



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ASOCIACIÓN DEL TAMAÑO DE LIPOPROTEÍNAS DE HDL CON
ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN POBLACIÓN ADULTA
MEXICANA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

SILVIA IVONNE ALVAREZ CASTELLANOS

DIRECTOR DE TESIS

Dr. GUILLERMO CELESTINO CARDOSO SALDAÑA



Ciudad Universitaria, CD. MX.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARTHA PATRICIA NERI PAEZ
VOCAL: Profesor: NATIVIDAD GARCÍA ESCAMILLA
SECRETARIO: Profesor: GUILLERMO CELESTINO CARDOSO SALDAÑA
1er. SUPLENTE: Profesor: LUZ MARÍA DEL ROCÍO VALDÉS GOMEZ
2° SUPLENTE: Profesor: MARISOL HERNÁNDEZ SALAS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA

ASESOR DEL TEMA:

Dr. GUILLERMO CELESTINO CARDOSO SALDAÑA

SUSTENTANTE (S):

SILVIA IVONNE ALVAREZ CASTELLANOS

CONTENIDO

ABREVIATURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	10
LÍPIDOS	10
LIPOPROTEÍNAS	11
<i>Apolipoproteínas</i>	11
<i>Clasificación de Lipoproteínas</i>	13
<i>Metabolismo de Lipoproteínas</i>	16
LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL)	19
<i>Metabolismo</i>	19
<i>Remodelación de las HDL</i>	21
<i>Subpoblaciones de HDL</i>	21
<i>Otros métodos utilizados para estudiar las HDL.</i>	23
<i>Funciones de las HDL</i>	25
ATEROSCLEROSIS	28
<i>Calcificación Arterial Coronaria (CAC)</i>	31
<i>Otras Técnicas para la Evaluación de Aterosclerosis Subclínica</i>	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
JUSTIFICACIÓN	32
HIPÓTESIS	32
OBJETIVOS	33
METODOLOGÍA	34
POBLACIÓN Y MUESTRA	34
CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS	34
DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS	35
TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA	35
DEFINICIONES DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO.	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	45
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXO I. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	57
ANEXO II. CUESTIONARIO DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO	59
ANEXO III. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA (BEACKE)	68
ANEXO IV. FUNDAMENTOS QUÍMICOS DE LAS DETERMINACIONES REALIZADAS EN EL LABORATORIO.	70
<i>DETERMINACIÓN DE GLUCOSA: MÉTODO ENZIMÁTICO</i>	70
<i>DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL: MÉTODO ENZIMÁTICO-COLORIMÉTRICO</i>	70

<i>DETERMINACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS: ENSAYO ENZIMÁTICO COLORIMÉTRICO</i> -----	71
<i>DETERMINACIÓN DE C-HDL: ENSAYO ENZIMÁTICO-COLORIMÉTRICO HOMOGÉNEO</i> -----	71
<i>DETERMINACIÓN DE INSULINA: RADIOINMUNOAÁLISIS</i> -----	72
<i>DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD: PRUEBA INMUNOTURBIDIMÉTRICA</i> -	72
<i>DETERMINACIÓN DE APO-AI: PRUEBA INMUNOTURBIDIMÉTRICA</i> -----	72

Abreviaturas

apo: apolipoproteína

Qm: Quilomicrones

TG: Triglicéridos

Qmr: Quilomicrones remanentes

LPL: Lipasa Lipoprotéica

ATP: Adenosil trifosfato

AGL: Ácidos grasos libres

VLDL (por sus siglas en inglés): Lipoproteínas de muy baja densidad

IDL (por sus siglas en inglés): Lipoproteínas de densidad intermedia

HDL (por sus siglas en inglés): Lipoproteínas de alta densidad

LDL (por sus siglas en inglés): Lipoproteínas de baja densidad

Lp(a): Lipoproteína (a)

LCAT: Lecitin colesterol acil transferasa

HL (por sus siglas en inglés): Lipasa hepática

CETP (por sus siglas en inglés): Proteína Transportadora de Ésteres de Colesterol

ABCA-1 (por sus siglas en inglés): Transportador cassette de unión a ATP clase A número 1

PLTP (por sus siglas en inglés): Proteína Transportadora de Fosfolípidos

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

C-HDL: Colesterol de HDL

SR-B1 (por sus siglas en inglés): Receptor scavenger clase B tipo 1

ABC-G1(por sus siglas en inglés): Transportador cassette de unión a ATP clase G

ON: Óxido nítrico

PIG-2: Prostaciclina-2

LPS: Lipopolisacárido

LDLox: LDL oxidadas

CMLV: Células del músculo liso vascular

CAC: Calcificación arterial coronaria

TAC: Tomografía axial computada

EAC: Enfermedad arterial coronaria

IMC: Índice de masa corporal

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

CT: Colesterol total

HOMA-IR: Modelo Homeostático de Resistencia a la Insulina

PCR: Proteína C Reactiva

CC: Circunferencia de cintura

GAV: Grasa abdominal visceral

GAS: Grasa abdominal subcutánea

Índice de Tablas

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DE LAS APOLIPOPROTEÍNAS.....	12
TABLA 2 CLASIFICACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS POR SU DENSIDAD.	15
TABLA 3 ENSAYOS DE MEDICIÓN DE HDL, VENTAJAS Y LIMITACIONES ¹⁶ . MODIFICADA DE BBC CLINICAL 3:175-188, 2015.....	23
TABLA 4. FACTORES DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS	30
TABLA 5. TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA.....	31
TABLA 6 DEFINICIONES DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN EL ESTUDIO GEA	36
TABLA 7. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO ESTRATIFICADAS POR CUARTILES (C) DEL DIÁMETRO ESTIMADO DE HDL...	38
TABLA 8. VALORES MEDIDOS DE LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS, ESTRATIFICADAS POR CUARTILES (C) DEL DIÁMETRO ESTIMADO DE HDL.	39
TABLA 9 PREVALENCIAS DE FACTORES DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO POR CUARTILES (C) DEL DIÁMETRO ESTIMADO DE HDL.....	40
TABLA 10 COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE EL DIÁMETRO DE HDL, LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO Y EL LNCAC ESTRATIFICADO POR GÉNERO Y EDAD.	43
TABLA 11 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA ENTRE LOS TAMAÑOS DE HDL ESTIMADOS Y DE LA PRESENCIA DE CALCIO ARTERIAL CORONARIO.	44

Resumen

Diversos estudios en población humana han encontrado que las bajas concentraciones de colesterol de HDL (C-HDL) se asocian independiente e inversamente con el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Algunos estudios prospectivos han encontrado que las HDL₂ se asocian con la disminución del riesgo y en otros se ha reportado que son las HDL₃ las que tienen un efecto protector sobre ésta enfermedad, sin embargo, a la fecha la contribución de las subclases de HDL (HDL₂ y HDL₃) al desarrollo de aterosclerosis es controversial.

Los métodos actuales para la determinación del tamaño de las HDL requieren equipos especializados que habitualmente no se utilizan en los laboratorios clínicos. Un análisis reciente en más de 26,000 mujeres en el Women's Health Study demostró que la relación C-HDL/apoA-I puede ser utilizado como un biomarcador para estimar el tamaño de las HDL y éste correlaciona significativamente con la estimación del diámetro de las partículas de HDL determinado por resonancia magnética nuclear.

Objetivo: Investigar la relación entre el tamaño estimado de las HDL y su asociación con factores de riesgo cardiometabólico y aterosclerosis subclínica evaluada como presencia de calcificación arterial coronaria (CAC) en población adulta mexicana.

Metodología: Se estudió una submuestra de voluntarios sin síntomas de enfermedad arterial coronaria (EAC) y sin diabetes mellitus del proyecto Genética de la Enfermedad Aterosclerosa que se realiza en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", a dichos sujetos se les determinó el perfil de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas por métodos enzimáticos colorimétricos e inmunoturbidimétricos respectivamente en un equipo automatizado.

La presencia de CAC se evaluó mediante tomografía axial computada (TAC). Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas dependiendo de la distribución de las variables con el software SPSS versión 15.0.

Resultados: En el presente estudio se encontró que los sujetos con partículas grandes de HDL (>9.455 nm), se caracterizaron por un perfil cardiometabólico de menor riesgo de EAC en comparación con sujetos con partículas pequeña de HDL. Además, en hombres <50 años el tamaño de las partículas de HDL se asocian de manera inversa y significativa con el depósito de calcio en las arterias coronarias.

Conclusiones: Se estimó el tamaño de las partículas de HDL utilizando la relación C-HDL/apoA-I a través de una ecuación y se encontró que los sujetos con partículas grandes de HDL(>9.455nm) (HDL₂), se caracterizaron por un perfil cardiometabólico de menor riesgo de CAC. Además, existen diferencias por género y edad, ya que sólo en hombres < 50 años, las partículas grandes de HDL se asociaron de manera inversa y significativa con aterosclerosis subclínica evaluada como la presencia de calcificación arterial coronaria, independientemente de factores de riesgo tradicionales para EAC.

Introducción

Lípidos

Los lípidos son biomoléculas orgánicas heterogéneas, generalmente insolubles en agua y muy solubles en solventes orgánicos. De acuerdo a la clasificación Internacional de Lípidos y Comité de Nomenclatura, los lípidos son clasificados en ocho categorías:

Ácidos grasos: Consisten en una cadena hidrocarbonada con un grupo carboxilo terminal (-COOH), se sintetizan a partir de acetyl-CoA y precursores de malonil-CoA, por actividad de lipasas en la degradación de glicerolípidos o mediante fosfolipasa A1, A2 y B en la degradación de glicerofosfolípidos.

Glicerolípidos: Ácidos grasos esterificados al glicerol (mono-, di-, o triglicéridos), sintetizados por la vía sn-glicerol-3-fosfato que predomina en el hígado y tejido adiposo y la vía monoacilglicerol en los intestinos.

Glicerofosfolípidos: Constituidos por dos ácidos grasos unidos por enlace éster al primer y segundo carbono del glicerol y un grupo polar unido por enlace fosfodiéster al tercer carbono del glicerol. La biosíntesis (vía CDP-DAG y vía Kennedy) y degradación (diferentes fosfolipasas) de glicerofosfolípidos son reguladas por diferentes vías de señalización.

Esfingolípidos: Moléculas en los que un ácido graso está unido por enlace amida a una base esfingoidea y un grupo polar unido al primer carbono de la base esfingoidea. Son sintetizados de novo en el retículo endoplásmico a partir de precursores no esfingolípidos como ceramida.

Esteroles: Formados por un núcleo de cuatro anillos hidrocarbonados unidos, una cadena lateral (diferente para cada esteroles) y un grupo hidroxilo en el tercer carbono. Algunos ejemplos de esteroles son vitaminas, hormonas y colesterol. El colesterol es componente integral de las membranas celulares determinando su fluidez y rigidez, además participa en la organización, dinámica y función membranal.

Lípidos prenoles, sacarolípidos y policetidos son sintetizados por algunas bacterias, hongos y plantas. Algunos de estos lípidos y sus derivados son vitaminas, antimicrobianos o antiparasitarios.¹

Los lípidos en la sangre son transportados en macromoléculas complejas conocidas como lipoproteínas.

Lipoproteínas

Las lipoproteínas son partículas complejas con un núcleo de lípidos no polares, principalmente ésteres de colesterol y triglicéridos, cubierto por una monocapa anfipática de fosfolípidos entre los que se intercala el colesterol libre y gran variedad de proteínas conocidas como apolipoproteínas o apos. Figura 1

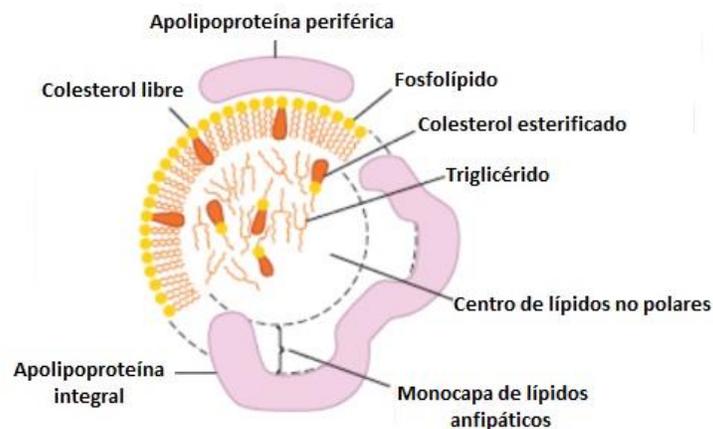


Figura 1 Estructura de lipoproteínas. Tomada de Harper Bioquímica Ilustrada 29 Ed., Mc Graw Hill, China, 2009.

Apolipoproteínas

Las principales funciones de las apolipoproteínas son: a) formar parte estructural de las lipoproteínas, b) ser ligando para receptores específicos de las lipoproteínas, c) actuar como cofactores o inhibidores de enzimas involucradas en el metabolismo de lipoproteínas.² Tabla 1.

Tabla 1 Características de las apolipoproteínas.

Apolipoproteína	Peso molecular KDa	Fuente primaria	Asociación a Lipoproteínas	Función
apoA-I	28,000	Hígado, Intestino	HDL, Qm	Proteína estructural para HDL, activación de LCAT
apoA-II	17,000	Hígado	HDL, Qm	Proteína estructural para HDL, activación de lipasa hepática
apoA-IV	45,000	Intestino	HDL, Qm	Desconocida
apoA-V	39,000	Hígado	VLDL, HDL, Qm	Promover LPL mediante lipólisis de TG
apoB-48	241,000	Intestino	Qm	Proteína estructural para Qm
apoB-100	512,000	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural, Ligando de receptor LDL
apoC-I	6,600	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Activación de LCAT
apoC-II	8,800	Hígado	Qm, VLDL, HDL	Cofactor para LPL
apoC-III	8,800	Hígado	Qm, VLDL, HDL	Captación de lipoproteínas
apoE	34,000	Hígado	Qm, VLDL, HDL	Ligando para receptor LDL
apo(a)	250,000-800,000	Hígado	Lp(a)	Inhibe activación de plasminógeno

Modificada de: G. C. Feingold KR, «Endotext [Internet],» [En línea]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.

Clasificación de Lipoproteínas

Las lipoproteínas se pueden clasificar en función de su tamaño, densidad, composición de lípidos o contenido de apolipoproteínas. Figura 2, Tabla 2.

