. Un acilglicerol o glicérido, es un éster de glicerol y ácido(s) graso(s). Dependiendo del número de ácidos grasos esterificados tenemos monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles o triglicéridos. Estos últimos, son los más abundantes en el organismo humano y se dividen en simples y mixtos (Fig.1.1). Cuando R1, R2, y R3 son iguales tenemos un triglicérido simple, pero si uno o más de los sustituyentes (R) son diferentes, entonces tendremos un triglicérido mixto.

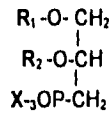
Figura 1.1. Estructura química de los triglicéridos.



Los ácidos grasos que forman al triglicérido le confieren características físicas particulares; así los productos de origen vegetal contienen una mayor proporción de ácidos grasos insaturados y se encuentran en estado líquido (aceites), mientras los de origen animal están formados principalmente por ácidos grasos saturados por lo que la mayoría están en estado sólido (grasas).

-FOSFOLÍPIDOS. Son compuestos formados por un alcohol, generalmente glicerol, ácidos grasos y un grupo fosfato esterificado a otro grupo químico (por ejemplo, colina), en base al cuales se clasifican (tabla No.1.2).

Fórmula general de un fosfolípido.



R₁ y R₂= Ácidos grasos esterificados, X= Molécula que los clasifica, Tabla 1.2.

Tabla 1.2. Clasificación de los fosfolípidos.

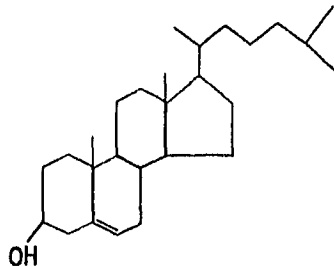
SUSTITUYENTE X		FOSFOLÍPIDO
Fórmula Química	Nombre	
$ \begin{array}{c} CH_2-CH-CH_2 \\ \quad \quad \\ OH \quad OH \quad OH \end{array} $	Glicerol	Fosfatidilglicerol
-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₃	Colina	Fosfatidilcolina
-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	Etanolamina	Fosfatidiletanolamina
-CH ₂ -CH(COO ⁻)NH ₃	Serina	Fosfatidilserina
Se sustituye glicerol por:		
$ \begin{array}{c} CH_2-CH_2-CH_2 \\ \quad \\ OH \quad NH_2 \end{array} $	Esfingosol	Esfingolípido

Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas, que tienen la capacidad de permanecer en solución, ya que poseen un grupo fosfato polar y largas cadenas hidrocarbonadas de ácidos grasos no polares. Debido a su propiedad de ser solubles en agua la mayor parte de los fosfolípidos rompen con la definición de lípido. Esta característica es particularmente importante pues, por un lado, permite la formación de la bicapa lipídica de las membranas

biológicas y, por otro, confiere la hidrosolubilidad requerida por las lipoproteínas para ser transportadas en medio acuoso.

-COLESTEROL. Los esteroides son moléculas liposolubles derivadas de la hidroxilación del núcleo esteroide ciclopentanoperhidrofenantreno. El colesterol es el esteroide más abundante en los tejidos animales y puede encontrarse en forma libre o esterificado con ácidos grasos a través de su radical hidroxilo, su estructura se muestra en la figura 1.2.

Figura 1.2. Estructura química del colesterol.



1.3) Los lípidos y el organismo humano.

El tejido adiposo, reserva energética de las distintas especies animales, está formado fundamentalmente por triglicéridos, sin embargo, el contenido de ácidos grasos varía de una especie a otra, debido a diferencias en la dieta, edad, clima, y a otros factores propios de cada individuo.

El organismo humano utiliza a los lípidos como una eficiente fuente de energía, ya que un gramo de triglicérido proporciona hasta dos veces más ATP que el producido por un gramo de glucógeno. Por su naturaleza hidrofóbica, los triglicéridos se almacenan en estado anhidro permitiendo una reserva hasta cuatro veces mayor que la que se podría almacenar en forma de glucógeno, el cual es hidrosκόpico^(3,4,5).

Las grasas sirven como aislantes térmicos en el tejido subcutáneo y alrededor de ciertos órganos, su naturaleza apolar les permite actuar como aislantes eléctricos, favoreciendo la propagación de las ondas despolarizantes a lo largo de los nervios mielinizados.

Los fosfolípidos son componentes estructurales fundamentales de las membranas biológicas. Gracias a su carácter anfipático, al estar en contacto estrecho con el medio acuoso externo, crean un medio hidrófobo intramembranal, que es fundamental para un buen funcionamiento celular.

Los lípidos también tienen una función protectora contra infecciones. Actúan como una barrera física primaria, que atrapa a los posibles agresores, el sebo que produce la piel o el cerumen producido por el conducto auditivo externo son algunos ejemplos. La capa de grasa que produce la piel también impide las pérdidas o ganancias excesivas de agua, estas cubiertas protectoras generalmente están constituidas por triglicéridos con un alto contenido en ácidos grasos de cadena larga.

El metabolismo de colesterol es de suma importancia para el organismo humano; éste compuesto es precursor de algunas vitaminas liposolubles y hormonas sexuales; además, a partir de su catabolismo se forman las sales biliares, que juegan un papel esencial en la digestión de los lípidos.

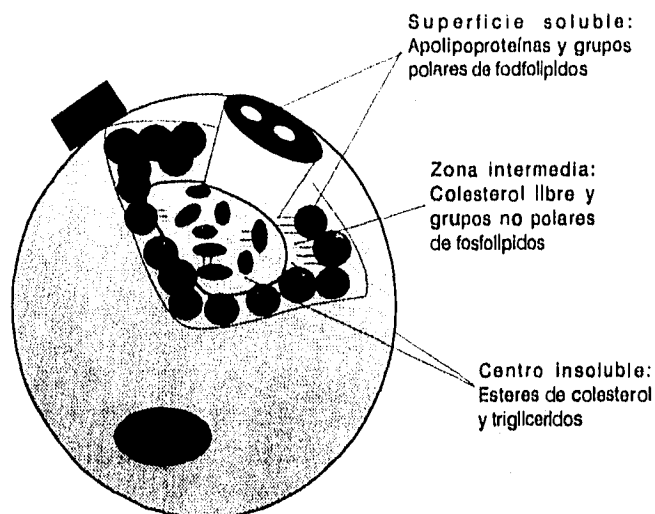
CAPITULO II. METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS.

2.1. Generalidades.

Definición de lipoproteína

Dadas sus características físicas, los lípidos no pueden ser transportados en el suero en forma libre, por lo que requieren de su ensamblaje con proteínas formando agregados moleculares de estructura compleja llamados lipoproteínas (Fig.2.1)⁽⁶⁾.

Figura 2.1. Estructura general de las lipoproteínas.



Las principales lipoproteínas plasmáticas, en orden de tamaño creciente y de densidad descendente, son las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de densidad intermedia, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones. Cada una de ellas es una partícula pseudomicelar que

contiene cantidades variables de triglicéridos y ésteres de colesterol, rodeado por una monocapa de fosfolípidos, colesterol libre y proteínas especiales denominadas apolipoproteínas (tabla 2.1); las cuales, además de ser componentes estructurales, intervienen en el metabolismo lipoproteico activando enzimas lipolíticas claves y favoreciendo la unión con receptores celulares específicos que remueven a las lipoproteínas del compartimento plasmático⁽⁸⁾.

Tabla 2.1. Principales apolipoproteínas, localización y funciones ^(7,8).

APOLIPOPROTEINA	P.M. (KD)	Localización	Función	Origen	[mg/dl]
A-I	28	HDL, Q	Cofactor de LCAT	Hígado e intestino	100-150
A-II	17	HDL	Regula LH	Hígado	30-40
A-IV	48	HDL, Q	Activador de LCAT	Hígado e intestino	15
B-100	512	VLDL, LDL	Regula metabolismo VLDL-LDL	Hígado	90
B-48	241	Q	Regula secreción de Qm, Estructural	Intestino	*
C-I	6.6	HDL, VLDL, Q	Activador de LCAT	Hígado	6
C-II	8.8	HDL, VLDL, Q	Cofactor de LLP	Hígado	4
E	34	VLDL, HDL	Ligando para receptor hepático E	Hígado	3-7

Q (Quilomicrón), VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (Lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (Lipoproteínas de baja densidad), HDL (Lipoproteínas de alta densidad). * En condiciones normales no se encuentra en plasma durante el ayuno.

2.2. Clasificación de las lipoproteínas.

Las lipoproteínas han sido clasificadas en base a diversos criterios, como su composición química, sus propiedades físicas (densidad, tamaño, movilidad electroforética), y actividad inmunológica, además de su origen, es decir el órgano en el que se sintetizan.

En la tabla 2.2. se muestran las distintas lipoproteínas, indicando sus propiedades físicas principales, así como su composición química; criterios utilizadas como para su clasificación desde 1949.

Tabla 2.2. Clasificación de las lipoproteínas*.

Lipoproteína	D(nm)	δ (g/ml)	M.E.	COMPOSICION QUIMICA (%)			
				TG	CT	FI	Proteínas
Quilomicrón	1000	0.93	Origen	86	5	7	2
VLDL	30-90	0.93-1.006	Pre- β	55	19	18	8
IDL	20-30	1.006-1.019	β -lenta	23	38	19	19
LDL	20	1.019-1.063	Beta	6	50	22	22
HDL ₂	10	1.063-1.125	α -1	5	22	33	40
HDL ₃	7	1.125-1.210	α -2	3	17	25	55

VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (Lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (Lipoproteínas de baja densidad), HDL (Lipoproteínas de alta densidad). D (diámetro), δ (densidad), M.E. (migración electroforética), TG (triglicéridos), CT (colesterol), FI (fosfolípidos). *Modificada de: Referencias 6 y 9.

2.3. Proteínas y enzimas relacionadas con el metabolismo lipoproteico.

LIPASA LIPOPROTEICA (LLP). Es producida principalmente en el endotelio vascular del tejido adiposo, músculo estriado, miocardio, glándula mamaria y pulmón. En su forma inactiva, la enzima se encuentra unida a la pared de los vasos, pero en presencia de heparina, insulina o lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apo C-II, se activa y difunde en la luz vascular. Su acción principal es hidrolizar los triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones⁽¹⁰⁾.

LIPASA HEPÁTICA (LH). Esta enzima se produce en los hepatocitos y al igual que la lipasa lipoproteica actúa sobre las lipoproteínas ricas en triglicéridos, principalmente sobre remanentes de VLDL y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, esta enzima hidroliza

los triglicéridos que procedentes de las VLDL, se encuentran en las HDL, permitiendo así la regeneración de estas partículas y su participación en el transporte reverso de colesterol⁽¹⁰⁾.

PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE ESTERES DE COLESTEROL (PTEC). Esta proteína favorece la transferencia de ésteres de colesterol de las HDL, a las VLDL. Esta función permite que el colesterol transportado por HDL sea depurado más rápidamente, pues la vida media de VLDL es tres veces menor⁽⁷⁾.

2.4. Vía exógena (metabolismo de quilomicrones).

Para que los lípidos provenientes de la dieta sean incorporados y utilizados por nuestro organismo, primero deben ser catabolizados hasta sus componentes moleculares más sencillos mediante el proceso digestivo⁽¹¹⁾. En la boca los alimentos son masticados y mezclados con saliva, formando el bolo alimenticio, que al pasar al estómago se incorpora con el jugo gástrico formando el quimo, que es vertido al intestino delgado. Desde la boca hasta el duodeno no existen enzimas capaces de digerir lípidos, pero en el duodeno el quimo es mezclado con la bilis, sustancia formada fundamentalmente por sales biliares que emulsifica los lípidos y da lugar a la formación de micelas accesibles a la acción enzimática.

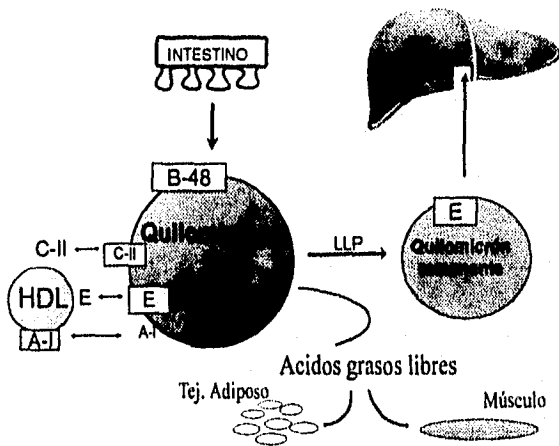
Las enzimas responsables de la digestión de los lípidos se sintetizan en el páncreas y, en presencia de quimo, son secretadas al duodeno. La lipasa pancreática hidroliza los triglicéridos liberando ácidos grasos y generando monoacilgliceroles, diacilgliceroles y glicerol libre. La colesterol esterasa hidroliza el colesterol esterificado produciendo ácidos grasos y colesterol libre y, la fosfolipasa A hidroliza los fosfolípidos dietarios⁽¹¹⁾.

Los ácidos grasos, los mono y diacilgliceroles, así como el colesterol libre, son absorbidos en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, principalmente a nivel de duodeno e íleon.

Los ácidos grasos de cadena corta son transportados directamente a la circulación portal unidos con albúmina⁽¹¹⁾.

En el enterocito, los ácidos grasos de cadena mayor a 12 carbonos son reesterificados con glicerol formando triglicéridos, los cuales se ensamblan con fosfolípidos, pequeñas cantidades de colesterol y apolipoproteínas (principalmente apo B-48 y A-I) formando los quilomicrones que son captados por los vasos quilíferos del borde en capillo, liberados a la linfa mesentérica y transportados por el conducto torácico a la vena cava superior y finalmente a la circulación general⁽¹¹⁾.

Figura 2.2. VIA EXOGENA (Metabolismo del Quilomicrón).



HDL=lipoproteínas de alta densidad, LLP=lipasa lipoproteica, A-I, B-48, C-II, E, esquematizan a las apolipoproteínas correspondientes.

A nivel del endotelio capilar, el quilomicrón intercambia componentes de superficie con las HDL⁽¹³⁾, recibiendo apo C-II y apo E y cediendo apo A-I (figura 2.2). Los triglicéridos del quilomicrón son hidrolizados por la lipasa lipoproteica utilizando apo C-II como cofactor. Los

ácidos grasos liberados son almacenados como triglicéridos en el tejido adiposo, o bien, utilizados como fuente de energía en músculo y otros tejidos (figura 2.2). El remanente de quilomicrón resultante, es depurado de la circulación mediante la interacción de la apo E de la partícula con su receptor hepático específico^(12,13). En esta forma, el colesterol y los triglicéridos de la dieta llegan hasta el hígado donde son biotransformados y distribuidos hacia los diferentes órganos.

2.5) Vía endógena (metabolismo de VLDL-LDL).

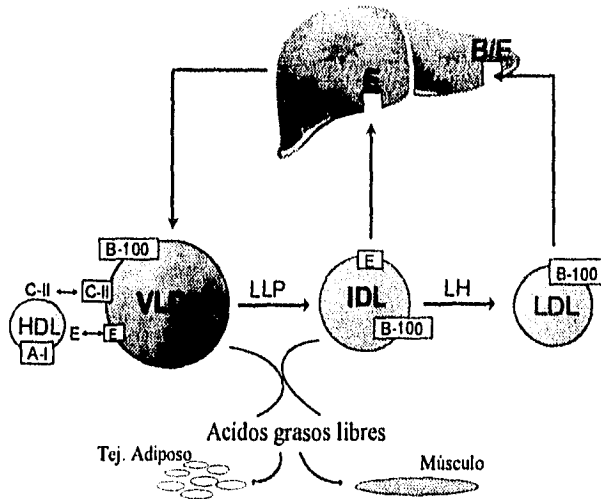
El colesterol, los triglicéridos y fosfolípidos de origen endógeno, son ensamblados con apo B-100 en el retículo endoplásmico rugoso del hepatocito para formar las VLDL que son secretadas a la sangre^(14,15). Las VLDL circulantes interactúan con las HDL adquiriendo apo C-II y apo E; la incorporación de estas apolipoproteínas es necesaria para su catabolismo como veremos más adelante (figura 2.3).

Al igual que en los quilomicrones, los triglicéridos de VLDL son hidrolizados por la lipasa lipoproteica utilizando apo C-II como cofactor y los ácidos grasos resultantes son utilizados como fuente de energía o bien almacenados en el tejido adiposo para proporcionar energía en el futuro (figura 2.3).

El remanente de VLDL, también llamado IDL, pueda ser depurado de manera directa del plasma, mediante la interacción de su apo E con un receptor hepático específico, o bien, continuar su deslipidación por medio de la lipasa hepática (figura 2.3) dando lugar a una lipoproteína enriquecida en colesterol (LDL). La LDL cuya principal apoproteína es la apo B-100, transporta colesterol a las células periféricas, donde es utilizado en la biosíntesis de membranas y hormonas esteroideas^(12,14).

Más del 70% de las partículas de LDL en gente sana son removidas del plasma mediante el receptor hepático B/E, el cual reconoce y captura a la apo B-100 de la LDL⁽¹⁵⁾.

Figura 2.3. VIA ENDOGENA (Metabolismo de VLDL-LDL).



VLDL=lipoproteínas de muy baja densidad, IDL=lipoproteínas de densidad intermedia, LDL=lipoproteínas de baja densidad, LLP=lipasa lipoproteica, LH=lipasa hepática, A-I, B-100, C-II, E, esquematizan a las apolipoproteínas correspondientes.

La interacción LDL-receptor B/E, participa de manera importante en la regulación de la pose intracelular de colesterol, mediante los mecanismos de regulación a la baja que se mencionan e continuación⁽¹⁶⁾.

1. El aumento en la concentración intracelular de colesterol, inhibe la actividad de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), enzima que cataliza una de los pasos limitantes en la biosíntesis hepática de colesterol, disminuyendo así la biosíntesis de este compuesto.

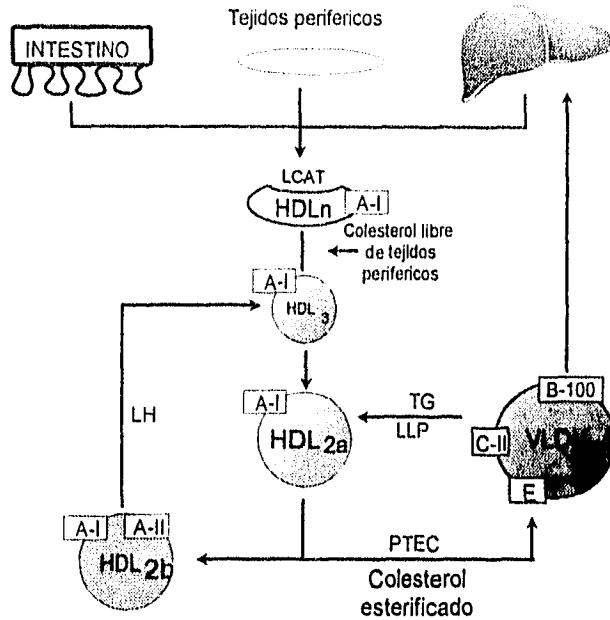
2. El colesterol de LDL liberado en el citoplasma del hepatocito, activa la enzima acil colesterol aciltransferasa (ACAT) responsable de la reesterificación del colesterol libre. El colesterol esterificado es entonces utilizado en la síntesis de ácidos biliares, hormonas esteroideas, vitaminas liposolubles y nuevas lipoproteínas.
- 3 Finalmente, al incrementarse el colesterol intracelular se inhibe la síntesis de nuevos receptores hepáticos para LDL, impidiendo en esta forma que se capte más LDL circulante.

Un descenso en el número o actividad de los receptores de LDL conduce a la elevación del colesterol en el plasma. En ausencia de receptor hepático, la LDL no es removida en forma eficiente del plasma y las células continúan produciendo y secretando colesterol, pues su biosíntesis no está sujeta a ser regulada a la baja.

2.6) Transporte reverso de colesterol (metabolismo de HDL).

El origen de la HDL puede ser tanto intestinal como hepático, aunque sus componentes también se derivan de las membranas celulares de tejidos periféricos⁽¹⁶⁾. Las partículas de HDL naciente (HDL_n), tienen forma discoide y contienen colesterol libre, fosfolípidos apo A-I y lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT) (figura 2.4). Esta enzima participa en la esterificación del colesterol libre, captado de los tejidos periféricos por la lipoproteína, y lo esterifica con lecitina utilizando apo A-I como cofactor⁽¹⁶⁾. El colesterol esterificado es incorporado en la estructura de la lipoproteína y forma una partícula esférica (HDL₃). Esta partícula puede continuar captando colesterol libre y esterificándolo, transformándose en HDL_{2a}, la actividad de LCAT en HDL_{2a} es muy baja por su capacidad para continuar captando colesterol libre es limitada⁽¹⁷⁾.

Figura 2.4. TRANSPORTE REVERSO DE COLESTEROL (Metabolismo de HDL).



HDL_n, HDL₃, HDL_{2a}, HDL_{2b}, son las diferentes subfracciones de las lipoproteínas de alta densidad, VLDL=lipoproteínas de muy baja densidad, LCAT=lecitín colesterol acil transferasa, LH=lipasa hepática, LLP=lipasa lipoprotéica, PTEC=proteína de transferencia de ésteres de colesterol, TG=triglicéridos, A-I, A-II, B-100, C-II, E, esquematizan a las apolipoproteínas correspondientes.

Se han propuesto dos mecanismos mediante los cuales el colesterol contenido en HDL_{2a} puede ser catabolizado. En el humano, este proceso involucra la transferencia del colesterol esterificado a las lipoproteínas ricas en apo-B (principalmente VLDL), acción mediada por una proteína específica (PTEC) y LLP (figura 2.4). En este proceso un mol de colesterol esterificado de HDL es intercambiado por uno de triglicéridos de VLDL, conduciendo a la formación de partículas de HDL enriquecidas en triglicéridos y depletadas en colesterol, formándose así la subfracción HDL_{2b}. Los triglicéridos de HDL_{2b} son hidrolizados por la

acción de la lipasa hepática (regulada por apo A-II) formando una partícula depleta de triglicéridos y colesterol llamada HDL₃; en esta forma el colesterol libre de los tejidos periféricos es tomado por HDL esterificado y transferido a lipoproteínas de baja densidad quienes finalmente lo llevan hasta el hígado y otros tejidos mediante su interacción con el receptor E (figura 2.4)^(16,17).

La segunda vía propuesta, sugiere que el colesterol esterificado es transportado directamente hasta el hígado por la partícula de HDL, la cuál es reconocida en el hepatocito a través de su apo E⁽¹⁸⁾.

CAPITULO III. LAS LIPOPROTEINAS Y EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS.

3.1) Definición de aterosclerosis.

De acuerdo con la Organización mundial de la salud,⁽¹⁸⁾ la aterosclerosis es una enfermedad consistente en lesiones de la íntima arterial, formadas por una combinación en proporciones variables de lípidos, carbohidratos complejos, depósitos fibrosos, células sanguíneas (monocitos y plaquetas), y calcio, que en su conjunto ocasionan cambios en la capa media de la pared arterial.

3.2) Patogénesis de la aterosclerosis.

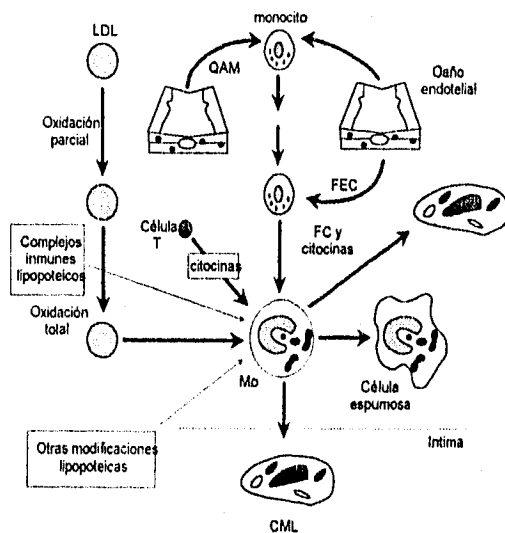
La aterosclerosis es un proceso crónico degenerativo que inicia desde la niñez, con la acumulación de ésteres de colesterol que forman estrías grasas en el endotelio vascular. En adultos jóvenes se han encontrado placas fibrosas, en los mismos sitios donde antes se encontraban depósitos de colesterol, conforme el individuo envejece la lesión continúa fibrosándose, aumenta de tamaño e impide finalmente el flujo sanguíneo. Este evento precede a las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, pues provoca la ruptura de la placa y da lugar a la formación de trombos que ocluyen el vaso dañado, resultando en isquemia o necrosis de los órganos a los que irriga^(18,19).

Las entidades clínicas usualmente asociadas son el infarto agudo de miocardio, la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad vascular periférica, denominadas de manera genérica enfermedad aterosclerosa (EAC).

Existen diversos modelos que intentan explicar la génesis del proceso ateroscleroso, sin embargo, ya que el origen de aterosclerosis es multifactorial es probable que los diferentes componentes actúen sinérgicamente produciendo finalmente la placa de ateroma (figura 3.1). La "hipótesis unificada" del proceso ateroscleroso⁽²⁰⁾, propone que las concentraciones

elevadas de colesterol, particularmente el contenido en las lipoproteínas de baja densidad, pueden dañar el endotelio aumentando su permeabilidad a diversos elementos plasmáticos (LDL, monocitos, macrófagos, etc.) que inician el desarrollo de la lesión ateromatosa. Por otra parte, las concentraciones elevadas de LDL incrementan la agregación y la adhesividad plaquetaria al liberar sustancias como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), sustancia mitógena y quimioattractante que induce la fosforilación de proteínas de membrana y citoplasmáticas, que de manera conjunta con la cinasa C, la interleucina-1 y las LDL, provocan la proliferación en la íntima arterial de células de músculo liso y la secreción de componentes del tejido conectivo, como colágeno, proteoglicanos y elastina componentes necesarios para la progresión de la estría grasa a placa fibrosa.

Figura 3.1. Formación de la placa de ateroma (hipótesis unificada).



LDL=Lipoproteínas de baja densidad, QAM=quimioattractantes derivados de monocitos, Mφ=macrófago, CML=célula de músculo liso, FEC=factor estimulante de colonias, FC=factor de crecimiento derivado de plaquetas.

3.3) Participación de las lipoproteínas en la aterogénesis.

Los resultados de investigaciones de biología celular, en animales de experimentación, estudios observacionales epidemiológicos y clínicos comprueban, sin lugar a dudas, el efecto causal de la hipercolesterolemia en el desarrollo de aterosclerosis^(21,22,23,24); sin embargo, la hipercolesterolemia puede originarse de la elevación de una o más fracciones lipoprotéicas, por lo que su papel en el proceso ateroscleroso dependerá de la(s) lipoproteína(s) involucrada(s).