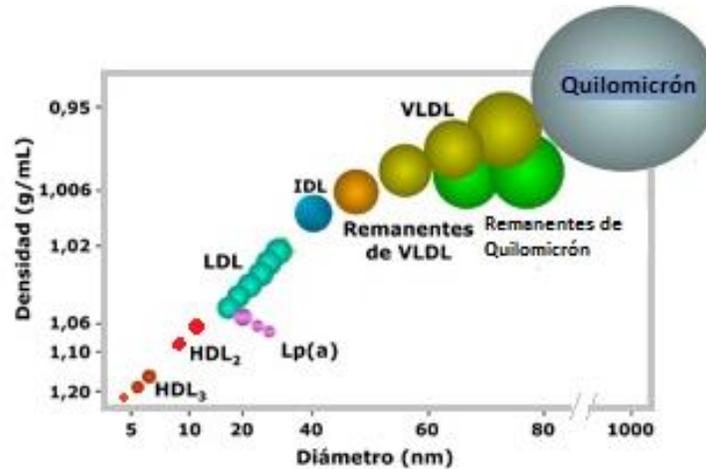


Figura 2 Lipoproteínas de acuerdo a su tamaño y densidad. Modificada de Avances Cardiol 2009;29(4):367-376.

Quilomicrones (Qm): Son sintetizados en células epiteliales intestinales denominadas enterocitos, a partir de la digestión de grasas en la dieta. Los Qm son lipoproteínas con elevado contenido de triglicéridos (TG) y relativamente poco colesterol. Las principales apolipoproteínas que lo forman son la E, C-II y B-48. Los quilomicrones son secretados a la linfa por exocitosis. La función de estas lipoproteínas es transportar lípidos provenientes de la dieta. Figura 3.

Quilomicrones Remanentes (Qmr): Son partículas derivadas de Qm. La lipasa lipoprotéica (LPL) localizada en el endotelio capilar es activada por la apoC-II de los quilomicrones, e hidroliza los TG contenidos en estos, generando ácidos grasos libres (AGL), mono y di-acilgliceroles. Estos compuestos son utilizados en tejidos extrahepáticos como el músculo para producir ATP o almacenados en el tejido adiposo como fuente de energía.³ La hidrólisis de TG hace que los Qm disminuyan su tamaño, pero conserven sus apolipoproteínas formándose así los Qmr. La apoE en la superficie del remanente de quilomicrón es el ligando de receptores localizados en la membrana celular de los hepatocitos los cuales endocitan los Qmr.

Figura 3. Los lípidos contenidos en los remanentes de quilomicrón, son utilizados para la síntesis de otras lipoproteínas en el hígado.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): Estas partículas se sintetizan en el hígado, son ricas en TG y sus principales apolipoproteínas son la B-100, E y C-II. La función de estas lipoproteínas es transportar triglicéridos sintetizados en el hígado hacia los tejidos extrahepáticos (músculo y adipocitos) y son precursoras de lipoproteínas que contienen apoB-100 como las lipoproteínas de densidad intermedia y baja densidad. Figura 4.

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): Los principales componentes de las IDL son TG, colesterol esterificado, la apo C-II y apoE. Las IDL son reconocidas por el receptor apoB/E en el hígado en donde son metabolizadas, alternativamente, al perder TG por acción de la LPL transfieren la apoE a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminuyen de tamaño, se enriquecen en colesterol esterificado y dan origen a las LDL. Figura 4.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL): Partículas derivadas de las VLDL e IDL, conservan la apoB-100 y transportan cerca del 75% de colesterol esterificado a diferentes tejidos, el cual se usa en la reparación de membranas y síntesis de otras moléculas como vitaminas y hormonas esteroideas. La apoB-100 de la LDL es el ligando del receptor apoB/E que internaliza la lipoproteína para ser metabolizada tanto en tejidos periféricos como en hepatocitos. Figura 4.

Lipoproteína(a) (Lp(a)): Constituida por una partícula LDL a cuya apoB-100 se une la apo(a), una proteína polimórfica similar al plasminógeno en estructura y función. Esta lipoproteína es pro-aterogénica y pro-trombótica. Aún se desconocen las funciones fisiológicas de la Lp(a),⁴ sin embargo, diversos estudios clínicos han mostrado que es un factor de riesgo para desarrollar Enfermedad Arterial Coronaria.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL): Estas partículas son sintetizadas en el hígado e intestino, el interior de las HDL está constituido principalmente por ésteres de colesterol y una apoA-I intercalada en la monocapa de fosfolípidos. En el plasma interactúan con todas las otras lipoproteínas intercambiando componentes de

superficie lo que provoca que continuamente se modifique su composición y tamaño. En general, la apoA-I activa la enzima lecitin colesterol acil transferasa (LCAT) que esterifica el colesterol libre proveniente de los quilomicrones, de las VLDL y de los tejidos periféricos. Figura 3. Una de las principales funciones de las HDL es regresar al hígado y a las LDL e IDL, el exceso de colesterol que se deposita en tejidos periféricos y vasos sanguíneos, proceso conocido como transporte reverso del colesterol. Por otro parte, las HDL también tienen propiedades anti-oxidantes, anti-inflamatorias, anti-trombóticas y anti-apoptóticas, las cuales pueden contribuir a disminuir el proceso de aterosclerosis.⁵

Tabla 2 Clasificación de Lipoproteínas por su densidad.

Lipoproteínas	Densidad (g/mL)	Tamaño (nm)	Principales lípidos	Principales apolipoproteínas
Quilomicrones	<0.930	75-1200	Triglicéridos	apoB-48, apoC-II, apoE, apoA-I, A-II, A-IV
Quilomicrones remanentes	0.930-1.006	30-80	Triglicéridos Colesterol	apoB-48, apoE
VLDL	0.930-1.006	30-80	Triglicéridos	apoB-100, apoE, apoC
IDL	1.006-1.019	25-35	Triglicéridos Colesterol	apoB-100, apoE, apoC
LDL	1.019-1.063	18-25	Colesterol	apoB-100
HDL	1.063-1.210	5-12	Colesterol Fosfolípidos	apoA-I, apoA-II, apoC, apoE
Lp(a)	1.055-1.085	~30	Colesterol	apoB-100, apo(a)

Modificada de: G. C. Feingold KR, «Endotext [Internet],» [En línea]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.

Metabolismo de Lipoproteínas

El metabolismo de las lipoproteínas suele clasificarse en vía exógena y vía endógena. La vía exógena comprende el metabolismo de los lípidos obtenidos en la dieta y la vía endógena el metabolismo de lípidos sintetizados en el organismo.

Vía Exógena

Los lípidos obtenidos en la dieta principalmente son triglicéridos y en menor proporción colesterol y fosfolípidos. En la luz intestinal, la lipasa sublingual y gástrica hidrolizan TG formando 1,2-diacilgliceroles y ácidos grasos libres. La llegada de lípidos al duodeno estimula secreción de sales biliares que emulsifican los lípidos formando pequeñas micelas. La lipasa pancreática y la colipasa actúa sobre la superficie de las micelas para que se lleve a cabo la hidrólisis de los TG, produciendo mono y diacilgliceroles, así como AGL. Los mono- y di-acilgliceroles son absorbidos al interior de los enterocitos mediante difusión pasiva, donde son esterificados para formar triglicéridos y ésteres de colesterol. También se ha sugerido que las micelas pueden transportarse intactas por el borde en cepillo al interior de los enterocitos. En cualquiera de los dos casos los productos de la hidrólisis de TG se unirán con apolipoproteínas (B-48, A-I, A-II y A-IV) para formar las lipoproteínas de mayor tamaño conocidas como quilomicrones.⁶ Figura 3. Estas partículas pasan al sistema linfático mesentérico para luego desembocar en la circulación sanguínea a través del conducto torácico en donde adquiere apolipoproteínas C-II y E provenientes de las HDL.

La apoC-II de los Qm activa la lipasa lipoprotéica que se encuentra en los vasos capilares e hidroliza del 70-90% del contenido de TG de estas lipoproteínas, los AGL que se generan se utilizan en el músculo para generar ATP o se almacenan en el tejido adiposo. Después de la hidrólisis de TG y que las apoC-II y apo A-I regresan a las HDL, el Qm disminuye de tamaño transformándose en quilomicrón remanente, Qmr.

Los Qmr viajan por la circulación sanguínea hasta el hígado, donde son reconocidos por los receptores de apoE y por la proteína relacionada al receptor de LDL (LRP) localizados en la membrana de los hepatocitos, los TG en los Qmr son hidrolizados por la lipasa hepática y los productos de esta hidrólisis son utilizados para la síntesis de nuevas lipoproteínas y ácidos biliares.² Figura 3.

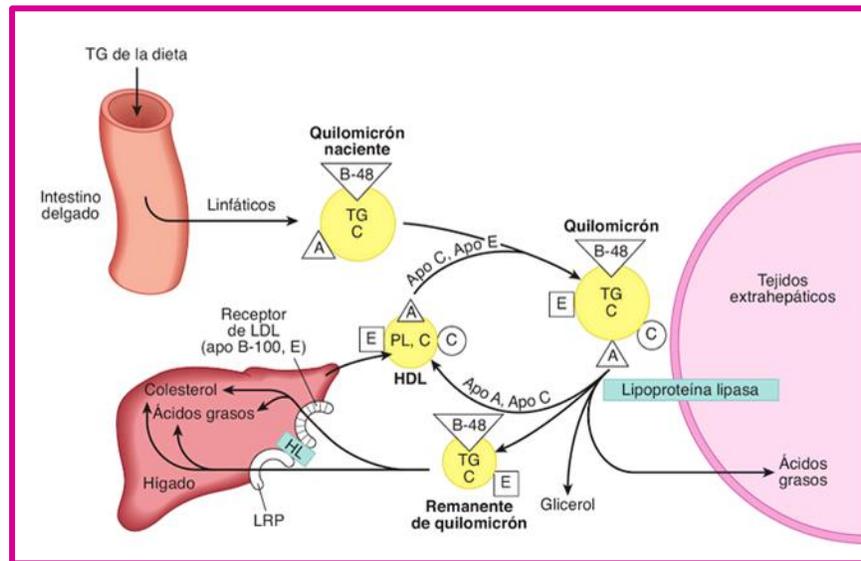


Figura 3 Vía exógena del metabolismo de lipoproteínas. Tomada de Harper, *Bioquímica Ilustrada*, 29a Ed. Mc Graw Hill, China, 2009.

Vía endógena

En el hígado, los AGL se esterifican para sintetizar triglicéridos, los cuales son utilizados para ensamblar a las VLDL con sus respectivas apolipoproteínas B-100, C-II y E, una vez ensambladas son secretadas a la circulación sanguínea, donde la apoC-II activa a la LPL que hidroliza los TG liberándose AGL que serán utilizados por el músculo para producción de ATP o para ser almacenada en tejido adiposo. La hidrólisis de TG de las VLDL resulta en la formación de partículas VLDL pequeñas y densas, con un centro relativamente enriquecido en ésteres de colesterol y apoB-100 en la superficie, a las que se conoce como remanentes de VLDL o lipoproteínas de densidad intermedia, IDL.

Las IDL pueden viajar a través de la circulación sanguínea hasta el hígado donde son reconocidas por los receptores apoB-100/E y endocitadas para su catabolismo, o bien, pueden permanecer en circulación sanguínea para dar origen a lipoproteínas de baja densidad.

En la síntesis de LDL a partir de IDL participan dos enzimas, la lipasa hepática (HL) que hidroliza los triglicéridos remanentes en las IDL y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) que modula el intercambio de los TG en IDL por ésteres de colesterol de las HDL. De esta manera se generan las LDL ricas en ésteres de colesterol y apoB-100 como principal apolipoproteína, misma que es reconocida por los receptores apoB-100/E localizados en el hígado y en tejidos periféricos.

Las LDL que ingresan a los hepatocitos son el sustrato de enzimas lisosomales que hidrolizan los ésteres de colesterol y producen colesterol libre, el cual induce la disminución en la síntesis de la hidroximetilglutaril CoA reductasa, enzima clave en la síntesis hepática de colesterol. Por lo tanto, la síntesis de colesterol se reduce de manera significativa (regulación a la baja) y aumenta la actividad de la enzima LCAT, que en los hepatocitos se encarga de re-esterificar al colesterol libre. Los ésteres de colesterol así formados son utilizados por el hígado en la síntesis de ácidos biliares y de nuevas lipoproteínas o son transportados a tejidos periféricos para la reparación de membranas y síntesis de otras moléculas como vitaminas y hormonas esteroideas (glucocorticoides y mineralocorticoides). Figura 4.

Cuando las concentraciones de LDL son normales y en ausencia de factores bioquímicos o ambientales pro-oxidantes, las LDL entran y salen del espacio subendotelial de la pared de los vasos sanguíneos, sin embargo, en un ambiente de estrés oxidativo las LDL sufren modificaciones de sus características fisicoquímicas, que impiden la unión de la apoB-100 a su receptor. En tal caso, los macrófagos pueden realizar la fagocitosis de estas partículas modificadas a través del receptor de LDL oxidadas localizados en sus membranas.⁷

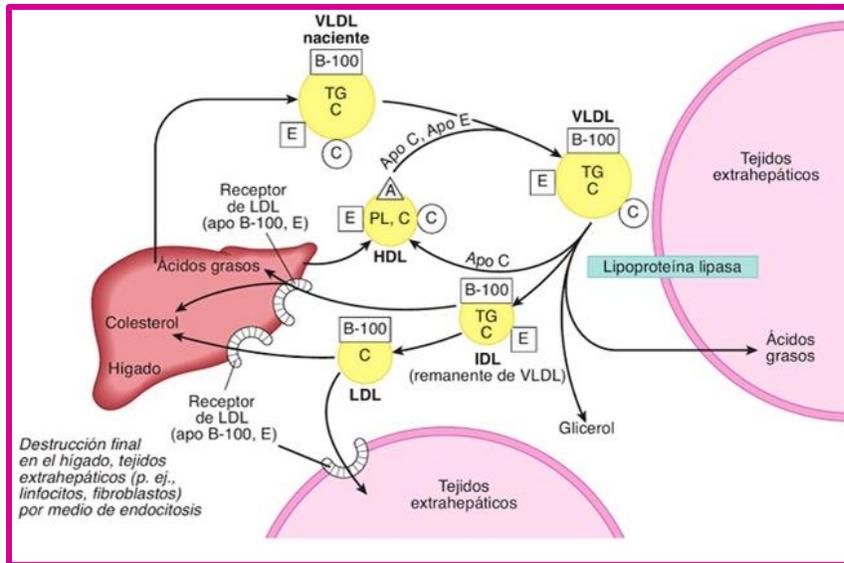


Figura 4 Vía endógena del metabolismo de lipoproteínas, Tomada de Harper, *Bioquímica Ilustrada*, 29a Ed. Mc Graw Hill, China, 2009.