LDL. La participación de las concentraciones elevadas del colesterol de LDL (CLDL) en el desarrollo de la aterosclerosis ha sido ampliamente demostrada⁽²³⁾. En este contexto, el avance más importante lo realizaron Goldstein y Brown al descubrir en 1977 el receptor específico para LDL⁽²⁵⁾ y su papel en la regulación de la poses intracelular de colesterol. Sin embargo, la hipótesis de que la LDL nativa es por sí misma una lipoproteína aterogénica no es muy convincente. Se ha observado, que en los sujetos con actividad del receptor hepático deficiente (por ejemplo aquellos con hipercolesterolemia familiar), las partículas de LDL son removidas de la circulación por células del sistema retículo endotelial. Esta vía, conocida como del receptor recogedor de desechos (scavenger receptor)⁽²⁶⁾, se caracteriza por la depuración de las LDL a través de un receptor atípico presente en las células mononucleares, que únicamente reconoce lipoproteínas modificadas químicamente, LDL oxidadas (LDL*)^(26,27).

El receptor atípico no es susceptible de ser regulado a la baja, por lo que continúa captando LDL* indefinidamente y forma células espumosas cargadas de lípidos; éstas, son el componente principal de la estría grasa, considerada precursor de las lesiones de aterosclerosis avanzada. Además de su participación en la formación de células espumosas,

se ha propuesto^(26,27) que la LDL* pueden favorecer el proceso ateroscleroso por otros mecanismos.

1. La LDL* es quimiotáctica para monocitos y quimiostática para macrófagos, induce la producción de quimioattractantes a partir de las células endoteliales e incrementa la producción de moléculas de adhesión en la superficie endotelial. Los tres efectos en su conjunto, promueven el reclutamiento de células mononucleares en el sitio donde se ha iniciado la lesión estimulando su progresión.
2. La LDL* es citotóxica, y contribuye a la pérdida de la integridad endotelial. Se propone que esta característica podría favorecer la evolución de las estrías grasas hacia lesiones más complejas.
3. La LDL* inhibe la relajación vascular dependiente del endotelio.
4. La LDL* incrementa la unión de colágeno y tiene efectos adversos en la coagulación.
5. La LDL* es inmunogénica y forma complejos inmunes que favorecen su captación por células mononucleares.

Estudios "in-vitro" han demostrado que la oxidación de LDL puede evitarse administrando antioxidantes; se sabe que en condiciones fisiológicas normales, la concentración plasmática de este tipo de compuestos es elevada, por lo que se propone que la oxidación de las LDL ocurre preferentemente en microambientes protegidos de los antioxidantes circulantes⁽¹⁹⁾.

VLDL. El reconocimiento de la hipertrigliceridemia como factor independiente de riesgo coronario no es contundente, estudios recientes sugieren que su papel en el proceso ateroscleroso depende del defecto metabólico que la origine, así los pacientes con hipoapobetalipoproteinemia y disbetalipoproteinemia presentan HTG asociada a un mayor

riesgo para el desarrollo de aterosclerosis⁽²³⁾. En estos casos la hipertrigliceridemia usualmente se acompaña de hipercolesterolemia, pues las partículas de VLDL acumuladas se enriquecen en colesterol (β -VLDL).

Las β -VLDL son ávidamente endocitadas por los macrófagos circulantes, a través de un receptor que se presume es distinto al de LDL, provocando la formación de células espumosas^(23,26). Sin embargo, las β -VLDL no son producidas en todos los casos de HTG por lo que estos hallazgos no pueden extrapolarse a los casos con HTG.

Quilomicrones. Probablemente los quilomicrones "per-se" no son aterogénicos, ya que los pacientes con hiperquilomicronemia provocada por inactividad total de la lipasa lipoproteica, apesar de tener cifras de colesterol hasta de 500 mg/dl no muestran mayor riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, en cambio aquellos pacientes con actividad parcial de esta enzima desarrollan hiperquilomicronemia moderada y aterosclerosis prematura⁽²³⁾. Se piensa, que si bien los quilomicrones no participan en el proceso ateroscleroso, las partículas remanentes provenientes de la lipólisis del quilomicroón sí son aterogénicas. La acumulación de lipoproteínas remanentes, puede estar dada por un mal control metabólico asociado a una lipólisis deficiente y/o a la sobreproducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos⁽²⁶⁾.

Estudios "in-vitro" han demostrado que las células mononucleares pueden endocitar partículas remanentes, dando lugar a la formación de células espumosas análogas a las encontradas en la lesión aterosclerosa⁽²⁶⁾.

HDL. Los resultados de diversos estudios epidemiológicos sugieren que la HDL es una lipoproteína antiaterogénica, debido su relación inversa con la mortalidad por EAC. Se ha postulado, que la cardioprotección dada por HDL es el resultado del transporte reverso del

colesterol, modelo en el cual el colesterol es liberado de los tejidos periféricos y captado por HDL (figura 2.4). También a manera de hipótesis se propone que el efecto protector de las HDL puede ser directo, por ejemplo, a través de la inhibición de la proliferación de las células del endotelio o interfiriendo con la captación de las LDL oxidadas por los macrófagos^(23,29).

CAPITULO IV. DISLIPIDEMIAS.

4.1) Definiciones ⁽³⁰⁾.

Se denomina *dislipidemia* a cualquier alteración en las concentraciones de lípidos en la sangre, mientras el término *dislipoproteinemia* se relaciona con alteraciones en la concentración o en la composición química de las lipoproteínas; así, las *hiperlipoproteinemias* se caracterizan por el aumento en la concentración plasmática de una o más fracciones lipídicas, resultado del incremento en la tasa de producción o de la disminución de su tasa catabólica. En las *hipolipoproteinemias*, la concentración plasmática de la lipoproteína disminuye, ya sea por la ausencia o la producción deficiente de alguno de sus componentes o por un aumento en su velocidad de depuración.

4.2) Clasificación de las dislipidemias.

Idealmente las dislipidemias debieran clasificarse en base al defecto molecular que las origina; sin embargo, ya que éste no se conoce en todos los casos, se han elaborado diferentes clasificaciones en base a diversos criterios como la herencia, el fenotipo lipoproteico y más recientemente, en base a su asociación con el riesgo para el desarrollo de EAC.

4.1. Clasificación de dislipidemia por fenotipos (Frederickson-OMS) ⁽³¹⁾

Fenotipo	CT	CLDL	TG	Anormalidad lipoproteica
I	Elevado	Bajo ó normal	Elevado	↑ Quilomicrones
Ila	Elevado/normal	Elevado	Normal	↑ LDL
Ilb	Elevado	Elevado	Elevado	↑ LDL, VLDL
III	Elevado	Bajo ó normal	Elevado	↑ Remanentes del quilomicrón e IDL
IV	Elevado/normal	Normal	Elevado	↑ VLDL
V	Elevado	Normal	Elevado	↑ Quilomicrones y VLDL

CT=colesterol total, CLDL= colesterol de LDL, TG=triglicéridos VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (Lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (Lipoproteínas de baja densidad).

Clasificación por fenotipo ⁽³¹⁾. Frederickson y Levy en 1967, propusieron la existencia de cinco fenotipos de dislipidemia, basándose en la apariencia del suero, la concentración de colesterol, triglicéridos y otras características fisicoquímicas de las lipoproteínas descritas por Gofman y Lees. En 1976 la OMS amplió la clasificación original de Frederickson (tabla 4.1), pues se encontró que el fenotipo II incluía dos tipos de hipercolesterolemia, una aislada (fenotipo IIa) y otra combinada con hipertrigliceridemia (fenotipo IIb) ⁽³¹⁾.

Actualmente, estos criterios de clasificación siguen siendo los más utilizados en la clínica, aunque tienen ciertas deficiencias, pues no especifican si la hiperlipidemia esta determinada genéticamente, ó es secundaria a factores ambientales y/o a alguna enfermedad, además no incluye al CHDL en los criterios de clasificación. Por otro lado el fenotipo lipoproteico de un individuo con hiperlipidemia puede cambiar en respuesta a variaciones en dieta, peso corporal o tratamiento hipolipemiente. En la tabla 4.2 se muestran las causas primarias y secundarias de dislipidemia indicando los fenotipos asociados.

Tabla 4.2. Etiología de las dislipidemias ⁽³²⁾.

TIPO	CAUSAS PRIMARIAS	CAUSAS SECUNDARIAS
I	Deficiencia de lipoproteín lipasa ó de apo C-II	Lupus eritematoso sistémico (raro)
IIa	Hipercolesterolemia familiar	Hipotiroidismo
IIb	Hiperlipidemia familiar combinada	Síndrome nefrótico, diabetes, anorexia nerviosa
III	Hiperlipoproteinemia familiar tipo III	Hipotiroidismo, diabetes, obesidad
IV	Hiperlipidemia familiar combinada ó hipertrigliceridemia familiar	Diabetes, enfermedad renal crónica
V	Hipertrigliceridemia familiar ó deficiencia de apo C-II	Ingesta de alcohol, beta bloqueadores y anticonceptivos orales.

Clasificación genética. El estudio de numerosas familias, con diferentes tipos de alteraciones lipídicas y manifestaciones clínicas, llevó a conocer las formas de transmisión genética que caracterizan las dislipidemias familiares (tabla 4.3).

Tabla 4.3. Clasificación genética de las dislipidemias ^(22,33).

Hiperlipidemia	Perfil lipídico	Gene(s) implicado(s)	Aterosclerosis prematura	Frecuencia (fenotipo)
Hipercolesterolemia familiar	↑ CLDL	Receptor de LDL	+	Homozigotos 1/500 (IIa) Heterozigotos 1/1000000 (IIa)
Disbetalipoproteinemia	↑ CLDL ↑ TG	Apo-E	+	1/10 000 (III)
Hiperlipidemia familiar combinada	↑ CLDL ↑ TG	?	+	1/100 (IIa, IIb, IV, V)
Hipoalfalipoproteinemia	↓ CHDL	Apo A-I	+	rara
Hipoalfalipoproteinemia	↓ CHDL	Enzima LCAT	-	rara
Hipertigliceridemia familiar	↑ TG de VLDL y Q	Enzima LLP	+	Heterozigotos 1/500 (I)
Hipertigliceridemia familiar	↑ TG de Remanentes de Q e IDL	Apo C-II	+	(I ó V)

CLDL= colesterol de LDL, TG=triglicéridos, Q (Quilomicrón) VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), LDL (Lipoproteínas de baja densidad), LCAT (lecitín colesterol acil transferasa), LLP (lipasa lipoproteica).

Clasificación de acuerdo a riesgo. Una vez demostrada la relación directa ⁽³⁴⁻³⁶⁾ entre las concentraciones de colesterol plasmático y el riesgo de enfermedad cardiovascular, en 1988 el National Cholesterol Education Program (NCEP) ⁽⁴⁰⁾, creó una serie de guías para la evaluación y tratamiento del paciente hipercolesterolémico. Se recomienda cuantificar CT a todos los sujetos mayores de 20 años, al menos una vez cada cinco años; si el CT es mayor de 200 mg/dl, debe determinarse además CLDL y CHDL. En base a estos valores y a la presencia de otros factores de riesgo coronario se determina al tipo de tratamiento a que

debe ser sometido el paciente. Los criterios de clasificación de los lípidos y lipoproteínas de acuerdo con el NCEP se muestran en la tabla 4.4.

4.4. Clasificación de lípidos y lipoproteínas en base a riesgo coronario^(40,41).

Metabolito	Concentración (mg/dl)	Clasificación
Colesterol total	< 200	Deseable
	200-239	Limítrofe alto (riesgo moderado)
	≥ 240	Alto (alto riesgo)
Colesterol de LDL	< 130	Deseable
	130-159	Limítrofe alto (riesgo moderado)
	≥ 160	Alto (alto riesgo)
Colesterol de HDL	< 35	Bajo (factor de riesgo)
Triglicéridos	< 200	Deseable
	200-400	Limítrofe alto (riesgo moderado)
	> 400	Alto (alto riesgo)

CAPITULO V. EPIDEMIOLOGIA DE LAS DISLIPIDEMIAS.

5.1) Las dislipidemias como factor de riesgo (evidencias epidemiológicas).

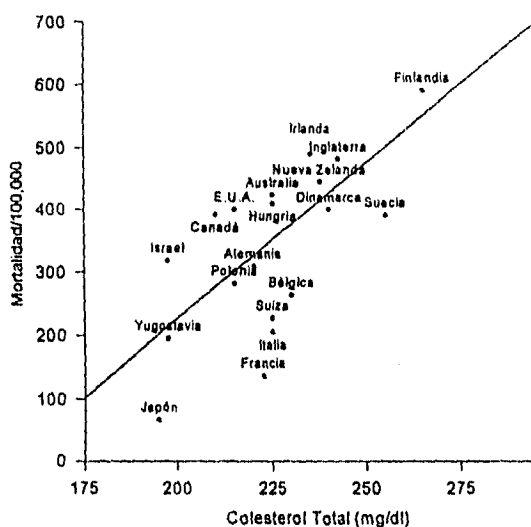
Antes de la Primera Guerra Mundial, la enfermedad arterial coronaria (EAC) y su principal manifestación, el infarto al miocardio, eran padecimientos raros, fundamentalmente por que esta entidad clínica se describió por primera vez en 1912. Para 1940, la EAC ya era la principal causa de muerte países industrializados y su frecuencia continuó aumentando en los siguientes años. Este hecho motivó la realización de numerosos estudios epidemiológicos al inicio de la década de los cincuentas, con el objeto de identificar los factores asociados con la enfermedad arterial coronaria.