Lipoproteínas de Alta densidad (HDL)

Metabolismo

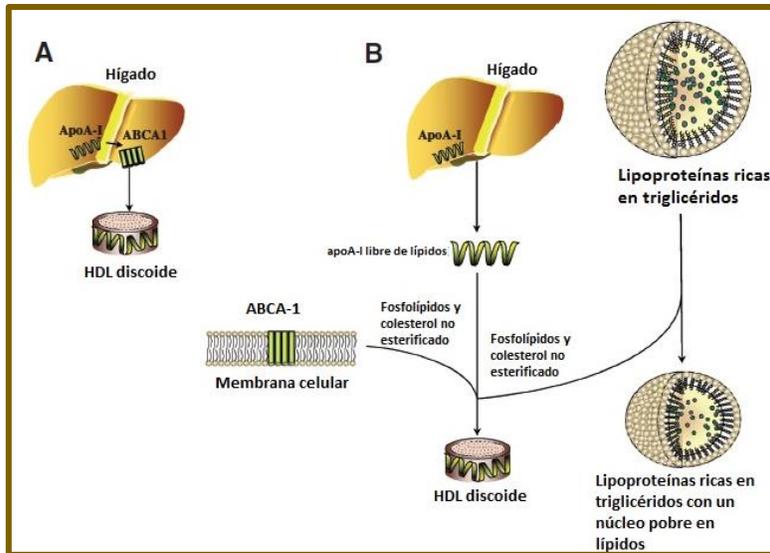
El metabolismo de las HDL inicia con la síntesis y secreción de sus principales proteínas componentes. Las cuatro principales apolipoproteínas en HDL humanas, en orden de abundancia son apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoC y apoE.

La apoA-I constituye aproximadamente 70% de las proteínas de las HDL, se sintetiza en células intestinales (enterocitos) y hepáticas (hepatocitos). Después de que la apoA-I es sintetizada en el hígado puede permanecer intracelularmente o ser secretada al espacio extracelular para adquirir lípidos (fosfolípidos y colesterol libre) para formar HDL discoides.

Intracelularmente, la lipidación de apoA-I inicia en el retículo endoplásmico, continúa en el aparato de Golgi y membrana plasmática en procesos que son dependientes del transportador transmembranal ABCA-1. De esta manera se generan las HDL discoides que son secretadas por los hepatocitos al espacio extracelular. Figura 5A.

Extracelularmente, las HDL discoides se forman cuando la apoA-I libre de lípidos se une a fosfolípidos y colesterol libre provenientes de membranas celulares de

diversos tejidos o de lipoproteínas ricas en TG. Figura 5B. Los fosfolípidos y colesterol no esterificado se transfieren a la apoA-I cuando la región extracelular del transportador ABCA-1 interacciona con el dominio C-terminal de la apoA-I o



mediante la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP).⁸ Recientemente se ha reportado que el transportador ABCA-1 también transfiere lípidos de adipocitos y enterocitos a la apoA-I.^{9,10}

Figura 5 Formación de HDL. Modificada de *Circulation Research* 2014;114:143-156.

Las HDL discoidales formadas en hepatocitos y enterocitos son rápidamente convertidas en HDL esféricas debido a la actividad de la LCAT. Esta enzima esterifica el colesterol de las HDL, y debido a que estos lípidos son extremadamente hidrofóbicos se internan y acumulan al centro de las HDL aumentando su tamaño. La mayoría de las HDL en plasma humano son partículas esféricas conformadas por un núcleo de lípidos hidrofóbicos (ésteres de colesterol y una pequeña cantidad de triglicéridos) rodeada por una monocapa de fosfolípidos, apolipoproteínas y cantidades limitadas de colesterol no esterificado.¹¹ Figura 6.

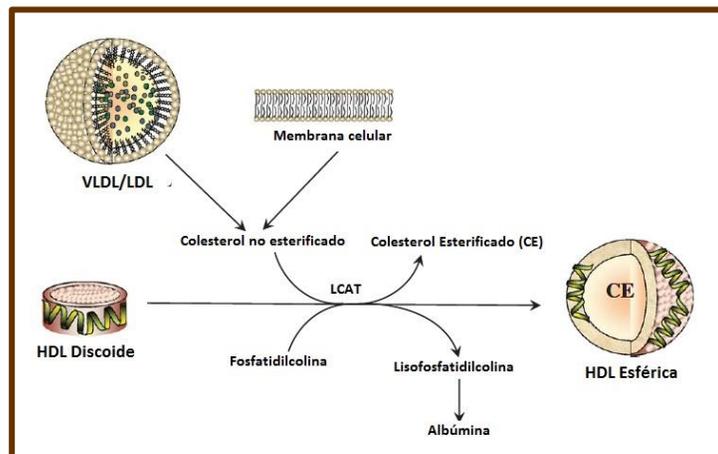


Figura 6 Formación de HDL esféricas. Modificada de *Circulation Research* 2014;114:143-156.

Remodelación de las HDL

Como se ha mencionado anteriormente varias enzimas modifican las características físico-químicas de las HDL. En la Figura 7, se resume la función las principales enzimas que participan en procesos de remodelación de las HDL: LCAT, CETP¹², PLTP¹³, lipasa endotelial (EL) y HL¹⁴.

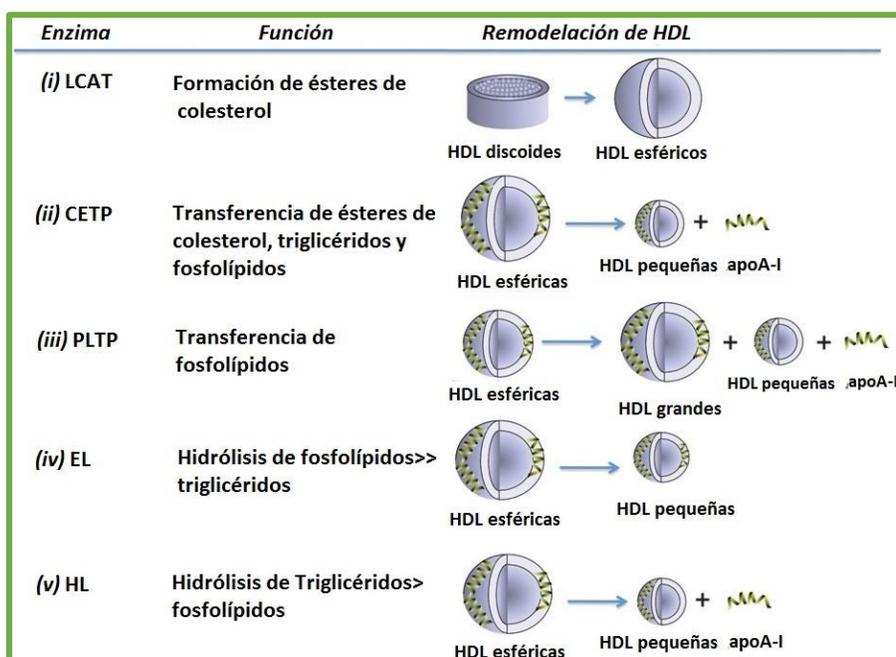


Figura 7 Enzimas participantes en la remodelación de HDL. Modificada de *Journal of Lipid Research* 2009;50: S195-S200.

Subpoblaciones de HDL

Las HDL en plasma humano son heterogéneas en forma, densidad, tamaño, composición y carga de superficie. Figura 8.

Mediante ultracentrifugación preparativa, las HDL se separan por su densidad en dos principales subfracciones, HDL₂ ($\rho=1.063$ a 1.125 g/mL) y HDL₃ ($\rho=1.125$ a 1.21 g/mL). Figura 8 B.

Con electroforesis en gel en gradiente de poliacrilamida no desnaturalizante, las HDL se pueden clasificar por su diámetro promedio en cinco subpoblaciones: HDL_{2b} (10.6nm), HDL_{2a} (9.2 nm), HDL_{3a} (8.4 nm), HDL_{3b}(8.0 nm) y HDL_{3c}(7.6 nm). Figura 8 C.

Por inmunoseparación, las HDL se pueden clasificar de acuerdo a su contenido de apolipoproteínas en: HDL-apoA-I, HDL apoA-I/A-II. Figura 8 D.

Finalmente, la separación de HDL puede realizarse en base a su carga de superficie, mediante electroforesis en gel de agarosa. En este método la migración de las HDL se compara con el patrón de migración de las globulinas en plasma, por lo que se identifican como HDL con migración: α , pre- α , pre- β o γ . Las HDL esféricas presentan migración- α , las HDL discoides así como las apoA-I y apoA-II libre de lípidos migran a la posición pre- β . Una subpoblación pequeña de HDL esféricas que contienen apo-E como única apolipoproteína migra a la posición γ . Figura 8 E.^{14,15}

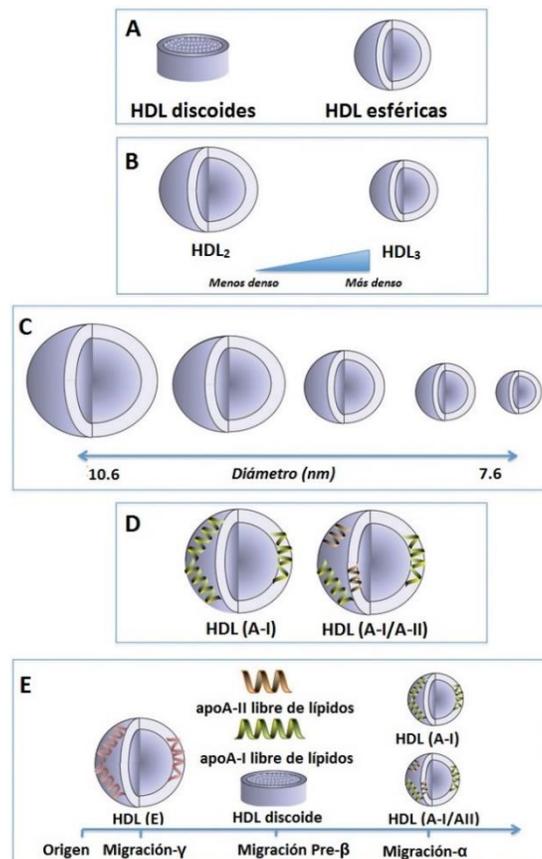


Figura 8. Subpoblaciones de HDL Modificada de *Journal of Lipid Research* 2009;50:S195-S200.

Otros métodos utilizados para estudiar las HDL.

Tabla 3 Ensayos de medición de HDL, ventajas y limitaciones¹⁶. Modificada de BBC Clinical 3:175-188, 2015.

Método	Fundamento de separación	Ventajas	Limitaciones
Precipitación	Precipitación de lipoproteínas con apoB (Lp-apoB) en suero.	Bajo Costo, aplicabilidad clínica y alto rendimiento.	Precipitación incompleta de Lp-apoB, contamina en sobrenadante con HDL.
Ultracentrifugación -Perfil auto vertical (UTC-VAP)	Densidad de lipoproteína	-Requiere una muestra muy pequeña de suero o plasma debido a la sensibilidad del método. -Bajo costo.	Algunas subpoblaciones de HDL no pueden ser aisladas.
Electroforesis en gradiente de gel en dos dimensiones (2D-PAGE)	Relación carga de la superficie: masa de la lipoproteína.	-Útil para el diagnóstico de desórdenes del metabolismo de HDL. -Método reproducible.	-No hay una adecuada estandarización en la metodología. -Aplicado a laboratorios especializados.
Isotacoforesis Capilar	Carga electroforética	Alta sensibilidad y rápida separación de lipoproteínas.	Costoso, limitado a análisis de alto rendimiento.
Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)	Tamaño de partícula de HDL	Rapidez y reproducibilidad en separación de lipoproteínas.	-Se aplica más en laboratorios especializados. -Contaminación de la fracción de HDL con albúmina en la columna de separación.
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	Señal RMN de HDL purificada	-No hay manipulación previa a las muestras. -Adecuada para uso en carga de trabajo grande. -Cuantificación eficiente de HDL y lipoproteínas.	-No provee información de la composición química de las HDL. -No todas las clases de lipoproteínas son medidas con el mismo grado de exactitud.

Recientemente en el Women's Health Study (WHS), estudio en el que se incluyeron más de 26,000 mujeres demostró que la relación Colesterol-HDL/apolipoproteínaA-I (C-HDL/apoA-I) puede ser utilizada como para estimar el diámetro de las HDL de manera práctica y confiable, mediante la siguiente ecuación.

$$d = 4.66\text{nm} + 12.31(\text{C-HDL/apoA-I})$$

Donde d: diámetro expresado en nanómetros

Dicha ecuación surge de realizar un análisis de regresión de la relación C-HDL/apoA-I vs. diámetro promedio de las HDL medido por Resonancia magnética nuclear (d_{meanRMN}) del WHS, y se validó comparando los resultados del tamaño estimado de las HDL a través de esta ecuación con los medidos por RMN en sujetos pertenecientes a otros grupos de investigación. Los resultados fueron consistentes y proponen la utilidad de la relación C-HDL/apoA-I como biomarcador para estimar el diámetro de las HDL, siempre y cuando el coeficiente de variación en las determinaciones del C-HDL y apoA-I sean $\leq 3\%$. Bajo estas condiciones es posible que la variación en el diámetro de las HDL estimadas mediante la ecuación sea de $\pm 0.1-0.2\text{nm}$.¹⁷

Funciones de las HDL

Las subpoblaciones de HDL poseen varias funciones que varían dependiendo de los tejidos con los que interactúan.

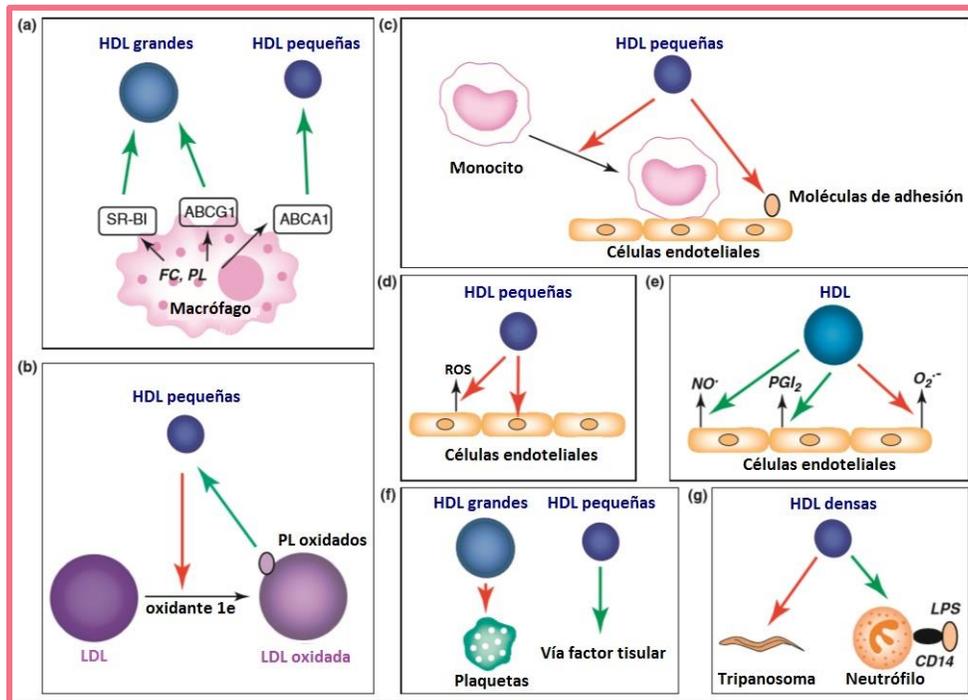


Figura 9 Funciones de las HDL. Modificado de Trends in Molecular Medicine 2011;17:594-603

Eflujo de Colesterol. El eflujo de colesterol es el primer paso del transporte reverso de colesterol y es mediado por las HDL debido a su interacción con proteínas transportadoras de colesterol que se expresan en la membrana celular de prácticamente todos los tejidos humanos. Los transportadores modulan el paso de colesterol libre a las HDL, algunos lo hacen interactuando con las HDL grandes y otros con las HDL pequeñas.¹⁸ Figura 9.a El eflujo de colesterol puede ocurrir por cuatro vías, dos son procesos pasivos: difusión simple (difusión acuosa a favor del gradiente de concentración de colesterol) y difusión facilitada (mediado por SR-B1), y dos procesos activos en el que participan dos miembros de la familia de transportadores de membrana que dependen de ATP conocidos como ABCA-1 y ABC-G1.¹⁹ Figura 10

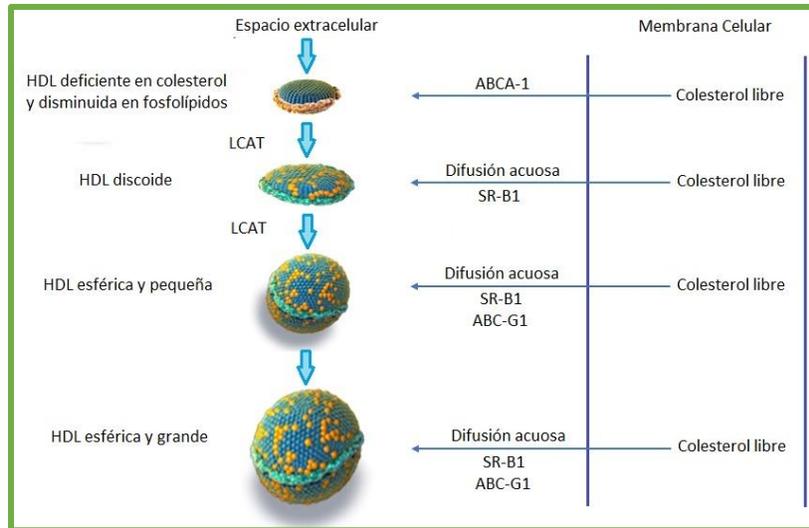


Figura 10 Vías de Eflujo de colesterol. Modificado de Barter P, High density lipoprotein cholesterol: the new target. A handbook for clinicals, 3a Edición, Birmingham UK: Sherbourne Gibbs, 2007:31.

Actividad antioxidante. Las HDL protegen a las LDL de diversos agentes oxidantes mediante dos procesos. El primero involucra la transferencia de fosfolípidos oxidados de las LDL a las HDL mediante la interacción de sus componentes de superficie o a través de proteínas transportadoras de lípidos como la CETP. El segundo a través de la inactivación de los lípidos oxidados asociados a las HDL, dependiendo de la estructura de los lípidos oxidados, pueden ser reducidos por residuos de metionina de las apoA-I o hidrolizados por enzimas asociadas a la HDL: paroxonasa-1, factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAF-AH) y LCAT las cuales hidrolizan principalmente fosfolípidos de cadena corta.²⁰ Figura 9.b

Actividad anti-inflamatoria. Las HDL realizan su función anti-inflamatoria por varios mecanismos: i) inhiben la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales inducida por citosinas inflamatorias, ii) inhiben la adhesión de monocitos al endotelio, Figura 9.c, iii) actúan sobre los monocitos inhibiendo la producción de citosinas proinflamatorias y quimiosinas, y iv) disminuyen la activación de neutrófilos y su infiltración a la pared arterial.²¹

Actividad citoprotectora. Las HDL protegen a los macrófagos y a las células endoteliales de apoptosis. Los mecanismos de acción anti-apoptóticas de las HDL incluyen: i) el eflujo celular de colesterol oxidado, principalmente de 7-cetocolesterol mediado por ABC-G1 ii) disminución en la producción de especies reactivas de

oxígeno, iii) preservación de la integridad mitocondrial, iv) estimulación de la síntesis de óxido nítrico (ON) mediante la interacción de las HDL con SR-B1 y v) estimulación de la migración celular inducida por señalización intracelular vía receptores esfingosina-1-fosfato (S1P).²² Figura 9.d

Actividad vasodilatadora. El endotelio vascular tiene un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular a través de la producción de sustancias que modulan el tono vascular. Las HDL estimulan a las células endoteliales para producir moléculas que inducen la vasodilatación: ON y prostaciclina-2 (PIG2). El receptor SR-B1 interviene en la producción de estos dos potentes vasodilatadores. La interacción de SR-B1 con apoA-I de las HDL, activa cinasa Pi3K/Akt, resultando en la fosforilación y activación de la óxido nítrico sintasa endotelial. Por otra parte, los ésteres de colesterol de las HDL, son una fuente de araquidonato para las células endoteliales, sustrato de la cicloxigenasa-2 (COX-2) para producir PIG2, esta síntesis depende de SR-B1, el cual interviene en la absorción e hidrólisis de ésteres de colesterol.²³ Figura 9.e

Actividad anti-trombótica. La interacción de las HDL con el receptor SR-B1 en plaquetas, mejora la producción de óxido nítrico, el aumento en la producción de ON reduce la agregación plaquetaria (formación de trombos). Otra función anti-plaquetaria es la capacidad de las HDL para inhibir factores que promueven la coagulación sanguínea como son el factor tisular y factores Va, VIIIa y X de la cascada de coagulación sanguínea.²⁴ Figura 9.f

Actividad anti-infecciosa. Las HDL a través de la apoA-I tienen la capacidad de unirse a lipopolisacárido (LPS), componente de la membrana externa de bacterias Gram (-) que puede estar presente en la circulación sanguínea, para posteriormente depurarlo a través de la bilis. La unión LPS-apoA-I a su vez reduce la expresión CD14, el receptor para LPS en los monocitos, inhibiendo así la respuesta celular inducida por LPS.²⁵ Además de estas actividades, las HDL transportan el factor lítico específico para *Trypanosoma brucei brucei*, un parásito que produce la enfermedad del sueño, el mecanismo de lisis consiste en la formación de un poro iónico en la membrana endosomal del parásito.²⁶ Figura 9.g

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, crónica-degenerativa y multifactorial que puede iniciar en la infancia. A continuación, se describe el proceso aterogénico de acuerdo a la hipótesis de la respuesta a la lesión del endotelio vascular, causado por diferentes estímulos o factores de riesgo como dislipidemias, diabetes, hipertensión, etc.²⁷ Figura 11

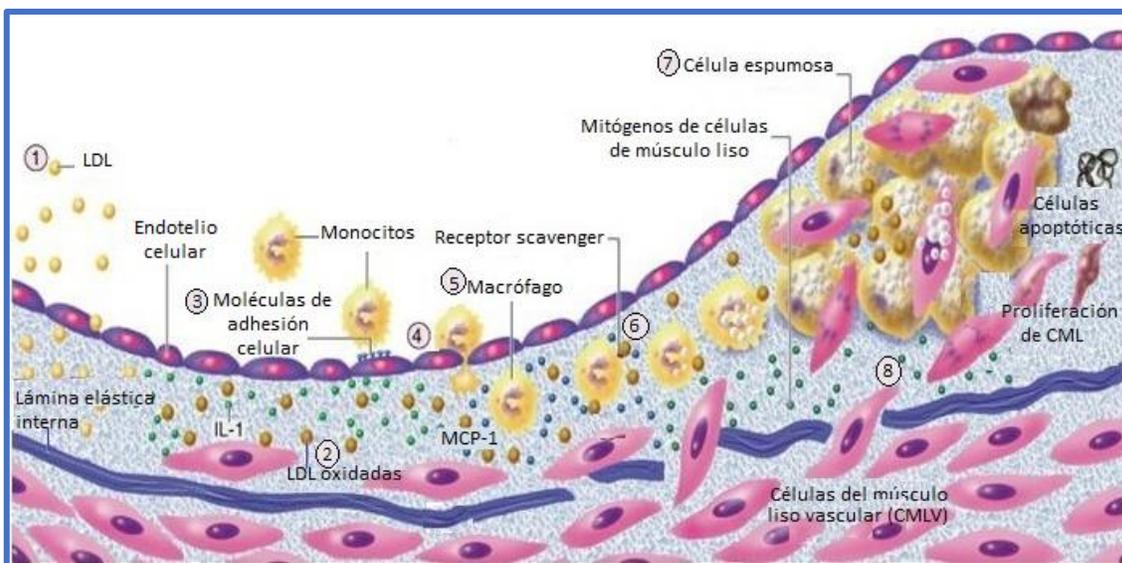


Figura 11. Etapas del proceso aterogénico. Modificado de *Circulation* 2004;109:2617-2625

Fig.11.1 Aumento de la concentración de partículas de LDL en circulación sanguínea por lo que las LDL transmigran al endotelio vascular dañado y se acumulan en el espacio subendotelial.

Fig.11.2 Retención y oxidación de LDL (LDL_{ox}) en el subendotelio vascular.

Fig.11.3 Las LDL químicamente modificadas inducen, en células endoteliales la expresión de moléculas de adhesión: P-selectina, que permite adherencia de linfocitos, molécula de adhesión vascular celular-I (VCAM-I) que une linfocitos y monocitos, molécula de adhesión intracelular-I (ICAM-I) la cual une varias clases de linfocitos y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).

Fig.11.4 Las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio vascular y moléculas quimioatrayentes derivadas de monocitos (MCP-1: proteína quimiotáctica

de monocitos) o de células del músculo liso vascular (CMLV) favorecen la trans migración de monocitos, linfocitos, mastocitos y neutrófilos a través de las células del endotelio vascular.

Fig.11.5 y 11.6 La estimulación de los monocitos con quimiocinas los transforma en macrófagos que expresan receptores atípicos (scavenger o para LDLox) que reconocen y fagocitan a las LDLox.

Fig.11.7 La actividad de los receptores atípicos, no está regulada a la baja por el contenido de colesterol en el macrófago, por lo que el colesterol de las LDLox se acumula abundantemente en el citosol dándoles aspecto espumoso (células espumosas), formando así la estría grasa.

Fig.11.6-11.8 Simultáneamente, diversos mitógenos secretados por las células atrapadas en el espacio sub-endotelial (linfocitos T, macrófagos y células del endotelio) favorecen la proliferación y migración de CMLV hacia la luz vascular.

Las CMLV modifican su fenotipo contráctil, sintetizan y secretan componentes de la matriz extracelular (colágeno, elastina, glucosaminglucanos, etc.) formando una capa fibrosa que cubre el acumulo de células apoptóticas, lípidos y calcio (centro necrótico) que en conjunto forman la placa aterosclerosa o ateroma.²⁸ Figura 12

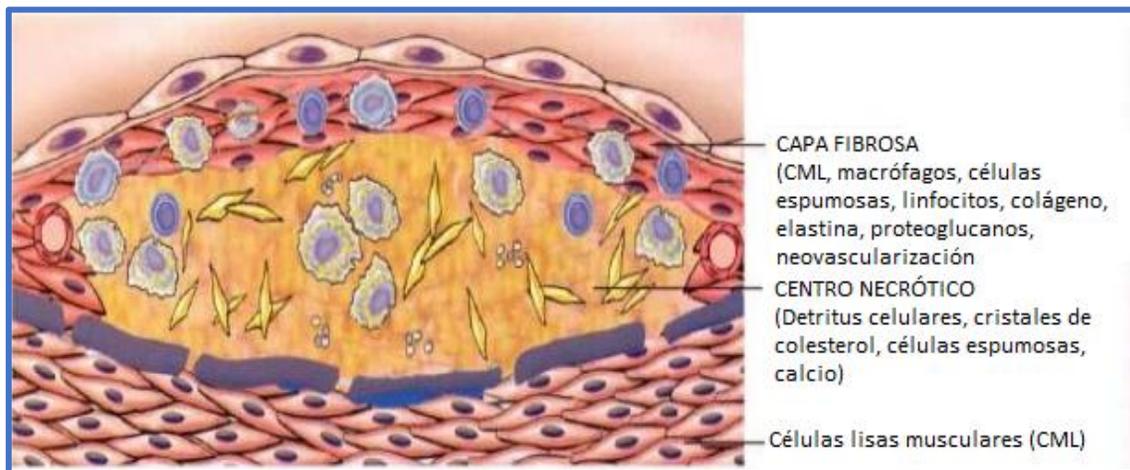
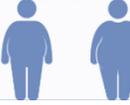


Figura 12. Ateroma. Kumar V., et al., Robbins Patología Humana, 8a Edición, Editorial Elseiver, Madrid, 2010.

Se han identificado diversos factores que contribuyen al desarrollo del ateroma, éstos se pueden clasificar en modificables y no modificables²⁹, Tabla 4. Entre los

factores de riesgo destacan las dislipidemias como la elevación de las concentraciones del colesterol total, colesterol de LDL (C-LDL), de los triglicéridos y la disminución en la concentración del colesterol de HDL (C-HDL).³⁰

Tabla 4. Factores de riesgo para Aterosclerosis

Factores de Riesgo	
Modificables	
 Tabaquismo	 Dislipidemias
 Actividad física	 Diabetes mellitus
 Obesidad central	 Hipertensión arterial sistémica no controlada
 Alimentación	 Consumo de alcohol
 Consumo de Fármacos	
No modificables	
 Edad	 Género
 Historia Familiar	

La aterogénesis comprende una etapa subclínica, es decir sin las manifestaciones que caracterizan esta enfermedad. Sin embargo, en este periodo asintomático, ocurren los primeros cambios histológicos y morfológicos en la pared de algunos vasos sanguíneos (ej. arterias coronarias y carótidas) entre los que destacan el depósito de calcio y el engrosamiento de la capa íntima de los vasos sanguíneos.³¹ La progresión de la enfermedad conduce a la aparición de signos y síntomas que, dependiendo de los órganos afectados pueden conducir a varias enfermedades entre las que destacan la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Accidente Vascular Cerebral (AVC) y la Enfermedad Arterial Periférica (EAP).^{28,32}

Calcificación Arterial Coronaria (CAC)

El depósito de calcio arterial coronario es un marcador anatómico de aterosclerosis subclínica y que correlaciona significativamente con la extensión y gravedad de la enfermedad.³³ La calcificación de las arterias coronarias puede ser detectada y cuantificada mediante tomografía axial computada (TAC), un técnica no invasiva y sensible, que permite identificar desde pequeñas lesiones hasta grandes placas que obstruyen la luz de las arterias coronarias.³⁴ La presencia de CAC es cuantificada por el método descrito por Agaston en unidades Hounsfield (UH). La presencia de CAC se define cuando la medición supera el umbral de 130 UH. De acuerdo con este método, existen 5 categorías estandarizadas para la puntuación de calcio; 1) placa mínima 1-10 UH, 2) placa leve 10-100UH, 3) placa moderada 101-400UH y 4) placa severa >400UH.³⁵

Otras Técnicas para la Evaluación de Aterosclerosis Subclínica

La identificación de individuos con aterosclerosis subclínica en riesgo de eventos cardiovasculares es esencial para iniciar medidas de prevención primaria. Actualmente existen diversos métodos que permiten identificar la presencia de aterosclerosis subclínica.³⁶ Tabla 5.