Estos trabajos dieron origen al concepto de *factor de riesgo coronario*, término epidemiológico que se refiere a un marcador clínico o bioquímico asociado con un incremento estadísticamente significativo para el desarrollo de una enfermedad, dicha asociación estadística debe estar sustentada por una serie de evidencias clínicas, genéticas, experimentales y patológicas que confirmen su efecto causa⁽⁴²⁾.

A continuación mencionaré algunos de los estudios epidemiológicos más sobresalientes, indicando las estrategias utilizadas, así como la aportación que cada uno tuvo para que los lípidos, en concentraciones elevadas, fuesen reconocidos como factor de riesgo coronario.

Comparaciones entre diversos países. En 1950, se inició el estudio de los 7 países (Japón, Holanda, Yugoslavia, Grecia, Italia, Finlandia y Estados Unidos)⁽³⁴⁾; que incluyó 11000 varones de 45-59 años de edad. Se encontró una relación directa entre la tasa de mortalidad por EAC y la prevalencia de individuos con colesterol sérico por arriba de 250 mg/dl. Simons y col.⁽³⁵⁾ encontraron resultados similares al estudiar individuos de 19 países (figura 5.1), y observaron además una relación inversa entre el CHDL y la mortalidad por EAC.

Figura 5.1. Colesterol sérico y mortalidad coronaria (estudio de 19 países)



Estudios con inmigrantes⁽⁴¹⁾. En 1965 se estudiaron tres grupos de varones japoneses, el primero con residentes en su país de origen, cuya característica fue el consumo de una dieta baja en ácidos grasos saturados y colesterol. El segundo grupo incluyó japoneses que emigraron a Hawái y adoptaron los hábitos higiénico-dietarios de la localidad (dieta rica en ácidos grasos saturados y colesterol). El tercer grupo estuvo formado por sujetos japoneses residentes en California (E.U.A.), que también ingerían una dieta rica en grasa saturada y colesterol. Los individuos del primer grupo, tuvieron valores medios menores de colesterol y una mortalidad más baja, al compararlos con los individuos de los grupos 2 y 3. Los resultados mostraron que la modificación de los hábitos dietarios se reflejan en las cifras de colesterol plasmático y la mortalidad por EAC.

Estudios prospectivos: *Framingham Heart Study*, este estudio se incluyeron 2,228 hombres y 2,845 mujeres de 30 a 62 años de edad, residentes en Framingham, Mass. Después de 14 años de seguimiento 323 hombres y 169 mujeres habían desarrollado alguna de las manifestaciones clínicas de la EAC^(36,37), la incidencia de la enfermedad fue directamente proporcional a las concentraciones de colesterol plasmático, también se encontró una relación inversa entre la incidencia de EAC y las concentraciones plasmáticas de CHDL⁽⁴³⁾. En este estudio, además, se encontró que los triglicéridos probablemente son un factor independiente de riesgo coronario⁽⁴⁴⁾.

El estudio de MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*),⁽³⁸⁾ fue diseñado para evaluar el efecto de la modificación de algunos factores de riesgo coronario (tabaquismo, hipertensión y colesterol elevado), en una muestra de 361,162 hombres de 35 a 57 años de edad. Los resultados señalaron que la asociación del colesterol plasmático con la EAC estuvo presente aún con valores de 180 mg/dl, y que a partir de 240 mg/dl el incremento de riesgo coronario fue mayor. En este estudio también hubo una relación inversa entre las concentraciones de CHDL y el riesgo coronario, asociación informada en otros estudios prospectivos importantes como el Lipid research clinics prevalence and mortality followup-study y el Lipid research clinics primary prevention trial (CPPT)^(45,46).

En los estudios de *prevención secundaria* se ha observado que al tratar individuos hipercolesterolémicos con fármacos hipolipemiantes o con dieta, el perfil lipídico mejora y el riesgo para el desarrollo de EAC disminuye^(39,47,48,49). En individuos menores de 40 años, una disminución de 10% en el colesterol total (20-25 mg/dl) reduce el número de eventos coronarios hasta en un 34%.

5.2) Dislipidemias y el perfil de salud en la población.

Actualmente, en Estados Unidos de Norteamérica se presentan cada año cerca de un millón de infartos al miocardio, de manera que para este país la EAC ha representado un costo muy elevado, en términos de gastos médicos, pérdida de productividad y sufrimiento humano, habiéndose invertido cerca de 15.3 billones de dólares para 1987⁽⁵⁰⁾.

La transformación demográfica, económica, social y cultural que caracteriza al desarrollo de una población implica cambios en su patrón de salud, enfermedad y causas de muerte. El término empleado en el lenguaje epidemiológico para describir este proceso de cambio es el de *transición epidemiológica*⁽⁵¹⁾. En México este fenómeno se ha caracterizado por un incremento en la mortalidad por enfermedades crónico-degenerativas y la disminución en el número de muertes debidas a padecimientos infecto-contagiosos, sin presentarse cambios en la morbilidad.

Se piensa que los cambios observados en el perfil de salud de nuestra población, se deben a un incremento de la esperanza de vida al nacer (de 35 años en 1930, a 69 años para 1990) y a los progresos logrados en el control de las enfermedades transmisibles. La migración cada vez mayor de los habitantes del campo a la ciudades y los cambios en el tipo de ocupación y estilo de vida han determinando los factores de riesgo a los que estamos expuestos.

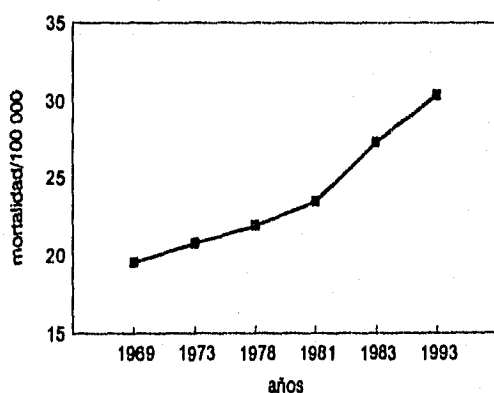
Con respecto al estilo de vida, uno de los cambios más importantes se han generado en los hábitos alimenticios. Entre 1960 y 1978 en el Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubiran"⁽⁵²⁾ se realizó un estudio comparativo con el objeto de conocer los cambios en el patrón alimentario en las zonas urbanas. Durante estos años hubo un incremento importante

en la ingesta de grasa total (13.4%) y colesterol (239.5%), y decrementos en el consumo de fibra (-21.6%), modificaciones asociadas a un mayor riesgo coronario.

Por otro lado, si comparamos las seis principales causas de muerte de hace cuarenta años con respecto a 1990 observaremos los efectos que la transición epidemiológica ha tenido sobre nuestra población⁽⁵¹⁾. En 1950 las enfermedades de tipo infeccioso y las respiratorias representaban el 34.6 y el 20.7% de las causas de defunción respectivamente, las enfermedades de los aparatos circulatorio y digestivo sumaban el 11.3% y los accidentes y tumores malignos ocupaban los últimos lugares con 6 y 2% respectivamente. Para 1990 el primer lugar de defunción lo ocupan las enfermedades del aparato circulatorio con el 20%, seguidos por tumores y accidentes con el 14.4 y 14% respectivamente. Las enfermedades y las respiratorias suman el 20.2% y las defunciones por enfermedades del aparato digestivo aumentaron 2.8% con respecto a 1950.

La tasa de mortalidad por infarto al miocardio en población mexicana muestra una tendencia creciente (figura 5.1), de 19.5 por 100 000 habitantes en 1969, aumentó a 30.4 en 1993^(53,54).

Figura 5.1. Mortalidad por Infarto al miocardio en México (1969-1993)



En países como E.U.A. la tasa de mortalidad por infarto al miocardio llegó a ser de 250 por cada 100 000 habitantes para hombres entre 35 y 74 años⁽⁵⁵⁾, cifra que disminuyó gracias a los programas preventivos llevados a cabo en las últimas décadas⁽⁵⁰⁾.

En México se han realizado algunas encuestas con el objeto de conocer los valores medios de lípidos y lipoproteínas en población mexicana así como las prevalencias de dislipidemias; sin embargo, pocos tienen un diseño adecuado que permita considerarlos representativos de una población heterogénea, por lo que, los resultados obtenidos difícilmente pueden extrapolarse a la población general. Algunos de estos estudios se muestran en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Resultados de algunos estudios epidemiológicos realizados en población mexicana.

Grupo estudiado	n	Edad	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	CLDL (mg/dl)	CHDL (mg/dl)
Profesores y burócratas ⁽⁵⁶⁾	837	Hombres	19-81	211	-	-
	989	Mujeres	18-75	206	-	-
Empleados bancarios ⁽⁵⁶⁾	1108	Hombres	15-84	209	-	-
	826	Mujeres	15-84	192	-	-
Población urbana de bajos ingresos ⁽⁵⁷⁾	565	Hombres	35-64	195	246	126.3
	846	Mujeres	35-64	195.4	187.1	126.5
Población abierta (ENSE) ⁽⁵⁸⁾	12039	Hombres	1-98	185	-	-
	21519	Mujeres	1-98	186.4	-	-
Población abierta (ENEC) ⁽⁵⁹⁾	13628	Población total	20-69	179.9	213.7	116.1
						38.8

La ENSE y la ENEC, son los únicos estudios realizados en una muestra poblacional representativa de todo el país; sin embargo, el primero únicamente proporciona datos de colesterol total, y, aunque la ENEC reporta resultados de todos los lípidos y lipoproteínas no estratifica sus datos por sexo, lo que dificulta su análisis pues es sabido que el sexo masculino "per-se" es un factor independiente de riesgo coronario.

C. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO.

En México, la morbimortalidad por padecimientos cardiovasculares, se ha incrementado considerablemente en los últimos 30 años; de hecho, actualmente ocupa el primer lugar como causa de muerte⁽⁵¹⁾. La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones. En los países desarrollados, la EAC ha tenido un costo muy elevado en términos de pérdidas humanas y materiales, por lo que se han aplicado numerosas estrategias dirigidas a la prevención y control de la aterosclerosis y sus complicaciones, con resultados satisfactorios.

Los países en desarrollo se caracterizan por cambios higiénico-dietarios y del estilo de vida, que favorecen el desarrollo de EAC. Estos antecedentes señalan la necesidad de investigar en población mexicana, las prevalencias de factores de riesgo coronario, particularmente colesterol elevado. Debido a la escasez de información, este estudio fue diseñado para conocer la prevalencia de diversos factores de riesgo coronario, entre los que destacan la prevalencia de dislipidemias y los valores medios de lípidos y lipoproteínas, en una muestra representativa de la población adulta residente en la Ciudad de México.

D. METODOLOGIA.

1. Características de la población estudiada.

El área metropolitana de la Ciudad de México es una de las más grandes del mundo y se encuentra ubicada en dos entidades federativas de la República Mexicana, el Distrito Federal (D.F.) y parte del Estado de México. Este trabajo tomó como población de estudio sólo a los individuos residentes en el D.F., incluyendo las 16 Delegaciones Políticas que lo conforman.

El diseño del estudio fue de tipo transversal y aunque originalmente se diseñó para conocer la prevalencia de hipertensión arterial en adultos mayores de 20 años, el tamaño de muestra fue adecuado para evaluar la prevalencia de dislipidemias; considerando un límite de confianza al 95%, un error máximo tolerado de 2% y suponiendo una prevalencia de enfermedad del 10%. En base a estas condiciones y utilizando la fórmula de Kish & Leslie⁽⁶⁰⁾ se obtuvo un tamaño muestral de 864 individuos. De acuerdo con el censo de población y vivienda de 1986, el 52% de la población total pertenece al sexo femenino, y el 48% al masculino, por lo que en la muestra debieron incluirse 449 mujeres y 415 hombres. La tasa de respuesta del estudio fue del 95.5%, con una muestra final de 825 sujetos de los cuales 387 fueron mujeres y 438 hombres.

2. Diseño muestral.

Debido a que la población de origen era muy grande y heterogénea la muestra se obtuvo con base a un diseño aleatorio de etapas múltiples, que consistió en dividir a la población en estratos o subpoblaciones, cada una de las cuales contiene elementos con características similares de manera que lo hace un subgrupo homogéneo. Posteriormente se procedió a tomar, al azar, una muestra representativa de cada subpoblación que nos dio como

resultado una muestra con las características intrínsecas de la población y cuyo número de individuos fue factible de estudiar.

En el presente estudio se estratificó a la población en base a edad, sexo y tipo de ocupación; el proceso de selección de la muestra de estudio se llevó a cabo en tres etapas, las cuales se describen a continuación.

I. La población fue dividida en dos grandes grupos; el primero incluyó a la población económicamente activa, es decir, aquellos individuos que realizaran alguna de las 19 ocupaciones consideradas el censo económico de 1986. El segundo grupo estuvo formado por la población económicamente inactiva (amas de casa, estudiantes, pensionados y desempleados).

II. El siguiente paso consistió en seleccionar las fuentes muestrales. De la guía telefónica se obtuvieron listados de industrias, universidades, oficinas de gobierno y talleres, de los cuales se seleccionaron aleatoriamente siete centros de trabajo. Tres industrias (laminadora, refresquera y textil), una universidad, oficinas de una delegación política, un comercio y un taller. Así, el grupo económicamente activo estuvo integrado por trabajadores de 16 de las 19 ocupaciones consideradas en el censo económico (profesionistas, técnicos y personal especializado, maestros y afines, trabajadores del arte, funcionarios públicos, gerentes del sector privado, supervisores de obreros, artesanos y obreros, ayudantes de obreros, oficinistas, vendedores dependientes, vendedores ambulantes, empleados en servicio, trabajadores domésticos, operadores de transporte, protección y vigilancia).