Tabla 5. Técnicas de medición de Aterosclerosis Subclínica

Técnicas de Medición de Aterosclerosis subclínica	
Técnicas Invasivas	Utilidad
Angiografía Coronaria	Proporciona la localización de la placa y revela el grado de estenosis luminal coronaria.
Ultrasonido Intravascular	Permite cuantificar el tamaño y composición de la placa a lo largo de todo el engrosamiento de la pared del vaso sanguíneo dañado.
Técnicas no invasivas	Utilidad
Ultrasonido en modo B	Permite medir el engrosamiento de las capas íntima y media arterial, usualmente se mide en la arteria carótida común.
Imagen de Resonancia Magnética	Evalúa el volumen y composición de la placa, integridad de la capa fibrosa y el tipo de lesión. Como consecuencia provee una medida placa y la susceptibilidad a la ruptura

Planteamiento del Problema

Los estudios epidemiológicos en todo el mundo muestran que la prevalencia de aterosclerosis se ha incrementado significativamente en las últimas décadas debido a cambios adversos en el estilo y calidad de vida y es muy probable que en algunas poblaciones alcance proporciones de una epidemia.^{37,38}

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en México.³⁹ Entre los principales factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria (EAC) se encuentran concentraciones bajas de colesterol de HDL (C-HDL).⁴⁰ Es por ello que diversos estudios han investigado cuál de las subclases de HDL contribuye, con sus características bioquímicas y funcionales al desarrollo de aterosclerosis, sin embargo, los resultados siguen siendo controversiales.

Justificación

Para la determinación del tamaño de las HDL se requieren de métodos y equipos especializados que no están disponibles en laboratorio clínico donde se evalúa el riesgo cardiovascular, sin embargo, a través de dos analitos (C-HDL, apoA-I) que se determinan habitualmente en esos laboratorios, es posible estimar el tamaño de las HDL. Ésta medición permitiría instrumentar medidas de prevención y tratamiento dirigidas a identificar sujetos con mayor riesgo de aterosclerosis.

Hipótesis

Los sujetos con HDL de tamaños grandes (subclase HDL₂) tendrán menor depósito de calcio arterial coronario y por lo tanto menor riesgo de Enfermedad arterial coronaria.

Objetivos

Objetivo general:

Investigar la relación entre el tamaño estimado de las HDL y su asociación con factores de riesgo cardiometabólico y aterosclerosis subclínica evaluada como presencia de calcificación arterial coronaria (CAC) en población adulta mexicana.

Objetivos particulares:

- Determinar las concentraciones de C-HDL.
- Determinar las concentraciones de Apo A-I
- Estimar el tamaño de las HDL a través de una ecuación utilizando el índice de la relación C-HDL/apoA-I.
- Investigar la asociación del tamaño de las HDL con factores de riesgo cardiometabólico.
- Investigar la asociación del tamaño de las HDL con la presencia de calcio en arterias coronarias.

Metodología

Población y Muestra

El estudio “Genética de la Enfermedad Aterosclerosa” (GEA) fue diseñado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en México para examinar las bases genéticas de la enfermedad arterial coronaria y para investigar la relación entre los factores de riesgo tradicionales y emergentes con la aterosclerosis subclínica en adultos mexicanos. Los participantes sin enfermedad arterial coronaria, fueron seleccionados de voluntarios que acuden con fines de donación al banco de sangre del Instituto o reclutados mediante invitación a la población que acude a centros comunitarios. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y realizado de acuerdo a los lineamientos de la declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. Anexo I. Para esta tesis, de los 1600 individuos sin historia familiar o de EAC prematura y sin manifestaciones de enfermedad cardiovascular, se incluyeron 1363 sujetos de ambos géneros con edad entre 30 y 65 años, consumo de alcohol menor a 20 g/día, sin procesos inflamatorios agudos o crónicos, sin diabetes mellitus, sin historia o evidencia clínica de enfermedad renal (creatinina menor a 1.5mg/dL), o hepática (hepatitis viral o por medicamentos).⁴¹

Características Antropométricas

A los participantes se les aplicaron cuestionarios para obtener información demográfica, antecedentes personales de riesgo cardiovascular, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos (ver Anexo II). El peso se midió en kilogramos (kg) y la talla en centímetros (cm) utilizando una báscula calibrada y un estadímetro de pared respectivamente. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado con la fórmula: peso (kg) / talla² (m). La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca con una aproximación de 0.5cm. La tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se midió en tres ocasiones, en posición sedente después de por lo menos cinco minutos de reposo. El promedio de las dos últimas mediciones consecutivas se utilizó para el análisis.

Determinaciones Bioquímicas

Después de 10 horas de ayuno y 20 minutos en posición sedente, se recolectaron muestras de sangre venosa. En el suero se determinaron las concentraciones de glucosa, colesterol total (CT), TG y C-HDL utilizando métodos enzimáticos colorimétricos (Roche/Hitachi, Alemania),⁴² en un auto-analizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio Japan). El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calculó utilizando la fórmula de Friedewald⁴³ ($C\text{-LDL} = CT - (TG \times 0.16 + C\text{-HDL})$). El colesterol no HDL, se calculó con la diferencia de CT menos el C-HDL. La concentración de apoA-I se determinó por inmunoturbidimetría. Anexo IV. La reproducibilidad y la exactitud de las determinaciones de los lípidos y las lipoproteínas se evaluaron periódicamente por el Programa de Estandarización de Lípidos del Centro de Control y Prevención de enfermedades (LSP-CDC, Atlanta, GA, EUA). Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron menores al 3%. La concentración de insulina en suero se determinó por radioinmunoanálisis (Human Insulin RIA Kit; Millipore, Cat. HI-14k, St Charles, Missouri USA). La resistencia a la insulina se estimó con el modelo de homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR: $\text{Insulina UI/mL} \times \text{Glucosa mmol/22.5}$).⁴⁴ Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron de 2.1 y 6.8 respectivamente. La proteína C reactiva se midió mediante inmunonefelometría en equipo automatizado BN ProSpec de acuerdo con los procedimientos del fabricante. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fueron menores a 6%.

Tomografía axial computarizada

La TAC es un método validado para cuantificar depósitos de calcio arterial coronario. En el presente trabajo estas mediciones se realizaron utilizando un tomógrafo de 64 canales (Somatom Sensation, 64, Forcheim, Alemania) y las imágenes fueron interpretadas por un especialista en radiología. El escáner fue leído para determinar el score de la calcificación arterial coronaria utilizando el método de Agaston.⁴⁵ También se utilizó la TAC para cuantificar la grasa abdominal visceral (GAV) y grasa abdominal subcutánea (GAS), así como para identificar la presencia de esteatosis hepática.^{46,47}

Definiciones de Factores de Riesgo Cardiometabólico.

Para definir los puntos de corte de algunos factores de riesgo cardiometabólico en la muestra estudiada de la base de datos del estudio GEA, se seleccionó una submuestra de individuos con las siguientes características: IMC <30 kg/m², sin diabetes mellitus, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia y/o hipertensión arterial, resultando una muestra de 138 mujeres y 66 hombres. Tabla 6.

Tabla 6 Definiciones de Factores de Riesgo Cardiometabólico en el estudio GEA

Definiciones de Factores de Riesgo Cardiometabólico en estudio GEA	
Diabetes mellitus	Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL o el tratamiento con hipoglucemiantes
Hipoalfalipoproteinemia	Hombres: C-HDL <40 mg/dL Mujeres C-HDL <50 mg/dL
Hipercolesterolemia	C-LDL >130 mg/dL
Hipertrigliceridemia	TG >150 mg/dL.
Síndrome Metabólico	Presencia de 3 o más de los siguientes factores: 1) obesidad central (CC ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres,); 2) TG ≥ 150 mg/dL; 3) C-HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres; 4) glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL; TAS ≥ 130 mmHg y/o TAD ≥ 85 mmHg. Criterios de la ATP III (modificado para población mexicana) ⁴⁸
HOMA-IR	Hombres = 3.44, Mujeres = 3.45
PCR elevada	PCR ≥ 3 mg/L ⁴⁹
Hipertensión arterial	TAS ≥ 140 mmHg o TAD ≥ 90 mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos
Hígado graso	Relación hígado: bazo < 1
GAV	Hombres = 152.5 cm ² , Mujeres = 121 cm ²
GAS	Hombres = 221 cm ² , Mujeres = 320.5 cm ²
Sedentarismo	La actividad física se cuantificó utilizando el cuestionario de Baecke ⁵⁰ (Anexo III). La actividad total se obtuvo con la suma de los índices de actividad en el trabajo, durante el ejercicio y en el tiempo libre.
Sobrepeso	IMC de 25 a 29.9 kg/m ² . ⁵¹
Tabaquismo	Estado de tabaquismo actual, apartado VII.2 del Anexo II. Cuestionario de Riesgo Cardiometabólico

Análisis Estadístico

Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media \pm DE, y las variables categóricas en porcentaje. Las variables con distribución normal se compararon con ANOVA y las diferencias intercuartiles se determinaron con la prueba de Tuckey. Las variables con distribución no normal fueron transformadas logarítmicamente para realizar el análisis estadístico paramétrico: el score de calcio fue modificado como CAC+1 para ser transformado logarítmicamente. Se aplicó prueba Chi-Cuadrada para comparar las prevalencias de los factores de riesgo de EAC entre los cuartiles. Teniendo en consideración que la EAC se asocia con mayor frecuencia en el hombre que en la mujer y su prevalencia aumenta con la edad,⁵² se decidió estratificar a la población de estudio por género y edad, tomando como corte 50 años. Se realizó correlación de Spearman entre el logaritmo natural (ln) del CAC con factores de riesgo cardiometabólico ajustando por edad y género. La independencia de la asociación del tamaño de las HDL con el ln CAC se evaluó con análisis de regresión logística multivariada (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los modelos fueron construidos tomando como referencia la correlación de Spearman de los factores de riesgo cardiometabólico con la presencia de CAC. Los valores de $p < 0.05$ para dos vías se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 (SPSS Chicago, IL).

Resultados

Las características antropométricas y fisiológicas de la población estudiada, estratificadas por cuartiles del diámetro estimado de HDL se presentan en la Tabla 7. Los valores promedio del peso, IMC, CC, TAS, TAD y GAV mostraron una tendencia estadísticamente significativa a disminuir entre el C1 y el C4, el CAC también tiene tendencia a ser menor en el C4, sin embargo, la tendencia no fue significativa ($p=0.442$). La GAS Tampoco mostró alguna tendencia significativa entre los cuartiles.

Tabla 7. Características antropométricas y fisiológicas de la población de estudio estratificadas por cuartiles (C) del diámetro estimado de HDL.

Característica	Cuartiles del Diámetro estimado de HDL				Valor p
	C1 (<8.213nm)	C2 (8.2131-8.815nm)	C3 (8.8151-9.455nm)	C4 (>9.455nm)	
N (%Mujeres)	341 (42.4)	348 (47.4)	334 (53.3)	340 (62.4)	<0.001
Edad (años)	52.05±9.31	52.25±9.01	52.42±9.70	53.67±9.23	0.098
Peso (kg)	77.85±13.91	74.63±13.75 ^{a*}	74.08±13.61 ^{b*}	69.86±13.38 ^{(c,e,f)†}	<0.001
IMC (kg/m ²)	29.41±3.99	28.49±4.15 ^{a*}	28.39±4.46 ^{b*}	26.99±4.26 ^{(c,e,f)†}	<0.001
CC (cm)	97.45±10.65	95.19±10.98 ^{a*}	94.16±11.28 ^{b†}	90.66±12.05 ^{(c,e,f)†}	<0.001
TAS (mmHg)	118.93±17.05	114.71±15.52 ^{a*}	116.97±18.36	114.10±16.83 ^{c†}	0.001
TAD (mmHg)	73.77±9.54	71.17±8.54 ^{a*}	72.26±10.53	70.86±9.06 ^{c*}	<0.001
GAV (cm ³)	170.54±62.67	155.22±57.17 ^{a*}	150.52±65.53 ^{b†}	136.70±62.84 ^{(c,e)†,f*}	<0.001
GAS (cm ³)	298.85±105.70	294.54±112.17	300.04±119.04	284.40±111.52	0.262
CAC, LnAgaston	0.8441±1.64	0.7071±1.54	0.7883±1.66	0.6593±1.50	0.442

Los valores son presentados como porcentaje o promedio ± SD. Valor p obtenido por ANOVA. Abreviaturas= IMC: Índice de masa corporal, CC: Circunferencia de cintura, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, GAV: Grasa abdominal visceral, GAS: Grasa abdominal subcutánea. Diferencias significativas entre cuartiles (C) obtenidas mediante prueba Tuckey, * $p < 0.05$; † $p \leq 0.001$:
a: C₁ vs. C₂ c: C₁ vs. C₄ e: C₂ vs. C₄
b: C₁ vs. C₃ d: C₂ vs. C₃ f: C₃ vs. C₄

Los resultados de las determinaciones bioquímicas se presentan en la Tabla 8. Los valores promedio del C-HDL, y la relación C-HDL/apoA-I, aumentaron significativamente del C1 al C4, $p < 0.001$. Con excepción de la creatinina en plasma, las concentraciones de C-LDL, C-noHDL, apoA-I, apo-B, glucosa, insulina, HOMA-IR, TGO, TGP, y ácido úrico tuvieron tendencia significativa a disminuir del C1 al C4.

Tabla 8. Valores medidos de las determinaciones bioquímicas, estratificadas por cuartiles (C) del diámetro estimado de HDL.

Determinación	Cuartiles del Diámetro estimado de HDL				Valor p
	C1 (<8.213nm)	C2 (8.2131-8.815nm)	C3 (8.8151-9.455nm)	C4 (>9.455nm)	
N (%Mujeres)	341 (42.4)	348 (47.4)	334 (53.3)	340 (62.4)	<0.001
C-HDL(mg/dL)	36.33±8.59	43.29±10.33 ^{a†}	48.54±11.19 ^{b†,d†}	57.27±14.26 ^{(c,e,f)†}	<0.001
C-LDL(mg/dL)	117.18±33.88	120.13±31.90	123.32±29.61	116.10±31.16 ^{f†}	0.015
C-noHDL mg/dL	155.42±38.59	148.91±36.48	148.41±32.89 ^{b†}	136.27±35.28 ^{(c,e,f)†}	<0.001
TG (mg/dL)	232.06±171.56	173.18±75.92 ^{a†}	150.30±62.41 ^{b†,d*}	123.72±53.50 ^{(c,e)†,f*}	<0.001
apoA1 (mg/dL)	151.19±46.71	137.58±32.42 ^{a†}	134.13±31.04 ^{b†}	129.74±29.04 ^{c†,e*}	<0.001
apoB (mg/dL)	104.26±29.41	101.52±28.56	98.37±24.61 ^{b†}	82.88±23.37 ^{(c,e,f)†}	<0.001
C-HDL: apoA1	0.246±0.038	0.314±0.014 ^{a†}	0.362±0.014 ^{(b,d)†}	0.441±0.047 ^{(c,e,f)†}	<0.001
Glucosa (mg/dL)	92.25±9.77	89.64±9.20 ^{a†}	90.15±9.54 ^{b†}	88.42±8.51 ^{c†}	<0.001
Insulina (UI/mL)	22.25±11.43	19.12±9.81 ^{a†}	18.45±9.54 ^{b†}	16.15±7.94 ^{(c,e)†,f*}	<0.001
HOMA-IR	5.11±2.88	4.26±2.45 ^{a†}	4.15±2.51 ^{b†}	3.55±1.91 ^{(c,e)†,f*}	<0.001
TGO (U/L)	28.42±12.06	27.95±10.96	27.18±11.34	26.00±9.66 ^{c*}	0.025
TGP (U/L)	31.06±18.29	30.00±18.37	28.10±17.42	24.51±15.19 ^{(c,e)†,f*}	<0.001
Ácido Úrico (mg/dL)	6.04±1.56	5.74±1.46 ^{a†}	5.49±1.43 ^{b†}	5.28±1.41 ^{(c,e)†}	<0.001
Creatinina (mg/dL)	0.871±0.19	0.863±0.20	0.847±0.202	0.846±0.25	0.337

Los valores son presentados como porcentaje o promedio ± SD. Valor p obtenido por ANOVA. Abreviaturas= TG: Triglicéridos, C-HDL y C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad, C-noHDL: Colesterol no HDL, HOMA-IR: Modelo Homeostático de Resistencia a la Insulina TGO: Aspartato aminotransferasa, TGP: alanino aminotransferasa.

Diferencias significativas entre cuartiles (C) obtenidas mediante prueba Tuckey, *p < 0.05; †p ≤ 0.001:

a: C1 vs. C2 c: C1 vs. C4 e: C2 vs. C4
b: C1 vs. C3 d: C2 vs. C3 f: C3 vs. C4

El cuartil 1 con HDL pequeñas, presentó las mayores prevalencias de factores de riesgo para aterosclerosis, Tabla 9 y Figura 13-15. Con la excepción del C-LDL >130 mg/dL, PCR elevada, hipertensión, sedentarismo, sobrepeso y tabaquismo, las prevalencias de los factores de riesgo para aterosclerosis fueron significativamente distintas entre los cuartiles y mostraron una tendencia significativa a disminuir de forma progresiva entre el cuartil 1 y 4, p< 0.001.

Tabla 9 Prevalencias de Factores de Riesgo para aterosclerosis en la población de estudio por cuartiles (C) del diámetro estimado de HDL.

Factor de Riesgo, %	Cuartil del Diámetro estimado de HDL				Valor p
	C1 (<8.213nm)	C2(8.2131-8.815nm)	C3(8.8151-9.455nm)	C4 (>9.455nm)	
Género M(H),	20.6(29.7)	23.6(27.6)	25.5(23.5) ^{b*}	30.3(19.3) ^{(c,e)f,t,f*}	<0.001
Hipoalfalipoproteinemia	39.8	30.5 ^{at}	19.2 ^{(b,d)†}	10.5 ^{(c,e,f)†}	<0.001
C-LDL > 130 mg/dL	26.5	25.6	26.5	21.4 ^{f*}	0.168
Hipertrigliceridemia	38.1	29.8 ^{at}	19.8 ^{(b,d)†}	12.3 ^{(c,e,f)†}	<0.001
Síndrome metabólico	41.5	28.6 ^{at}	19.6 ^{(b,d)†}	10.3 ^{(c,e,f)†}	<0.001
HOMA-IR > p75	30.3	25.5 ^{at}	24.5 ^{bt}	19.7 ^{(c,e)†,f*}	<0.001
PCR elevada	29.4	25.5	22.3 ^{b*}	22.8 ^{c*}	0.152
Hipertensión arterial	29.5	20.9 ^{a*}	30.5 ^{d*}	19.2 ^{c*,f*}	0.001
Hígado graso	34.4	26.0 ^{at}	22.4 ^{bt}	17.2 ^{ct,(e,f)*}	<0.001
GAV > p75	30.3	27.0 ^{a*}	22.2 ^{bt,d*}	20.5 ^{(c,e)†}	<0.001
GAS > p75	27.9	27.0	23.8 ^{b*}	21.2 ^{ct,e*}	0.002
Sedentarismo	28.2	24.6	26.1	21.0 ^{c+,f*}	0.008
Sobrepeso	25.7	28.3	23.3 ^{d*}	22.7 ^{e*}	0.051
Tabaquismo	27.6	27.3	22.4	22.7	0.378

Los datos son presentados como porcentaje (%). Valor p obtenido por prueba Chi-Cuadrada. Diferencias significativas entre cuartiles (C) obtenidas por prueba Chi-cuadrada, *p < 0.05; †p ≤ 0.001. Abreviaturas: C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, HOMA-IR: Modelo homeostático de resistencia a la insulina, PCR: Proteína C reactiva, GAV: Grasa abdominal visceral, GAS: Grasa abdominal subcutánea

a: C1 vs. C2 c: C1 vs. C4 e: C2 vs. C4
 b: C1 vs. C3 d: C2 vs. C3 f: C3 vs. C4

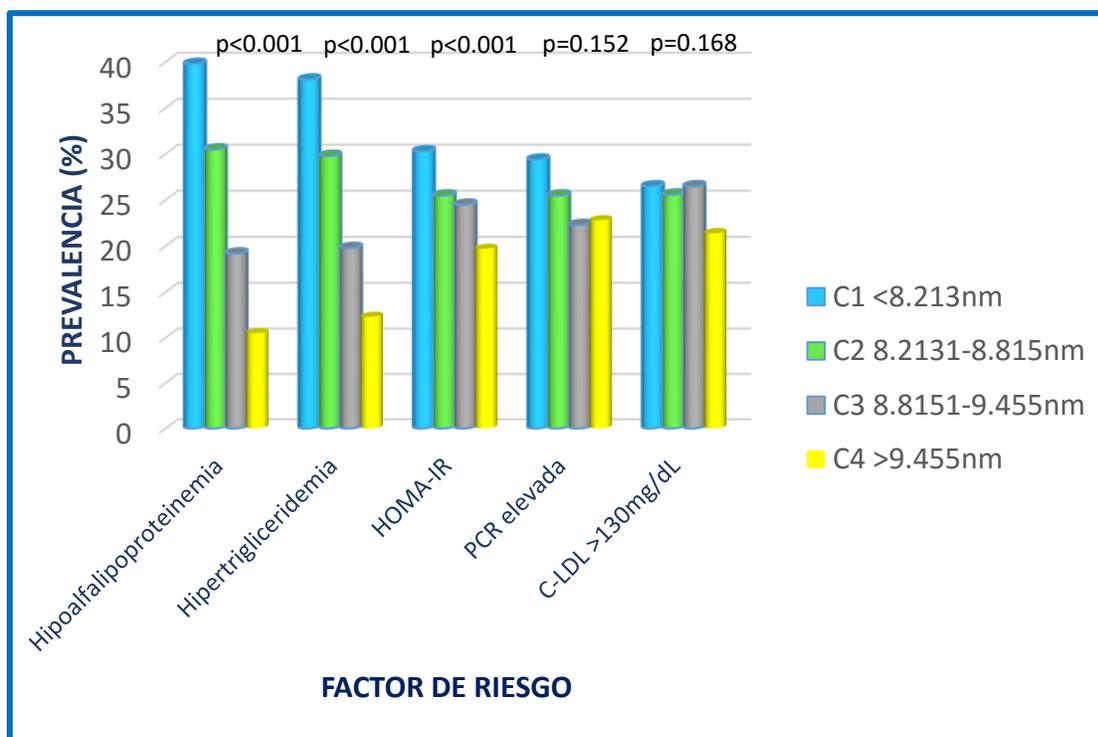


Figura 13. Prevalencias de factores de riesgo cardiometabólico por cuartiles del diámetro estimado de HDL (nm) en la población de estudio. Valor p de tendencia obtenida por prueba Chi cuadrada.

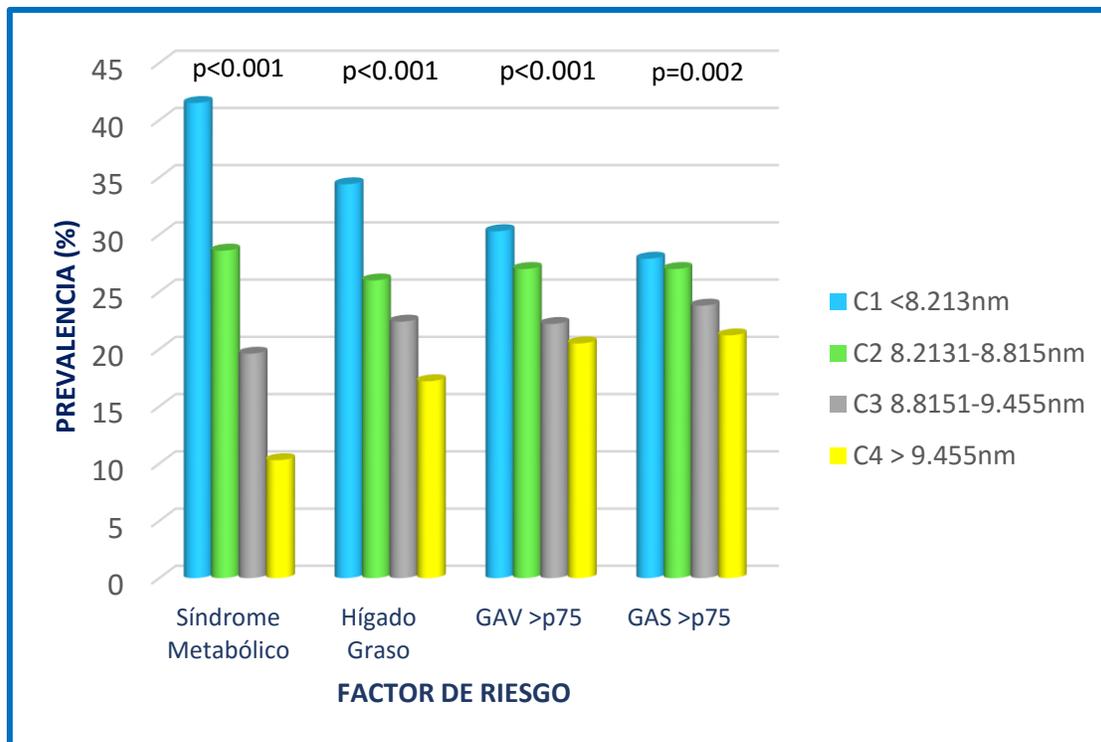


Figura 14. Prevalencias de factores de riesgo cardiometabólico por cuartiles del diámetro estimado de HDL (nm) en la población de estudio. Valor *p* de tendencia obtenida por prueba Chi cuadrada.

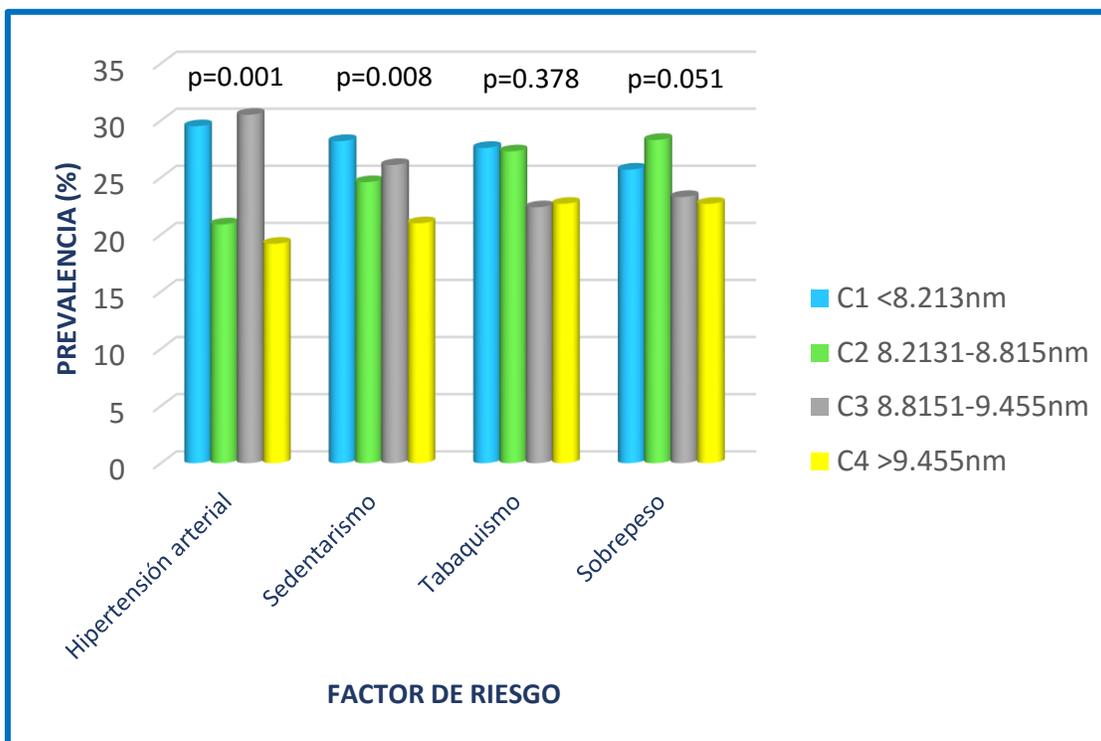


Figura 15. Prevalencias de factores de riesgo cardiometabólico por cuartiles del diámetro estimado de HDL (nm) en la población de estudio. Valor *p* de tendencia obtenida por prueba Chi cuadrada.