El grupo económicamente inactivo fue seleccionado de listados de escuelas públicas y privadas proporcionados por la Secretaría de Educación Pública y de Centros Comunitarios para el Desarrollo Integral de la Familia (CCDIF). Fueron incluidas cuatro escuelas

secundarias, en las que se estudiaron a los padres de familia y familiares mayores de 20 años que no tuvieran una actividad económicamente remunerada; el grupo de estudiantes fue tomado de una escuela de estudios superiores, y los jubilados y desempleados en un CCDIF.

III. De cada fuente seleccionada se solicitó un listado de trabajadores, alumnos, padres de familia, familiares o integrantes de los diferentes programas del CCDF, procediéndose a la obtención de las unidades muestrales.

En cada una de las instituciones en las que se llevó a cabo el estudio se obtuvo autorización de las autoridades correspondientes, y se adecuó un espacio físico en el que se llevaron a cabo las distintas mediciones. A cada participante se le informó de manera verbal y escrita el propósito de la investigación y se obtuvo su autorización por escrito; además de darles las indicaciones previas a la toma de muestra (ayuno de 12 hrs., no ingerir alcohol durante las 48 hrs. previas a la toma de muestra ni alimentos ricos en grasa). Este estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

3. Historia Clínica.

A cada sujeto se le aplicó un cuestionario, previamente validado, con el objeto de conocer los antecedentes personales y familiares de infarto agudo al miocardio (I.M), hipertensión arterial (HTA), enfermedad vascular cerebral (EVC), claudicación intermitente, obesidad y diabetes mellitus (D.M). También se obtuvo información sobre el consumo de cigarrillos y alcohol y sal; se investigó estilo de vida y el tipo de ocupación así como el tipo de actividades desarrolladas durante el tiempo libre.

El nivel socioeconómico fue evaluado por la monto de salarios mínimos (S.M) percibidos mensualmente; en el nivel socioeconómico bajo la percepción mensual fue menor a 3 salarios mínimos; en el medio el ingreso osciló entre 3-7 S.M., y el alto presentó un ingreso mensual superior a los 7 S.M.

4. Exploración física.

Como parte de la evaluación cardiovascular se midió la presión arterial sistólica y diastólica con un baumanómetro de mercurio, realizando tres determinaciones a cada individuo y reportando el promedio entre la segunda y la tercera.

La presencia de HTA se consideró cuando existía un previo diagnóstico; o bien, si la presión arterial sistólica fue superior a 140 mmHg y/o la presión diastólica fue mayor a 90 mmHg (criterio utilizado por la Organización Mundial de la Salud).

5. Mediciones Antropométricas.

En cada individuo se midió el peso corporal en kilogramos (Kg), la estatura en metros (m), y con cinta métrica flexible las circunferencias de la cintura y la cadera; tomando como punto de medición de cintura la región umbilical y de cadera el relieve más alto de la región glútea, los valores fueron reportados en centímetros (cm).

Se calculó el índice de masa corporal, dividiendo los valores de peso en Kg entre la estatura al cuadrado (m^2); considerando sobrepeso cuando los individuos tuvieron un IMC superior a $27 \text{ Kg}/m^2$.

La distribución de la grasa corporal se cuantificó mediante la relación cintura/cadera (C/C); considerándose como distribución central los valores de C/C mayores a 0.8 en mujeres y a 0.9 en hombres.

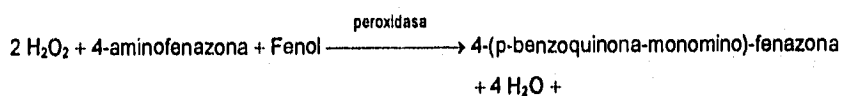
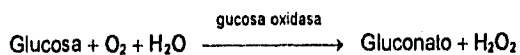
Se diagnosticó diabetes mellitus (D.M.), de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, si los sujetos presentaron una glucemia en ayuno mayor a 140 mg/dl; o bien, existía un diagnóstico previo de la enfermedad.

6. Exámenes de Laboratorio.

Los exámenes de laboratorio se llevaron a cabo en una muestra de sangre venosa obtenida en ayuno de 12 horas, la muestra fue tomada después de 15-20 minutos de reposo en posición sedente en un tubo con anticoagulante (EDTA en concentración de 1mg/ml sangre). Se separó el plasma del paquete globular por centrifugación a 2000 rpm durante 20 minutos. Las muestras se guardaron en refrigeración (2-8 °C) hasta la medición del perfil lipídico que se realizó en un período no mayor a 2 días después de la toma de muestra.

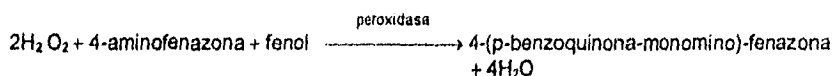
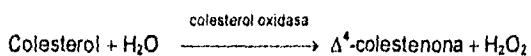
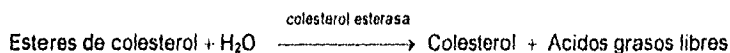
Las cuantificaciones de glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), así como el contenido en colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (CHDL) se realizaron con reactivos Boehringer Mannheim, por métodos enzimáticos, en un autoanalizador bicromático ABBOTT VP serie II.

-Determinación de glucosa (GOD-PAP).



El peróxido de hidrógeno producido, reacciona con un aceptor de hidrógeno(4-aminofenazona) cromogénico, catalizado por una peroxidasa, dando un color cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra. La cuantificación se realizó leyendo en un espectrofotómetro bicromático (470-560 nm), contra blanco de reactivo.

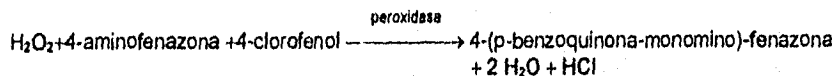
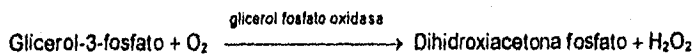
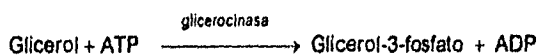
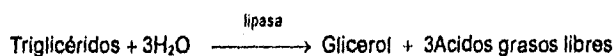
-Determinación de colesterol (CHOD-PAP)⁽⁶¹⁾.



Esta es una determinación enzimática acoplada al uso de un colorante con capacidad oxidorreductora (4-aminofenazona), en la que el color desarrollado es proporcional a la aparición del colorante oxidado (4-(p-benzoquinona-monomino)-fenazona), y por tanto a la concentración de colesterol en la muestra. La cuantificación se realizó leyendo en un espectrofotómetro de 500-600nm contra blanco de reactivo.

La determinación del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad se realizó precipitando con ácido fosfotúngstico y magnesio⁽⁶²⁾ las lipoproteínas que contienen apo-B (VLDL y LDL). El sobrenadante de la centrifugación contiene las HDL cuya concentración de colesterol es determinada por el mismo método enzimático-colorimétrico empleado para cuantificar el colesterol total.

-Determinación de triglicéridos. (GPO-PAP)⁽⁶³⁾.



También es una determinación enzimática que utiliza el mismo colorante (4-aminofenazona), el color desarrollado también es proporcional a la aparición del colorante oxidado (4-(p-benzoquinona-monomino)-fenazona) y refleja la concentración de triglicéridos en la muestra. La cuantificación se realizó leyendo en un espectrofotómetro de 500-600nm contra blanco de reactivo.

Los valores de colesterol de LDL (CLDL) se calcularon utilizando la fórmula de Friedewald modificada por DeLong y col.⁽⁶⁴⁾

$$CLDL = CT - ((TG \times 0.16) + CHDL)$$

Los coeficientes de variación intraanálisis para CT, TG y CHDL fueron de 1.1%, 0.6% y 1.4%, respectivamente; y la variación interanálisis fue de 3.1%, 2.6% y 3.9%, en cada caso. Todas las determinaciones se realizaron bajo un estricto control de calidad certificada por el CDC (Center for Disease Control and Prevention) de Atlanta, Georgia (E.U.A.).

7. Criterios para la clasificación de dislipidemia.

Los criterios para la clasificación de los sujetos estudiados en función de sus concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas fueron propuestos por el National Cholesterol Education Program II⁽⁴¹⁾ (tabla 4.4).

El riesgo de cada paciente se evaluó con base a la relación CLDL/CHDL o índice aterogénico (IA), los pacientes con un índice mayor a 3.5 fueron clasificados como de alto riesgo.

8. Análisis estadístico.

Las variables continuas son expresadas como medias \pm desviación estándar, y las variables categóricas en porcentajes. La prueba de *t* de student fue utilizada para analizar las variables de tipo continuo y para las variables categóricas se utilizó χ^2 . La comparación de

los valores medios de lípidos y lipoproteínas entre estratos socioeconómicos se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA).

En todos los casos, se consideró significancia estadística a partir de un valor de $p < 0.05$.

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico EPI INFO versión 5.0.

E. RESULTADOS.

En la tabla 1 se muestran las características antropométricas y los promedios de lípidos y lipoproteínas de la población estudiada. La edad y el IMC, fueron significativamente mayores en las mujeres que en los hombres ($p < 0.05$). En ambos sexos se observó una relación cintura/cadera con tendencia a la obesidad central ($C/C > 0.8$ en mujeres y $C/C > 0.9$ en hombres), encontrando que la media fue mayor para los hombres ($p < 0.001$).

Los valores medios de CT y CLDL fueron semejantes en ambos sexos; en tanto que, las cifras de CHDL fueron mayores en las mujeres ($p < 0.001$) y las concentraciones medias de TG y la relación CLDL/CHDL fueron mas altas en el sexo masculino ($p < 0.001$).

Tabla No.1 Características antropométricas y valores medios de lípidos y lipoproteínas en adultos de la Ciudad de México.

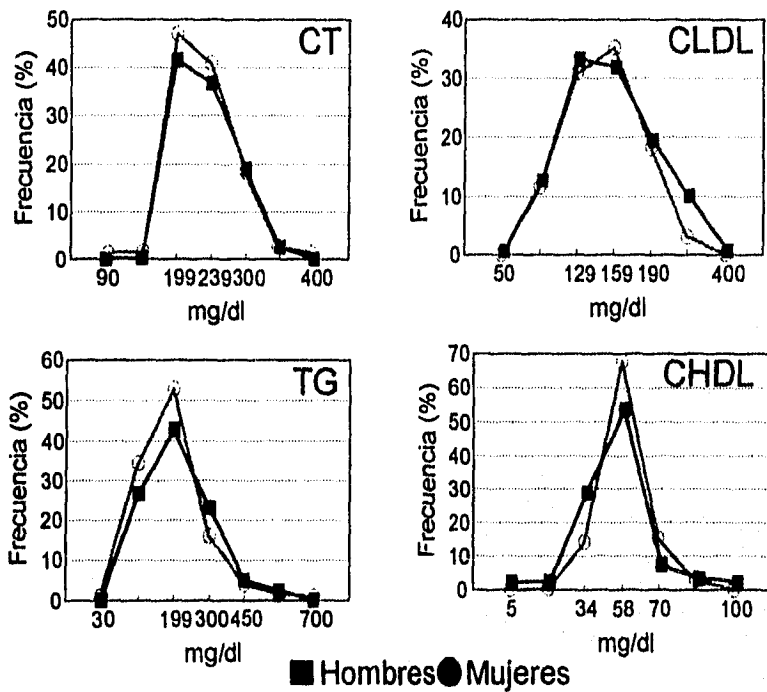
VARIABLE	n	HOMBRES	n	MUJERES	p*
Edad (años)	438	40.3 ± 13.6	387	42.3 ± 12.6	<0.05
IMC (kg/m ²)	387	26.07 ± 3.6	363	26.7 ± 4.5	<0.05
C/C	384	0.97 ± 0.22	374	0.87 ± 0.5	<0.001
CT (mg/dl)	438	208.3 ± 43.4	387	206.8 ± 36.6	NS
CLDL (mg/dl)	438	141.0 ± 38.4	387	136.5 ± 32.3	NS
CHDL (mg/dl)	438	40.2 ± 10.7	387	47.3 ± 12.0	<0.001
TG (mg/dl)	438	170.0 ± 94.4	387	144 ± 74.7	<0.001
CLDL/CHDL	438	3.8 ± 1.7	387	3.1 ± 1.03	<0.001

Los valores expresan $\bar{X} \pm D.E.$ IMC=Índice de masa corporal, C/C= Cintura/Cadera, CT=Colesterol total, CLDL=Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, CHDL=Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, TG= triglicéridos, CLDL/CHDL= Índice aterogénico. * Obtenida por *t student*.

Las distribuciones de lípidos y lipoproteínas en hombres y mujeres de la Cd. de México se presentan en la figura 1. En ambos sexos el CT y el CLDL tuvieron distribuciones semejantes. En cuanto a los TG, en el sexo masculino se observó un ligero desplazamiento

hacia valores altos, encontrando un 12.8% más de sujetos distribuidos en valores mayores a 200 mg/dl. Por otra parte la curva de distribución del CHDL mostró desplazamiento hacia valores bajos, con 17.2% más de hombres con valores inferiores a 34 mg/dl.

Figura 1. Distribución de frecuencias de lípidos y lipoproteínas



En cuanto a prevalencias de factores de riesgo coronario, la obesidad, la diabetes y la hipertensión fueron significativamente más frecuentes en las mujeres, mientras que el consumo de cigarrillos lo fue en los hombres (tabla 2).

La prevalencia de antecedente personal de infarto al miocardio fue de 1.1% en los hombres y 1.8% en las mujeres, no encontrándose diferencias significativas.