La prevalencia de CAC (puntaje de Agaston >0 UH) se estratificó por cuartiles del diámetro estimado de HDL. La prevalencia más alta se encontró en el C1 sujetos con HDL pequeñas (HDL < 8.213 nm), y aunque se aprecia una ligera tendencia a la disminución del CAC entre los cuartiles ($p=0.178$), únicamente existe diferencia significativa entre los C1 y C4, $p=0.035$. Figura 16.

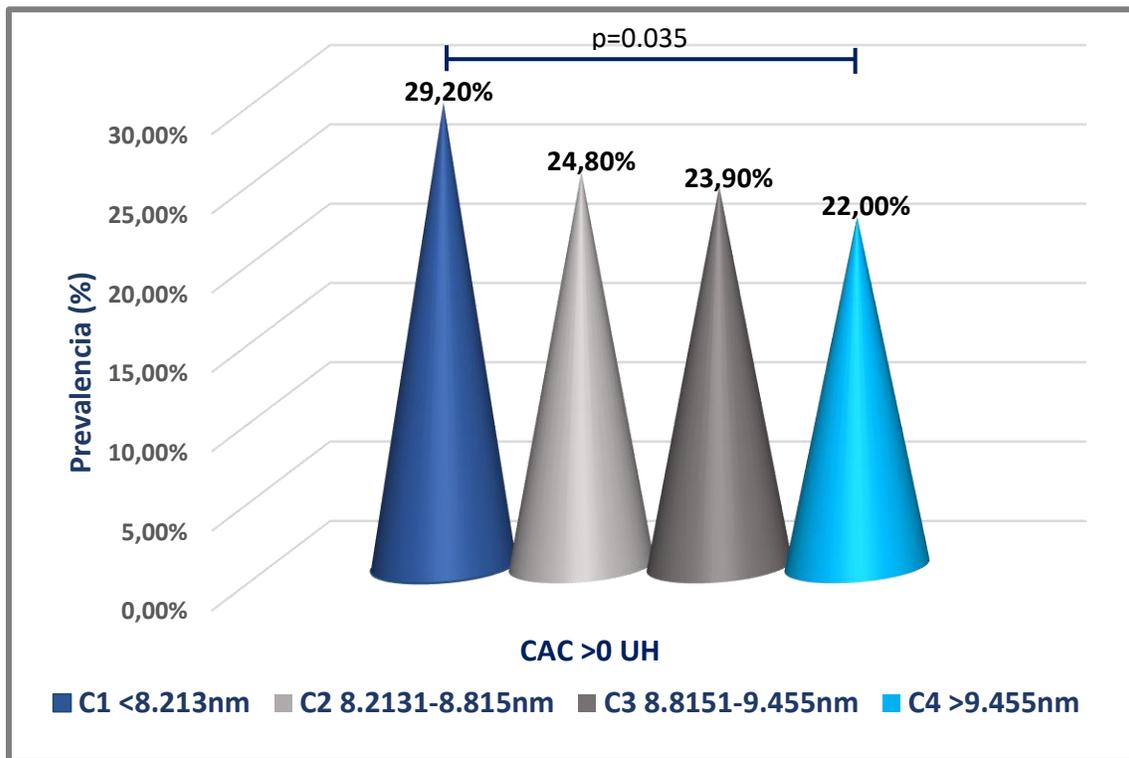


Figura 16. Prevalencias de CAC > 0 UH por cuartiles de diámetro estimado de HDL (nm).

Se realizó el análisis de correlación simple de Spearman de la presencia de CAC (lnCAC variable continua) con el diámetro de HDL y con factores de riesgo ya conocidos para EAC, estratificando por género y edad, tomando como corte 50 años. Tabla 10.

Para la muestra de hombres <50 años se encontró una asociación inversa y significativa del lnCAC con el diámetro de las HDL ($r=-0.146$), y asociación positiva y significativa con GAV ($r=0.138$). En el caso de las mujeres menores y mayores de 50 años la asociación del lnCAC con el diámetro de HDL fue inversa pero no significativa.

Tabla 10 Coeficientes de correlación de Spearman entre el diámetro de HDL, los factores de riesgo cardiometabólico y el InCAC estratificado por género y edad.

Variable	Mujeres		Hombres	
	<50 años	>50 años	<50 años	>50 años
Diámetro de HDL,nm	-0.047	-0.091	-0.146*	0.051
CT, mg/dL	0.064	0.123 [†]	0.076	0.106*
C-LDL, mg/dL	0.116	0.119*	0.079	0.132 [†]
TG, mg/dL	-0.011	0.089	0.073	-0.064
IMC, kg/m ²	0.021	0.139 [†]	0.096	0.110
HOMA-IR	-0.086	0.111	0.072	0.080
GAV, cm ³	0.023	0.143 [†]	0.138*	0.133 [†]
GAS, cm ³	-0.043	0.075	0.093	0.091
Hígado graso	-0.004	-0.049	-0.012	-0.020

Abreviaturas=CT: Colesterol total, C-LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, IMC: Índice de masa corporal, HOMA-IR: Modelo Homeostático de Resistencia a la Insulina, GAV: Grasa abdominal visceral, GAS: Grasa abdominal subcutánea Correlación de Spearman, * p<0.05, [†]p<0.01.

Para conocer si la asociación de la presencia de CAC con el diámetro de las HDL era independiente de otros factores de riesgo para aterosclerosis, se realizó un análisis de regresión logística multivariada ajustando por las variables que tuvieron correlación de Spearman significativa con el InCAC. La independencia se analizó por género y por edad <50 años. Tabla 11.

Tanto en las mujeres como en los hombres <50 años se encontró que el tamaño de HDL se asocia con menor riesgo de CAC. La OR fue menor de 1 en el modelo 1 no ajustado, en el modelo 2 ajustado por variables cardiometabólicas y en el modelo 3 en el que además se ajustó por grasa abdominal visceral, subcutánea, actividad física y tabaquismo, todas ellas variables que se sabe pueden modificar el metabolismo o la función de las HDL. Como se puede observar en la tabla, en las mujeres menores de 50 años, la asociación entre el tamaño de las HDL y la presencia de CAC no es significativa, el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad. Sin embargo, en los hombres de la misma edad, el tamaño de las HDL se asocia de manera significativa e independientemente de las variables confusoras, Tabla 11 modelos 2 y 3, p= 0.001.

Tabla 11 Análisis de Regresión logística multivariada entre los tamaños de HDL estimados y de la presencia de Calcio Arterial Coronario.

MUJERES N=234				
Edad	Modelo	OR	IC 95%	Valor p
< 50 años	1	0.610	0.260-1.433	0.257
	2	0.567	0.222-1.448	0.236
	3	0.843	0.291-2.446	0.753
HOMBRES N=251				
Edad	Modelo	OR	IC 95%	Valor p
<50 años	1	0.580	0.392-0.857	0.006
	2	0.469	0.298-0.737	0.001
	3	0.463	0.295-0.729	0.001

Modelo 1: No ajustado

Modelo 2: Ajustado por IMC, CT, TG, C-LDL, HOMA-IR, Hígado Graso

Modelo 3: Modelo 2 + GAV, GAS, Sedentarismo y Tabaquismo.

Discusión y Conclusión

En este estudio realizado en población mestizo mexicana sin antecedentes personales ni familiares de Enfermedad Arterial Coronaria y sin diabetes mellitus, se encontró que: 1) los factores de riesgo cardiometabólico antropométricos asociados a la obesidad como el IMC, CC, GAV y fisiológicos como la tensión arterial, se asocian de manera inversa y significativa con el tamaño estimado de las HDL > 9.455 nm. 2) Un patrón similar se observó en las concentraciones de lípidos, lipoproteínas, glucosa y la resistencia a insulina. El colesterol de LDL, el colesterol no HDL, TG, apo-AI, apo-B, glucosa, insulina y HOMA-IR disminuyeron progresivamente entre el cuartil 1 y el cuartil 4 de tamaño estimado de HDL. 3) En consecuencia, la prevalencia de los factores de riesgo para enfermedad coronaria fue significativamente menor en los sujetos con diámetro estimado de HDL > 9.455 nm. 4) La prevalencia de CAC fue mayor en los sujetos con diámetro de HDL < 8.213 nm y significativamente menor en los sujetos con diámetro de HDL > 9.455 nm. 5) El tamaño estimado de las HDL se asoció de manera inversa con la presencia de CAC, tanto en mujeres como en hombres, sin embargo, sólo fue significativa en hombres menores de 50 años.

Diversos estudios han mostrado que las concentraciones de C-HDL y su principal apolipoproteína apoA-I se asocian inversamente con el riesgo de tener un evento cardiovascular.¹⁸ Sin embargo, los resultados de estudios prospectivos en los que se analiza la contribución de las principales subclases de HDL (HDL₂, HDL₃) a la asociación inversa del C-HDL con eventos cardiovasculares son controversiales.¹⁵

En el Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study⁵³ y en el Quebec City Suburbs⁵⁴ las concentraciones de C-HDL₂ se encontraron asociadas con menor riesgo de EAC. Otros estudios prospectivos han sugerido que las concentraciones de HDL₃ son un marcador asociado a la protección contra enfermedad coronaria.⁵⁵⁻⁵⁷ Por último, en un estudio prospectivo a 29.1 años de seguimiento de 1905 hombres en el estudio Cohort Gofmans Livermore⁵⁸ se encontró que las

concentraciones más bajas de ambas subclases de HDL, pero principalmente las de HDL₂, se asocian con mayor riesgo de EAC.

A la fecha no existe un consenso del papel de las subclases de las HDL en la predicción del riesgo cardiovascular, y gran parte de la controversia antes mencionada puede atribuirse al diseño de cada estudio, a las características de la población estudiada (edad, género, raza, estado de salud, genética, etc.), a la metodología utilizada para el aislar las HDL y el análisis de las propiedades fisicoquímicas de las subfracciones.⁵⁹

Recientemente Mazer et al.¹⁷, sugirió que la relación C-HDL/apoA1 es un biomarcador práctico y confiable para estimar el tamaño de las HDL. La ecuación propuesta por Mazer se validó comparando los resultados del tamaño estimado de las HDL con los medidos por resonancia magnética nuclear en diversos grupos de pacientes.⁶⁰⁻⁶³

En esta tesis se apoya el uso de la relación C-HDL/apoA-I y la ecuación descrita por Mazer, para estimar el tamaño de las HDL y su asociación con la EAC. Además, se muestra que en la asociación del tamaño de las HDL con aterosclerosis subclínica existen diferencias por género, ya que en los hombres < 50 años de edad se encontró una asociación inversa y significativa entre el tamaño estimado de HDL y la presencia de CAC y en las mujeres, la relación fue inversa pero no fue significativa. Es probable que la diferencia entre géneros se deba a que, comparadas con los hombres, las mujeres desarrollan enfermedades cardiovasculares a edades más avanzadas, debido a que las hormonas femeninas, principalmente las concentraciones de estrógenos antes de la menopausia, protegen o retardan el proceso aterogénico.^{64,65} Además, se ha demostrado que las concentraciones de HDL disminuyen después de la menopausia aumentando el riesgo de EAC y que la terapia de remplazo con estrógeno ejerce un efecto protector al aumentar las concentraciones de colesterol total de HDL y HDL₂.⁶⁶

Desconocemos si existen estudios en los que se investigue el papel de las subclases de HDL en los mecanismos de calcificación de las arterias coronarias, sin embargo, existen algunos informes de la participación de las HDL en la calcificación valvular aórtica, en los que se describe que la combinación de osteopontina y el ligando del receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL) favorecen el depósito de calcio coronario mientras que la osteoprotegerina, secretada por los miofibroblastos⁶⁷ al ser estimulados por las HDL, antagoniza el proceso de calcificación.^{68,69} Se ha sugerido que la enfermedad valvular aortica se desarrolla mediante un proceso similar al de la aterosclerosis coronaria.⁷⁰ Por lo tanto es probable que las subclases de HDL participen en la calcificación de las arterias coronarias mediante un mecanismo similar al descrito para la calcificación valvular aortica.

Con base en mis resultados puedo sugerir que los tamaños grandes de partícula de HDL (HDL₂) tienen un efecto ateroprotector, sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela ya que el tamaño de las subclases es una estimación y al ser éste un estudio de tipo transversal, no es posible establecer relaciones de causalidad, simplemente es posible hacer inferencias. Además, la población de estudio no es una muestra aleatoria y está limitada a una sola zona geográfica, la Ciudad de México, por lo que no es representativa de la población general.

Una de las mayores ventajas del método que utilice para estimar el tamaño de las HDL en esta tesis es que no se requiere equipo especializado para la identificación de las subclases de HDL, además el tiempo y los costos son menores comparados con otros métodos. Realizar la medición de las diferentes subclases de HDL puede ser útil en la identificación de sujetos con riesgo para enfermedades cardiovasculares, en el tratamiento de los pacientes con la enfermedad establecida y en la identificación de tratamientos terapéuticos que tengan efectos benéficos sobre la distribución de las subclases de HDL.⁵⁹ Con base en lo antes mencionado resalta la importancia de contar con técnicas o algoritmos que permitan realizar las

mediciones de las diferentes subclases de HDL y realizar las mediciones en menor tiempo.

En conclusión, se estimó el tamaño de las partículas de HDL utilizando la relación C-HDL/apoA-I a través de una ecuación y se encontró que los sujetos con partículas grandes de HDL (>9.455nm) (HDL₂), se caracterizaron por un perfil cardiometabólico de menor riesgo de CAC. Además, existen diferencias por género y edad, ya que sólo en hombres < 50 años, las partículas grandes de HDL se asociaron de manera inversa y significativa con aterosclerosis subclínica evaluada como la presencia de calcificación arterial coronaria, independientemente de factores de riesgo tradicionales para EAC.