Tabla No.2 Prevalencia de factores de riesgo en población adulta de la Ciudad de México.

VARIABLE	n	HOMBRES	n	MUJERES	p*
Obesidad (%)	387	34.9	363	41.6	<0.01
Diabetes (%)	394	6.6	363	11.0	<0.05
Hipertensión (%)	438	14.2	386	27.2	<0.001
Fumadores (%)	434	42.6	386	18.1	<0.001

Obesidad= IMC>27 Kg/m², * Obtenida por χ^2

Los valores medios de lípidos y lipoproteínas, estratificados por edad y sexo se muestran en la tabla 3. En los hombres las concentraciones de CT, CLDL, y TG se incrementaron con la edad hasta los 50 años, siendo mayores respecto a las mujeres de sus respectivos grupos etéreos. Por otro lado, en el sexo femenino se observó un incremento similar en estas tres variables, que continuó hasta los 60 años. A partir de los 50 años en el hombre, y de los 60 años en la mujer, los valores medios de CT, CLDL y TG disminuyeron sin embargo, fueron siempre mayores en la mujer, excepto para TG que fueron semejantes en ambos sexos.

Los valores promedio del CHDL fueron más altos en las mujeres que en los hombres de cualquier edad. Ni en los hombres, ni en las mujeres las concentraciones de esta lipoproteína se modificaron con la edad.

El índice de riesgo aterogénico fue significativamente mayor en los varones hasta los 50 años ($p < 0.01$), de la sexta década en adelante, aunque las cifras continuaron siendo mayores, las diferencias no fueron significativas.

De acuerdo con el índice de riesgo aterogénico (corte CLDL/CHDL>3.5), los grupos de edad en mayor riesgo fueron los hombres de la quinta década (4.07 ± 2.29) y las mujeres de la

sexta (3.41 ± 1.18). Cabe destacar que estos individuos tuvieron además las mayores medias de TG; 213 ± 102 mg/dl y 175 ± 97 mg/dl, respectivamente.

Tabla No.3 Valores medios de lípidos y lipoproteínas estratificados por edad y sexo.

Edad (años)	n	CT	CLDL	TG	CHDL	CLDL/CHDL
HOMBRES						
20-29	96	187 ± 44	129 ± 40	113 ± 55	40 ± 11	3.38 ± 1.43
30-39	137	215 ± 41	148 ± 38	165 ± 81	40 ± 9	3.85 ± 1.23
40-49	103	220 ± 44	146 ± 37	213 ± 102	39 ± 11	4.07 ± 2.29
50-59	56	215 ± 40	143 ± 36	198 ± 116	40 ± 13	3.96 ± 1.90
60-69	33	198 ± 37	128 ± 36	168 ± 95	43 ± 12	3.19 ± 1.23
≥ 70	13	206 ± 30	139 ± 26	157 ± 59	42 ± 10	3.47 ± 0.95
Total	438	206 ± 43	141 ± 38.4	169 ± 94	40 ± 11	3.8 ± 1.7
MUJERES						
20-29	43	181 ± 33	115 ± 30	123 ± 63	47 ± 11	2.64 ± 1.01
30-39	159	199 ± 29	131 ± 25	130 ± 62	48 ± 12	2.92 ± 0.92
40-49	90	219 ± 38	147 ± 32	153 ± 82	47 ± 13	3.36 ± 1.07
50-59	47	224 ± 40	150 ± 39	175 ± 97	46 ± 11	3.41 ± 1.18
60-69	30	214 ± 36	139 ± 31	167 ± 67	48 ± 11	2.98 ± 0.75
≥ 70	18	218 ± 47	144 ± 43	151 ± 70	50 ± 12	3.08 ± 1.19
Total	387	207 ± 37	138 ± 32.3	144 ± 74	47 ± 12	3.1 ± 1.0

Los valores expresan $\bar{X} \pm D.E.$ CT=Coolesterol total, CLDL=Coolesterol de las lipoproteínas de baja densidad, CHDL=Coolesterol de las lipoproteínas de alta densidad, TG= triglicéridos, CLDL/CHDL=índice aterogénico..

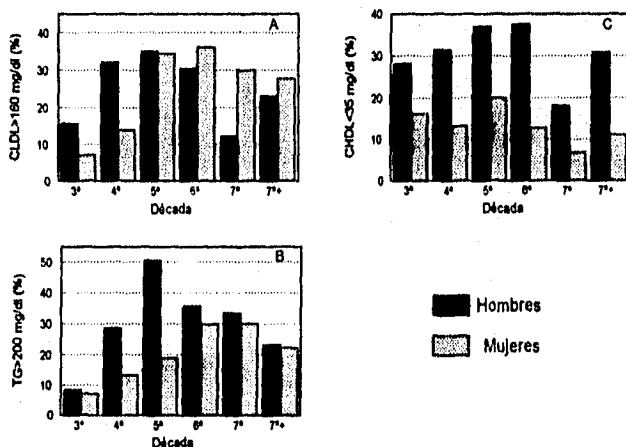
Las prevalencias de dislipidemias, estratificadas por edad y sexo, se muestran en la figura 2.

Ya que el CT y el CLDL tuvieron distribuciones de frecuencia semejantes (figura 1), y que sus valores promedio en función de la edad y el sexo no mostró diferencias (tabla 3), la prevalencia de hipercolesterolemia (HC) se analizó únicamente en función de CLDL, que además es un mejor indicador de riesgo^(37,41,65).

El porcentaje de individuos, hombres o mujeres, con $CLDL \geq 160$ mg/dl aumentó significativamente con la edad (hombres $p < 0.01$, mujeres $p < 0.001$); con un incremento máximo en los hombres del 19.4% entre la 3ª y la 5ª décadas y en las mujeres del 29.2%, entre la 3ª y la 6ª. En ambos grupos, las prevalencias de HC disminuyeron después de los 60 años; particularmente en el sexo masculino, en el que la prevalencia fue aproximadamente 1.5 veces menor, al comparar los individuos de la tercera década con los varones mayores de 70 años (figura 2A).

En el hombre, la prevalencia de hipertrigliceridemia aumentó significativamente con la edad ($p < 0.001$); de 8.3% en la tercera década a 50.5% en la quinta, disminuyendo en los años posteriores (figura 2B). El porcentaje de mujeres con triglicéridos mayores de 200 mg/dl fue del 7% en la tercera década incrementándose hasta 30.0% en el grupo de 60-69 años de edad ($p < 0.05$). La prevalencia de hipertrigliceridemia en el sexo femenino fue menor que en el masculino de todos los grupos etáreos.

Figura 2. Prevalencia de dislipidemias estratificadas por edad y sexo.

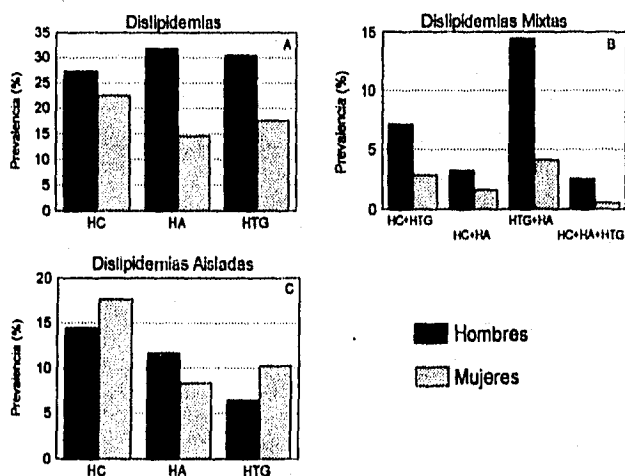


La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia (HA) mostró incrementos discretos en el hombre, con un descenso importante a los 60 años de edad y un nuevo aumento a los 70 años. En las mujeres, no se encontró tendencia alguna de la HA respecto a la edad, aunque, tuvieron cifras significativamente menores a las de los hombres de todos los grupos etáreos (figura 2C).

En la figura 3 se muestran las prevalencias de dislipidemias totales, aisladas y mixtas, en hombres y mujeres. La HC, HA y la HTG fueron mayores en los hombres que en las mujeres (panel A). La presencia de más de una anomalía lipídica fue más frecuente en el sexo masculino, con significancia estadística para HC+HTG ($p<0.01$), HTG+HA ($p<0.001$) y la presencia de las tres alteraciones lipídicas juntas (HC+HA+HTG, $p<0.05$) (panel B).

La prevalencia de HC e HTG aisladas fue mayor en la mujer, y la HA fue mayor en el hombre (panel C), en estos casos las diferencias no fueron significativas.

Figura 3. Prevalencia de dislipidemias aisladas y mixtas en adultos de la Ciudad de México.



Las prevalencias de HC, HA, e HTG en individuos "sanos" de ambos sexos, se compararon con aquellos que tuvieran alguna de las entidades clínicas consideradas factores de riesgo coronario, y con aquellos que ya tenían enfermedad aterosclerosa (IM y/o EVC), los resultados se muestran en la tabla 4.

En ambos sexos, la hipertrigliceridemia se encontró más frecuentemente en los individuos obesos, hipertensos, diabéticos y con EVC, mientras, la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia fue mayor en hombres y mujeres obesos. El antecedente de infarto al miocardio estuvo asociado a una mayor prevalencia de hipercolesterolemia en los varones.

Cabe destacar que la prevalencia de dislipidemias en individuos con otros factores de riesgo coronario, tuvo una frecuencia mayor en el hombre que en la mujer en la mayoría de los casos.

Tabla No.4 Prevalencia de dislipidemia en hombres y mujeres adultos con factores de riesgo coronario adicionales.

Entidad clínica	HOMBRES			MUJERES		
	HC	HA	HTG	HC	HA	HTG
Sanos	20.5	25.0	22.7 *	22.5	10.8	9.0 **
OB	29.6	45.2 ***	49.6 ***	23.2	56.9 *	24.5 **
HTA	31.5	31.5	39.6 **	27.7	14.6	25.4 *
DM	38.5	38.5	46.2 *	25.0	7.5	40.0 ***
TAB	28.1	35.7	31.4	18.8	15.7	17.1
IM	80.0 **	40.0	40.0	28.6	14.3	42.9
EVC	50.0	25.0	75.0 *	0	0	66.7 *

HC= hipercolesterolemia, HA= hipoalfalipoproteinemia, HTG= hipertrigliceridemia, OB= obesidad, HTA= hipertensión, DM= diabetes mellitus, TAB= tabaquismo, IM= infarto al miocardio, EVC= enfermedad vascular cerebral. *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05. * Obtenida por χ^2

Con el objeto de conocer el efecto del estrato socioeconómico sobre los valores medios de lípidos y la prevalencia de dislipidemias, la muestra se dividió en tres categorías (estrato socioeconómico bajo, medio y alto)(tabla 5).

Las concentraciones promedio de CT, CLDL y CHDL fueron mayores en el estrato medio ($p<0.05$, $p<0.01$ y $p<0.05$ respectivamente), mientras los valores más altos de TG se encontraron en el estrato bajo ($p=0.05$).

La hipercolesterolemia debida a CLDL fue más prevalente en el estrato medio ($p<0.01$); y, aunque sin significancia estadística, la hipertrigliceridemia en el nivel socioeconómico bajo fue mayor, respecto al nivel socioeconómico alto (24.6% vs. 15%).

Las prevalencias de dislipidemias fueron mayores en los hombres que en las mujeres de todos los estratos socioeconómicos (dato no mostrado).

Tabla No.5 Valores medios de lípidos y prevalencia de dislipidemias por estrato socioeconómico (Cd. de México).

	Bajo (n=577)	Medio (n=125)	Alto (n=40)
CT	205.5 ± 39.4	215.2 ± 41.3	215 ± 47.4
CLDL	136.8 ± 35.2	145.8 ± 34.3	147.8 ± 43.6
TG	158.7 ± 89	143.8 ± 62.7	134.5 ± 77.4
CHDL	43.3 ± 11.6	48.4 ± 13.5	45.7 ± 11.4
CLDL/CHDL	3.4 ± 1.5	3.3 ± 1.0	3.5 ± 1.6
HC	17.0	30.4	27.5
HTG	24.6	20.8	15.0
HA	22.9	23.2	20.0

Los valores expresan $\bar{X} \pm D.E.$ CT=Colesterol total, CLDL=Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, CHDL=Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, TG= triglicéridos, CLDL/CHDL=Índice aterogénico, HC= hipercolesterolemia, HA= hipoalfalipoproteinemia, HTG= hipertrigliceridemia.

F. DISCUSION

Estudios epidemiológicos realizados en diversas poblaciones, han mostrado una clara asociación entre el colesterol y la incidencia de infarto al miocardio^(34-39,65). En base a estos resultados, el National Cholesterol Education Program (NCEP) de E.U.A. ha sugerido la cuantificación de al menos el CT en adultos mayores de 20 años, particularmente en aquellos con antecedentes familiares o personales de enfermedad aterosclerosa^(40,41).

En nuestro estudio, los valores medios de CLDL, así como la prevalencia de HC de alto riesgo, en hombres y mujeres, fueron ligeramente mayores o muy parecidas a las reportadas para población estadounidense^(66,67), (CLDL=141 mg/dl vs. 132 mg/dl en hombres; 136.5 mg/dl vs. 126 mg/dl en mujeres. HC=27.2% vs. 23.8% en hombres; 22.5 vs. 22.2% en mujeres).

A pesar de la similitud de estos resultados, la tasa de mortalidad por infarto al miocardio en México es menor, respecto a individuos norteamericanos (32.34/100,000 vs. 110/100,000)⁽⁵⁰⁾. Se ha sugerido, que la aparente protección contra la EAC de la población mexicana esta determinada genéticamente⁽⁶⁸⁾. Sin embargo, las diferencias pudieran deberse a que la población estadounidense ha tenido un mayor tiempo de exposición a los factores de riesgo coronario, particularmente colesterol elevado. Desafortunadamente, en México no existe información que permita evaluar la magnitud del riesgo a que ha estado expuesta la población y sus cambios a lo largo del tiempo; sin embargo, las crecientes tasas de mortalidad por padecimientos cardiovasculares observadas en los últimos 30 años, sugieren que los hábitos higienicodletarios y de estilo de vida han cambiado desfavorablemente, con incrementos del riesgo coronario en la población.

Al igual que en otros estudios^(65,66-71), en nuestra serie las cifras medias de CLDL y TG se incrementaron con la edad y, en general, fueron mayores en los hombres que en las mujeres. Esto parece ser debido a que como han mostrado los estudios cinéticos del metabolismo de lípidos⁽⁷²⁾ la síntesis y actividad del receptor hepático de las LDL disminuye conforme aumenta la edad, lo cuál se manifiesta en incrementos del tiempo de residencia y consecuentemente de la concentración de la lipoproteína en el plasma. Al igual que las LDL, las concentraciones de TG se elevan con el aumento en la edad, pero en este caso el incremento esta dado por tasas mayores de producción de las VLDL.

Se ha sugerido que las diferencias entre sexos se debe a que los estrógenos ejercen un efecto protector contra la EAC⁽⁷³⁾. Esta acción parece estar mediada por el aumento en la síntesis y actividad del receptor hepático de LDL producido por estas hormonas, lo que favorece la depuración de la partícula lipoproteica⁽⁷⁴⁾. El efecto de los estrógenos endógenos sobre el metabolismo de VLDL aún no es bien conocido⁽⁷⁴⁾, sin embargo, se ha observado una relación inversa entre sus concentraciones y los triglicéridos plasmáticos.

En el presente estudio, las prevalencias de HC e HTG en los adultos jóvenes (20-30 años) fueron mayores a las informadas para población norteamericana del mismo grupo etáreo⁽⁶⁷⁾. Cabe destacar, que con la edad además de incrementarse la concentración de lípidos, se agregan otros factores de riesgo coronario como la hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad; es probable entonces que el riesgo coronario al que están expuestos estos sujetos se incremente en las siguientes décadas. Por lo tanto, la detección temprana de HC así como la implementación de programas de prevención primaria, podrían retardar e incluso evitar la aparición de la aterosclerosis y sus complicaciones en individuos de edad media y avanzada en nuestro país.

Diversos estudios longitudinales han mostrado una asociación inversa entre el CHDL y las tasas de morbilidad por EAC, por cada mg/dl de incremento en la concentración de CHDL el riesgo coronario puede disminuir de 2-3%^(45,46). En base a estos datos, el NCEP estableció que las cifras de CHDL < 35 mg/dl constituyen un factor de riesgo independiente para esta enfermedad⁽⁴¹⁾.

En el presente estudio, las concentraciones de CHDL fueron menores a las encontradas en población anglosajona⁽⁶⁶⁾, pero muy paradas a las observadas en mexicanoamericanos⁽⁶⁸⁾. La concentración plasmática de CHDL está determinada genéticamente, pero también puede ser modificada por factores ambientales como la actividad física y la dieta. La dieta rica en carbohidratos, el sedentarismo y la obesidad, principalmente de tipo central, son algunos de los factores frecuentemente asociados con valores bajos de CHDL^(75,76,77). Estudios epidemiológicos realizados en población mexicanoamericana han revelado una prevalencia mayor de obesidad y un consumo mas alto en carbohidratos y baja en grasa, en comparación con la población sajona^(68,78). Estas características antropométricas y dietarias, aunadas a la herencia podrían ser las causas de las concentraciones más bajas de CHDL en población mexicana.

La participación de los valores elevados de triglicéridos en el desarrollo de aterosclerosis continúa siendo un tema controversial. Varios autores han informado asociación de la HTG con eventos coronarios en análisis de correlación simple, pero al ajustar por otras variables, como las concentraciones de CHDL se pierde la significancia estadística⁽⁴⁴⁾.

Los valores medios de TG en los residentes del Distrito Federal estudiados por nosotros son más altos que los informados por otros autores en población de E.U.A.⁽⁶⁶⁾, pero mas bajos que los observados en mexicanoamericanos⁽⁶⁸⁾ y los residentes del D.F. de estrato

socioeconómico bajo⁽⁷⁹⁾. Al estratificar a los participantes de esta encuesta por nivel socioeconómico, los de nivel más bajo tuvieron concentraciones mayores de TG que los de niveles alto y medio, lo cual está de acuerdo con lo informado por González y col.⁽⁷⁸⁾.

Las prevalencias de HTG de 30.4% en los hombres y de 17.6% en las mujeres de nuestro estudio, también son mayores a las informadas en población blanca norteamericana⁽⁶⁷⁾ (10.6%). Estas diferencias probablemente son debidas a un mayor consumo de carbohidratos por parte de la población mexicana^(68,77).

Por otra parte encontramos que la HTG frecuentemente estuvo asociada a otras condiciones como obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y valores bajos de CHDL. Hallazgos similares han sido reportados en otros estudios^(80,81,82). Este conjunto de anomalías eleva notablemente el riesgo para el desarrollo de EAC, y es conocido como síndrome plurimetabólico o síndrome de resistencia a la insulina^(44,83); otra anomalía constituyente de este síndrome es la presencia de LDL pequeñas y densas. Halle y col.⁽⁸⁴⁾ estudiaron la influencia de la HTG sobre el número y composición de las partículas de LDL, encontrando partículas más densas y pequeñas en los sujetos que además de HC cursaron con HTG. Este fenotipo de LDL, descrito en la literatura como fenotipo B^(85,86), es potencialmente aterogénico ya que la lipoproteína tiene una mayor susceptibilidad para ser modificada químicamente y por lo tanto a ser depurada del plasma por macrófagos, que al transformarse en células espumosas son precursoras de la placa de ateroma⁽⁸⁶⁾. En nuestro estudio esta asociación lipídica estuvo presente en el 7.1% y 2.8% de hombres y mujeres, respectivamente.

En el 3.2% de los hombres y el 1.6% de las mujeres, coexistieron la hipercolesterolemia y la hipoalfalipoproteinemia y, de éstos, el 2.5% de sujetos masculinos y 0.5% de sujetos del

sexo femenino tuvieron además hipertrigliceridemia. Los estudios de PROCAM y Helsinki^(87,88), han destacado que los sujetos con tres anormalidades lipídicas (HC, HA e HTG), tienen un riesgo significativamente mayor para desarrollar EAC, en comparación con aquellos que no son hipertrigliceridémicos. Muy probablemente el poder predictivo de este patrón lipídico se debe a su asociación con el fenotipo B de LDL^(85,86).

Las prevalencias de individuos con 2 o más alteraciones lipídicas, parecieran bajas, pero si consideramos la densidad de población en la Ciudad de México, el número de sujetos con un elevado riesgo coronario es importante.

En resumen, los resultados de este estudio, realizado en población de la Ciudad de México seleccionada de manera aleatoria, muestra prevalencias altas de dislipidemias. Las anormalidades de los lípidos y de las lipoproteínas se encontraron frecuentemente asociadas a otras condiciones bien conocidas como factores de riesgo cardiovascular. Estos hallazgos seguramente están participando en el aumento de la incidencia en la morbimortalidad por cardiopatía coronaria. Las estrategias de prevención de enfermedad cardíaca que involucra la corrección o modificación de estos factores de riesgo han dado como resultado decensos en las complicaciones y mortalidad producidas por los padecimientos coronarios^(36,47,50). En nuestro país es urgente iniciar medidas similares que modifiquen favorablemente la curva ascendente de la aterosclerosis y sus complicaciones.

G. CONCLUSIONES

- ◆ La población mexicana, residente de la Ciudad de México tiene una alta frecuencia de HC, particularmente en los hombres de la 4ª y 5ª décadas, y en las mujeres de la 5ª y la 6ª.
- ◆ Las prevalencias de HTG e HA encontradas en nuestro estudio, fueron mayores a las reportadas en población anglosajona.
- ◆ La presencia de más de una alteración lipídica en la población de la Ciudad de México fue alta, particularmente la HA combinada con HTG. Estos sujetos tienen un riesgo considerablemente mayor para el desarrollo de EAC.
- ◆ La presencia de otros factores de riesgo coronario fue más común en los sujetos con HTG.
- ◆ El estrato socioeconómico medio, presentó una prevalencia significativamente mayor de HC, mientras el bajo tuvo una mayor frecuencia de sujetos con HTG.
- ◆ Los resultados de este estudio señalan la necesidad de implementar programas de prevención primaria y secundaria, adecuados a la heterogeneidad de la población mexicana.
- ◆ Es necesario realizar estudios prospectivos que ayuden a establecer valores de corte adecuados a la población mexicana.

H. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bohinski R.C., *Modern Concepts in Biochemistry*, 5ª edición, Ed. Allyn and Bacon inc., U.S.A. 1987. pp.417-440.
2. Zorrilla H.E., *Definición y clasificación de lípidos*. En Zorrilla H.E., *Lípidos Séricos en la Clínica.*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1989. pp.2-8.
3. Mc.Grarry J., *Lipid metabolism I: Utilization and storage of energy in lipid form*. En Devlin T.M., *Textbook of Biochemistry with clinical correlations.*, 3ª edición, Ed. Wiley-Liss, U.S.A. 1992. pp.388-392.
4. Lehninger L.A., *Principles of Biochemistry.*, Ed. Whort Publishers inc., New York 1982. pp.303-318.
5. Mayes P.A., *Lípidos de importancia fisiológica*. En Murray R.K., Mayes A.P., Ganner K.D., Rodwel W.V., *Bioquímica de Harper*, 12ª edición, Ed.Manual Moderno, México 1992. pp.135-144.
6. Magos L.C., *Lipoproteínas y apoproteínas*. En Zorrilla H.E., *Lípidos Séricos en la Clínica.*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1989. pp.30-44.
7. Schmitz G. and Williamson E., *High-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and mebrane protection*. *Curr. Opin. Lipidol.* 1991. 2: 177-189.
8. Vassilis I.Z., Christos C., Eleni E.Z., *Apolipoprotein and lipoprotein syntesis and modifications*, *Curr. Opin. Lipidol.* 1991 2:149-155.
9. Gerald F., Watts M.D., *Cholesterol and coronary heart disease. Discovering de link*, Ed.Merck Sharp and Dohome, London 1990. pp.52-66.
10. Olivercona T., Bengtsson G., *Lipoprotein lipase and hepatic lipase*, *Curr. Opin. Lipidol.* 1990, 1:222-230.
11. Ganong W., *Manual de fisiología médica*, 7ª edición, Ed. El manual moderno, Mex. D.F., 1976, pp. 403-434.
12. Ahumada A.M., *Transporte de lípidos séricos: metabolismo de las lipoproteínas*. En Zorrilla H.E., *Lípidos Séricos en la Clínica.*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1989. pp.46-57.
13. Mahley W.R. and Mahmood H.M., *Chilomicron and chilimicron remanant catabolism*. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994. 5: 170-176.
14. Ahumada A.M., *Dislipoproteinemia*. En Cueto L.G. *Prevención de la Aterosclerosis en México*. Ed.Intersistemas S.A. deC.V. (AMPAC), México (1989), pp.35-48.
15. Griffin A.B. and Packard J.C., *Metabolism of VLDL and LDL subclasses*. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994, 5: 200-206.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

16. Tall A., *Metabolic and genetic control of HDL cholesterol levels*. J. Intern. Med. 1992, 231: 661-668.
17. Franceschini G., Maderna P., Sirtori C.R., *Reverse cholesterol transport: physiology and pharmacology*, *Atherosclerosis* 1991. 88: 99-107.
18. Cueto G.L., Barrios R., Pérez G. G., *Prevención de la aterosclerosis coronaria: (I). Conceptos patológicos y etiopatogénicos básicos*. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1987. 57:331-336.
19. Silverman D.I. *Atherogenesis*. En Waters D.D. *Stabilization of coronary atherosclerosis*. Ed. Science press. 1994. 15-22.
20. Gerald F., Watts M.D., *Cholesterol and coronary heart disease. Discovering de link*, Ed. Merck Sharp and Dohme, London 1990. pp.1-12.
21. Kannel W., Castelli W., Gordon T., *Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease*. Ann. Intern. Med. 1979. 90: 85-91.
22. Schaefer J.E., Genest J.J., Ordovas M.J., Salem N.D., and Wilson W.F., *Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease*. Curr. Opin. Lipidol., 1993. 4: 288-298.
23. Steinberg D., *Metabolism of lipoproteins and their role in the pathogenesis of atherosclerosis* en: Stokes III J., Mancini M., *Atherosclerosis reviews*, Ed. Raven Press, New York, 1988. 18: 1-23.
24. Newman W.P., Freedman D.S., Voors A.W., et al. *Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis The Bogalusa heart study*. N. Engl. J. Med. 1986: 138-143.
25. Brown M.S., Kovanen P.T., Goldstein J.L., *Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors*. Science 1981. 212: 628-635.
26. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T., Khoo J.C., Witztum J.L., *Beyond Cholesterol Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity*. N. Engl. J. Med. 1989. 320: 915-923.
27. Thompson G.R. *A handbook of hiperlipidemia*, 2ª edición, Ed. Merck and co., inc., U.S.A. 1994. pp.87-94.
28. Slyper A.H., *A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis*, Lancet, 1992. 340: 289-291.
29. Tall A.R., *Plasma high density Lipoproteins, metabolism and relationship to atherogenesis*, J Clin. Invest. 1990. 86:379-384.
30. Guillén González M.A., *Clasificación de las hiperlipoproteinemias*. En Zorrilla H.E., *Lípidos Séricos en la Clínica*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1989. pp.61-63.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

16. Tall A., *Metabolic and genetic control of HDL cholesterol levels*. J. Intern. Med. 1992, 231: 661-668.
17. Franceschini G., Maderna P., Sirtori C.R., *Reverse cholesterol transport: physiology and pharmacology*, Atherosclerosis 1991. 88: 99-107.
18. Cueto G.L., Barrios R., Pérez G. G., *Prevención de la aterosclerosis coronaria: (I). Conceptos patológicos y etiopatogénicos básicos*. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1987. 57:331-336.
19. Silverman D.I. Atherogenesis. En Waters D.D. *Stabilization of coronary atherosclerosis*. Ed. Science press. 1994. 15-22.
20. Gerald F., Watts M.D., *Cholesterol and coronary heart disease. Discovering de link*, Ed. Merck Sharp and Dohome, London 1990. pp.1-12.
21. Kannel W., Castelli W., Gordon T., *Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease*. Ann. Intern. Med. 1979. 90: 85-91.
22. Schaefer J.E., Genest J.J., Ordovas M.J., Salem N.D., and Wilson W.F., *Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease*. Curr. Opin. Lipidol., 1993. 4: 288-298.
23. Steinberg D., *Metabolism of lipoproteins and their role in the pathogenesis of atherosclerosis* en: Stokes III J., Mancini M., Atherosclerosis reviews, Ed. Raven Press, New York, 1988. 18: 1-23.
24. Newman W.P., Freedman D.S., Voors A.W., et.al. *Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis The Bogalusa heart study*. N. Engl. J. Med. 1986: 138-143.
25. Brown M.S., Kovanen P.T., Goldstein J.L., *Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors*. Science 1981. 212: 628-635.
26. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T., Khoo J.C., Witztum J.L., *Beyond Cholesterol Modifications of low-density lipoprotein that increase its aterogenicity*. N. Engl. J. Med. 1989. 320: 915-923.
27. Thompson G.R. *A handbook of hiperlipidemia*, 2ª edición, Ed. Merck and co., inc., U.S.A. 1994. pp.87-94.
28. Slyper A.H., *A fresh look at the atherogenic remnant hypotesis*, Lancet, 1992. 340: 289-291.
29. Tall A.R., *Plasma high density Lipoproteins, metabolism and relationship to atherogenesis*, J Clin. Invest. 1990. 86:379-384.
30. Guillén González M.A., *Clasificación de las hiperlipoproteinemias*. En Zorrilla H.E., *Lípidos Séricos en la Clínica*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1989. pp.61-63.

31. Thompson G.R. A handbook of hiperlipidemia, 2ª edición, Ed. Merck and co., inc., U.S.A., 1994. pp.57-64.
32. Zorrilla E., *Hipercolesterolemia, diagnóstico y tratamiento.*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1995. pp.59-64.
33. Dammerman M., Breslow J.L., *Genetic basis of lipoprotein disorders*, Circulation 1995. 91:505-512.
34. Keys A., Menotti A., Arvians C., et al. *The seven countries study; 2289 deaths in 15 years.* Prev. Med. 1984, 13:141-154.
35. Simons L.A. *Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries.* 1986, Am. J. Cardiol. 57(supl. G): 5-10.
36. Gotto A., La Rosa J., Hunninghake D., Grundy S., Wilson W., *The cholesterol facts.* Circulation 1990. 81: 1721-1730.
37. Kannel W., Castelli W., Gordon T., McNamara P., *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: The Framinham Heart Study*, Ann. Intern. Med., 1971, 74: 1-12.
38. Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S., et. al. *Serum cholesterol, blod presure, and mortality: implications from a chort of 361 662 men.* Lancet 1986. ii:933-936.
39. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. *By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?* Br. Med. J. 1994. 308: 367-373.
40. *Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.* Arch. Intern. Med., 1988. 148: 36-60.
41. *Summary of the second report of the Natinal Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II).* JAMA 1993. 269: 3015-3023.
42. Thompson G.R. A handbook of hiperlipidemia, 2ª edición, Ed. Merck and co., inc., U.S.A. 1994. pp.69-76.
43. Gordon T., Castelli W., Hjortland M., Kannel W., Dawbwr T., *High density lipoprotein as a protective factor aganist coronary heart disease: The Framinham Heart Study*, Am. J. Med., 1977, 62: 707-714.
44. Castelli W., *Epidemiology of triglicerides.* Am. J. Cardiol., 1992. 70: 3H-9H.
45. Gordon D., Knoke J., Probstfield., Superko R., Tyroler A., *High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hipercolesterolemic men: The lipid research clinics coronary primary prevention trial.* Circulation 1986. 74: 1217-1225.

46. Gordon D., Probstfield J., Garrison R., Neaton J., Castelli W., *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease*. Circulation 1989 79: 8-15.
47. Wood P.D., Stefanick M.L., Williams P.T., Haskell W.L. *The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women*. N. Engl. J. Med. 1991. 325:461-466.
48. Frick M.H., Olli E., Haapa K., et.al. *Helsinki heart study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia*. N. Engl. J. Med. 1987. 317:1237-1245.
49. Huttunen J., Manien V., Mantari M., Koskinen P., Romo M., *The Helsinki heart study: Central findings and Clinical Implications*. Ann. Intern. Med., 1991. 23: 155-159.
50. Manson J., Tosteson H., Satterfield S., Herbert P., O Connor G., *The primary prevention of myocardial infraction*. N. Engl. J. Med. 1992. 326: 1406-1416.
51. López R., Villa S., Esquivel I., *La transición epidemiológica, los nuevos perfiles de México, entrevistas con los doctores José Gómez de León y Roberto Tapia Conyer*. Ciencia Médica 1994 I: 11-41.
52. Chávez V.A., Batrouni K.L. *Modernización de la dieta urbana y enfermedades cardiovasculares*. Rev. Invest. Clin. 1986 supl. 38:21-26
53. *Mortalidad 1993*, Subsecretaría de coordinación y desarrollo - Dirección general de información y evaluación, Marzo 1994, pp.79.
54. Zorrilla E. *Factores de riesgo coronario en población mexicana*. Arch. Inst. Cardiol. 1985. 55:405-409.
55. Marmot M.G. *Community intervention to control plasma lipids*. Eur. Heart J. 1987 8(supl.E): 71-77.
56. Zorrilla E. *Hipercolesterolemia, diagnóstico y tratamiento*, 2ª edición, Ed. Interamericana, México 1995. pp.72.
57. González y cols. *Niveles de lípidos sanguíneos y riesgo aterogénico en población urbana* Rev. Invest. Clin.(1993); 45.
58. Posadas R. y cols. *Cholesterol levels and prevalence of hypercholesterolemia in mexican population*, Atherosclerosis (en prensa).
59. Dirección General de Epidemiología. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas*. Secretaría de Salud, México(1993).
60. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaría de Salud, México(1993). Kish L., *Muestreo de encuestas*, 3ª reimpresión, Ed. Trillas, México D.F., 1982.
61. Siedel J, Heagele O.E., Ziegenhorn J., *Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency*. Clin. Chem. (1983); 29:1075-1080.

62. Warnick G.R., Bemmederson J., Albers J.J., *Dextran-sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantization of high-density lipoprotein cholesterol*. Clin. Chem. (1982); 28:1379-1388.
63. Nagele U., Hagele O.E., Sauer G., *Reagent for the enzymatic determination of serum triglycerides with improved lipolytic efficiency*. Chem. Clin. Biochem (1984); 22:164-174.
64. Delong D., Delong E., Wood P., Lippel K., Rifkind B., *A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low- density lipoprotein cholesterol*, JAMA, 1986, 256: 2372-2377.
65. Connelly P., Mc Lean D., Horlick L., O Connor B., Petrasovits A., *Plasma lipids and lipoproteins and the prevalence of risk for coronary heart disease in canadian adults*, Can Med. Assoc. J., 1992, 146: 1977-1987.
66. Johnson C., Rifkind B., Sempos C., Carroll M., Bachorik P., *Declining serum total cholesterol levels among US adults*. JAMA, 1993, 269: 3002-3008.
67. Sempos C., Cleeman J., Carroll M., Bachorik P., Gordon D., *Prevalence of high blood cholesterol among US adults*, JAMA, 1993, 269: 3009-3014.
68. Mitchel B., Hazuda H., Haffner S., Patterson J., Stern M., *Myocardial infraction in Mexican-Americans and non-Hispanic whites*, Circulation, 1991, 83: 45-51.
69. The lipid research clinics program epidemiology commite., *Plasma lipid distributions in selected north american populations: The lipid research clinics program prevalence study*, Circulation, 1979, 60: 427-439.
70. Assmann G., Schulte H., *PROCAM-TRIAL*, Ed. Panscentia verlag, Suiza 1986.
71. Meilahn E., Becker R., Corrao J., *Primary prevention trial of coronary heart disease in women*, Cardiology, 1995, 86: 286-298.
72. Millar J., Lichenstein A., Cuchel M., Dolnikowski G., Hachey D., *Impact of age on the metabolism of VLDL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men*, J. Lipid Res., 1995, 36: 1155-1167.
73. Barrett-Connor E., Bush T., *Estrogen and coronary heart disease in women*, JAMA, 1991, 265: 1861-1867.
74. Sacks F., Walsh B., *Sex hormones and lipoprotein metabolism*, Curr op. in lipidol., 1994, 5:236-240.
75. Watkins L., Neaton J., Kuller L., *Racial differences in High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease incidence in the usual-care group of the multiple risk factor intervention trial*, Am. J. Cardiol., 1986, 57: 538-545.
76. Schaefer E., Lamon-Fava S., Ordovas J., Chon S., Shaefer M., *Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study*, J. Lipid Res., 1994, 35: 871-882.

77. Grundy S., Denke M., *Dietary influences on serum lipids and lipoproteins*, J. Lipid Res., 1990, 31:1149-1166.
78. Stern M.P., González C., Hernández M., *Performance of semiquantitative food frequency questionnaires in international comparisons: Mexico City vs. San Antonio, TX*. Ann Epidemiol., 1993; 3:300-307.
79. González V.C., Stern M., Valdez R., Mitchel B., Haffner S., *Niveles de lípidos sanguíneos y riesgo aterogénico en población abierta urbana*, Rev Inv. Clin., 1993, 45: 172-132.
80. Selby J., Newman B., Quiroga J., Christian J., Austin M., *Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins*, JAMA, 1991, 265: 2079-2084.
81. Haffner S., Stern M., Hazuda H., Mitchel B., Patterson J., *Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals*, JAMA, 1990, 263: 2893-2898.
82. Fuh M., Shieh S., Wu D., Chen Y., Reaven G., *Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension*, Arch. intern. med., 1987, 147: 1035-1038.
83. Kaplan N., *The deadly quartet*, Arch. intern. med., 1989, 149: 1541-1520.
84. Halle M., Berg A., Baumstrak M.W., *Differences in concentration and composition and composition of low-density lipoprotein subfraction particles in hypercholesterolemic men with and without hypertriglyceridemia*, Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 1993, 3: 179-184.
85. Krauss R., *Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk*, Curr. op. in lipidol., 1994, 5: 339-349.
86. Austin M., King M., Vranizan K., Krauss R., *Atherogenic lipoprotein phenotype*, Circulation, 1990, 82: 495-506.
87. Assman G., Schulte H., *Relation of High-Density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience)*, Am. J. Cardiol., 1992, 70:733-737.
88. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P., Huttunen J., Manttari M., *Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study*, Circulation, 1992, 85: 37-45.

**Antes que a nadie, quisiera agradecer
ha DIOS el haberme dado una vida
rodeada de tanta gente maravillosa.**

A mami y papi:

Ninguna frase sería suficiente para expresarles todo mi amor y agradecimiento. Mil gracias por su apoyo incondicional, la meta que hoy concluimos no habría sido posible sin su ayuda.

Agus:

Con gran cariño te dedico este trabajo, esta no es más que una prueba de que con un poco de esfuerzo y dedicación puedes llegar hasta donde quieras.

Arturo:

Gracias por haberme brindado tu cariño y tus consejos, ellos siempre me ayudarán.

A mis amigos Lolín, Viviana y Jesús:

La vida en la Facultad de Química fue una experiencia inolvidable, gracias a su compañía.

A mis amigas Evelyn, Rosy y July:

Las satisfacciones profesionales que hemos compartido, creo que nos han unido un poco. Quiero que sepan que las considero algo más que simplemente mis compañeras de trabajo, y que agradezco el tener gente como ustedes junto a mí.

Guillermo:

Gracias por tu tiempo, paciencia y dedicación. Espero que la experiencia, que vivimos juntos por primera vez no te quite las ganas de seguir ayudando a chicas necias como yo.

José:

Creo que no soy ni la primera ni la última persona que agradece tu bondad, gracias por compartir conmigo tu experiencia y conocimiento.

Margarita:

Quiero darte las gracias por haberme ayudado a mejorar este trabajo. Como ya le he dicho para mí eres una gran mujer y tus pasos son dignos de servir de ejemplo.

Dr. Posadas:

Su ayuda y sus consejos son sumamente importantes para mí, espero no defraudar el apoyo y la confianza que me ha brindado.