Bibliografía

1. Huang C, Freter C. Lipid Metabolism , Apoptosis and Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16:924-949. doi:10.3390/ijms16010924.
2. Harper HA, Et.al. Transporte y almacenamiento de lípidos. In: *Harper. Bioquímica Ilustrada.* 29th ed. China: Mc Graw Hill; 2013:239.
3. Silbernagl S, Despopoulos A. Digestión. In: *Fisiología. Texto Y Atlas.* 7th ed. Madrid: Panamericana; 2009:254-257.
4. Feingold K, Grunfeld C. Endotext [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>. Accessed September 5, 2016.
5. Kontush A. HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2014;103:341-349.
6. Ira Fox S. Digestión y absorción de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. In: *Fisiología Humana.* 10th ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2008:626-628.
7. Posadas Romero C. Metabolismo de las lipoproteínas. In: *Dislipidemias Y Aterosclerosis.* México: Mc Graw Hill; 1995:43-54.
8. Vedhachalam C, et al. Influence of ApoA-I structure on the ABCA-1 mediated efflux of cellular lipids. *J Biol Chem.* 2004;279:49931-49939.
9. Chung S, Sawyer J, Gebre A, Maeda N, Parks J. Adipose tissue ATP binding cassette transporter A1 contributes to high density lipoprotein biogenesis in vivo. *Circulation.* 2011;124:1663-1672.
10. Brunham L, Et.al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest.* 2006;116:1052-1062.
11. Rye K-A, Barter PJ. Regulation of High-Density Lipoprotein Metabolism. *Circ Res.* 2014;114:143-156.

12. Rye K, Hime N, Barter P. The influence of cholesteryl ester transfer protein on the composition, size, and structure of spherical, reconstituted high density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1995;270:189-196.
13. Settasatian N, et al. The mechanism of the remodeling of high density lipoproteins by phospholipid transfer protein. *J Biol Chem.* 2001;276:26898-26905.
14. Rye K-A, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res.* 2009;50:S195-S200.
15. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R, Forum F. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis ; the unanswered questions. *Atherosclerosis.* 2003;168:195-211.
16. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins : Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin.* 2015;3:175-188.
17. Mazer NA, Giulianini F, Paynter NP, Jordan P, Mora S. A Comparison of the Theoretical Relationship between HDL Size and the Ratio of HDL Cholesterol to Apolipoprotein A-I with Experimental Results from the Women ' s Health Study. *Clin Chem.* 2013;59(6):949-958.
18. Rye K-A, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014;55:168-179.
19. Phillips MC. Molecular Mechanisms of Cellular Cholesterol Efflux *. *J Biol Chem.* 2014;289(35):24020-24029.
20. Van Lenten B, Navab M, Shih D, et al. The role of high density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2001;11:155-161.
21. Nicholls S, et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute prooxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2005;111:1543-1550.
22. Camont L, Chapman J, Kontush A. Functionality of HDL particles :

- Heterogeneity and relationships to cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2011;3:258-266.
23. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med.* 2011;17(10):594-603.
 24. Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial Protection by High-Density Lipoproteins From Bench to Bedside. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1724-1731.
 25. Li Y, Dong J, Wu M. Human apoA-I overexpression diminishes LPS-induced systemic inflammation and multiple organ damage in mice. *Eur J Pharmacol.* 2008;590:417-422.
 26. Perez Morgia D, et al. Apolipoprotein L-I promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. *Science (80-).* 2005;309:469-472.
 27. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):A33-A46.
 28. Institute NHL and B. *Health Topics. What Is Atherosclerosis?* Bethesda MD; 2013.
 29. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2010;407(6801):233-241.
 30. "Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias". Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012. *Diario Oficial de la Federación.* July 13, 2012.
 31. Fernández F, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation.* 2015;131:2104-2113.
 32. Shah PK. Screening Asymptomatic Subjects for Subclinical Atherosclerosis. *J*

Am Coll Cardiol. 2010;56(2):98-105.

33. Sharma RK, et al. Association of subclinical atherosclerosis using carotid intima-media thickness, carotid plaque, and coronary calcium score with left ventricular dyssynchrony: The multi-ethnic Study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;239:412-418.
34. Polak JF. Carotid Plaque and progression of coronary artery calcium: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:548-555.
35. Hecht HS. Coronary Artery Calcium Scanning. Past, Present and Future. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(5):579-596.
36. Toth PP. Subclinical atherosclerosis : what it is , what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pr.* 2008;62(8):1246-1254.
37. Salim Y. Clinical Cardiology : New Frontiers Global Burden of Cardiovascular Diseases. Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors and Impact of Urbanization. *Circulation.* 2001;(104):2746-2753.
38. Informe sobre la salud en el mundo 2003-Forjemos el futuro. *Organización Mundial de la Salud.* 2003.
39. Dirección de Estadísticas; Vitales, Estadísticas Sociodemográficas I. *Principales Causas de Mortalidad Por Residencia Habitual, Grupos de Edad Y Sexo Del Fallecido.*; 2015. <http://www.inegi.org.mx/>. Accessed August 2, 2016.
40. Goff DJ, et al. Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935-2959.
41. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis:a definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001;2:3-16.
42. Sugiuchi H, et al. Direct measurement of high density lipoprotein cholesterol

in serum with polyethylene glycol modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem.* 1995;41:717-723.

43. Delong D, et al. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low- density lipoprotein cholesterol. The lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA.* 1986;256:2372-2377.
44. Matthews D, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetology.* 1985;28(7):412-419.
45. Agaston AS, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-832.
46. Maurovich-Horvati, et al. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes.* 2007;31(3):500-506.
47. Kvist H, et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr.* 1988:1351-1361.
48. Alberti K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation International. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645.
49. Pearson T, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
50. Baecke J, et al. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936-942.

51. Sánchez-Castillo, et al. Anthropometric cutoff point for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey. *Obes Res.* 2000;11:442-451.
52. Blanckenhorn D. Coronary artery calcification: A review. *Am J Med Sci.* 1961;242:1-9.
53. Salonen J, et al. HDL, HDL2 and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation.* 1991;84:129-139.
54. Lamarche B, et al. Associations of HDL2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1098-1105.
55. Sweetman P, et al. Associations of the HDL2 and HDL3 cholesterol subfractions with the development of ischemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation.* 1994;90:769-774.
56. Yu S, et al. High density lipoprotein subfractions and the risk of the heart disease: 9 years follow-up in the Caerphilly Study. *Atherosclerosis.* 2003;166:331-338.
57. Stampfer M, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1991;325:373-381.
58. Williams P, Feldman D. Prospective study of coronary heart disease vs HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Lovemore Cohort. *Atherosclerosis.* 2011;214:196-202.
59. Superko, et al. High density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2012;6:496-523.
60. Yamashita S, Hui D, Wetterau J, Sprecher D, Harmony J, Sakai N. Characterization of plasma lipoproteins in patients heterozygous for human plasma cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency: plasma CETP regulates highdensity lipoprotein concentration and composition. *Metabolism.*

1991;40:756–763.

61. Brousseau M, Schaefer E, Wolfe M, Bloedon L, Digenio A, Clark R. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1505–1515.
62. Ballantyne C, Miller M, Niesor E, Burgess T, Kallend D, Stein E. Effect of dalcetrapib plus pravastatin on lipoprotein metabolism and highdensity lipoprotein composition and function in dyslipidemic patients: results of a phase IIb doseranging study. *Am Hear J*. 2012;163(115-121).
63. Cannon C, Shah S, Dansky H, Davidson M, Brinton E, Gotto A. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2010;363:2406–2415.
64. LaRosa J. Lipids and cardiovascular disease: do the findings and therapy apply equally to men and women? *Womens Heal Issues*. 1992;2(2):102-111.
65. Vitale C, et al. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climateric*. 2007;10(Suppl. 2):16-20.
66. LaRosa J. Women, lipoproteins and cardiovascular disease risk. *Can J Cardiol*. 1990;Suppl B:23B-29B.
67. Lommi J, et al. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*. 2011;219:538-544.
68. Kaden JJ, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:57-66.
69. Min H, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med*. 2000;192:463-474.

70. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific Aortic Valve Stenosis: Methods, Models, and Mechanisms. *Circ Res.* 2011;108(11):1392-1412.

Anexo I. Carta de Consentimiento Informado



Departamentos de Endocrinología y Genética del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE SANO (Investigación Bioquímica y Tomografía)

TITULO: "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA)

Investigadores principales: Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Dra. María Teresa Villarreal Molina,
Dr. Carlos Posadas Romero y Dr. Erick Kimura Hayama.

Estimado Señor(a):

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación debido a que usted se encuentra clínicamente sano y no está bajo ningún tratamiento. Antes de que decida participar, es importante que sepa por qué se está haciendo esta investigación y lo que implica. Por favor tómese todo el tiempo necesario para leer la siguiente información, coméntela, si así lo desea, con su médico, familiares o con sus amigos. Pregunte cualquier cosa que no le haya quedado del todo clara o si desea más información.

PROPÓSITO

El propósito de este estudio es investigar la función de las partículas de colesterol bueno, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y compararlas con personas sanas como usted.

PROCEDIMIENTOS.

Usted acudirá 1 vez al Departamento de Endocrinología, donde le atenderá un médico endocrinólogo. Si usted reúne las condiciones para el estudio y acepta participar, se le harán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se le pedirá que conteste un cuestionario para conocer sus antecedentes familiares y personales.
2. El médico le hará un examen físico y medirá su estatura, peso, circunferencia de cintura, presión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Se le tomará una muestra de sangre, equivalente a 3 cucharadas.
4. Será necesario que se presente en ayuno de 12 horas, sin haber ingerido exceso de bebidas alcohólicas.
5. Su muestra de sangre servirá para realizar estudios de colesterol y triglicéridos. También se realizarán estudios especiales del funcionamiento de las partículas de HDL (colesterol bueno).
6. Para conocer si las arterias de su corazón tienen placas de grasa calcificadas, se le practicará el estudio radiológico conocido como Tomografía Computada para evaluación del Índice de Calcio. Es un estudio no invasivo que no requiere de administración de medio de contraste por vía oral o intravenosa. La duración del estudio es de aproximadamente 10 minutos. Sin embargo, como el procedimiento requiere que la frecuencia cardíaca (número de latidos cardíacos por minuto) se encuentre por debajo de 80, en algunas personas es necesario administrar 50-100 mg de atenolol (medicamento que controla la frecuencia cardíaca) por vía oral antes de efectuar la tomografía, lo que puede aumentar el tiempo de estancia a 30-60 minutos en el departamento de Radiología. Para estudiar las arterias que llevan sangre al cerebro, se medirá el grosor de la pared de estas arterias con ultrasonido. Este procedimiento no produce molestias, no tiene riesgos y se realiza en 5 minutos.
7. Se le practicará el estudio radiológico conocido como Tomografía Computada de un solo corte, para conocer la cantidad de grasa dentro de su abdomen (grasa visceral).

RIESGOS E INCONVENIENTES

Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. En algunas personas se puede presentar un hematoma (moretón) que desaparece en varios días.

Iniciales del participante _____
Número del participante _____

En caso de que usted padezca de asma, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, baja presión o alergia conocida al atenolol, favor de comentarlo directamente con el personal que le aplicó el cuestionario o con los médicos del área de Radiología, quienes valorarán si usted puede o no recibir el atenolol. Después del estudio usted puede realizar normalmente sus actividades.

BENEFICIOS

La visita al médico, los exámenes de laboratorio y el estudio radiológico son sin costo para usted. Es importante que usted sepa que no percibirá pago alguno por participar de manera voluntaria en el estudio.

Con el estudio de Tomografía podremos estimar la cantidad de placas de grasa calcificadas en las arterias de su corazón, lo cual permitirá, junto con los resultados de lípidos en sangre, glucosa y sus cifras de tensión arterial, sugerir modificaciones en su estilo de vida y tratamiento médico como medidas preventivas de futuros eventos cardiacos.

Sus resultados de glucosa, grasas en la sangre, así como los de la Tomografía pueden ser recogidos en 2 semanas.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y DERECHO DE LAS PERSONAS A TERMINAR SU PARTICIPACIÓN.

Su participación en este estudio es voluntaria. Si decide participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento. Puede rehusarse a participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE LA INFORMACIÓN

La información personal, la obtenida por el cuestionario y los resultados de laboratorio se codificarán (su nombre no aparecerá en ninguna publicación o informe que se genere del estudio).

Toda la información que se obtenga, se almacenará en un lugar seguro y nos ajustaremos a los procedimientos internos y regulaciones gubernamentales para proteger la información personal y de laboratorio. Sin embargo, la información que se obtenga por el cuestionario y la generada por el laboratorio se consultará para comprobar que es correcta y corresponde a los exámenes que le fueron practicados. Esto lo hará el personal que participa en la realización del estudio y que mantendrá la confidencialidad de su información.

Confirmando haber leído las declaraciones de la forma de consentimiento informado para la realización del estudio "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA).

Confirmando también que el Dr. _____ me ha explicado toda la información y los procedimientos del estudio, el día _____ durante el proceso de consentimiento para este estudio.

Confirmando que se me ha dado la oportunidad de hacer las preguntas sobre el estudio y haber quedado satisfecho con las respuestas y explicaciones que se me proporcionaron.

Se me ha dado el tiempo suficiente para leer con cuidado la información, comentarla con otras personas y decidir si participo, o no, en este estudio.

Estoy de acuerdo con participar en este estudio.

Firma del participante _____ Fecha _____

Nombre completo del participante _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Nombre completo del testigo. _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Nombre completo del testigo. _____

Firma de la persona que aplicó la carta de consentimiento. _____ Fecha _____

Nombre completo. _____

No llenar esta área

III. ESCOLARIDAD

1. Indique el grado de escolaridad máximo obtenido

- | | |
|--------------------------|--|
| 1) Analfabeta | 7) Carrera técnica |
| 2) Lee y escribe | 8) Preparatoria o equivalente incompleta |
| 3) Primaria incompleta | 9) Preparatoria completa |
| 4) Primaria completa | 10) Licenciatura |
| 5) Secundaria incompleta | 11) Maestría |
| 6) Secundaria completa | 12) Doctorado |

IV. OCUPACION

1. Ocupación: (especifique) _____
2. ¿Cuántas horas al día trabaja?
3. ¿Cuántos días a la semana trabaja?
4. Turno al que pertenece:
- __1) Matutino __2) Vespertino __3) Nocturno __4) Mixto __5) Variable
5. Su salario mensual es:
- __1) No percibe salario __2) Un salario mínimo o menos __3) 2 a 3 salarios mínimos
- __4) 4 a 7 salarios mínimos __5) 8 o más salarios mínimos
6. ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted?
7. ¿Cuántas personas contribuyen al ingreso familiar?
8. ¿A cuánto asciende el ingreso familiar mensual?
- __1) Un salario mínimo o menos __3) 4 a 7 salarios mínimos
- __2) 2 a 3 salarios mínimos __4) 8 o más salarios mínimos

V. ANTECEDENTES FAMILIARES

1. ¿Dónde nacieron sus padres? Padre _____ Madre _____
2. ¿Dónde nacieron sus abuelos paternos? Abuelo _____ Abuela _____
3. ¿Dónde nacieron sus abuelos maternos? Abuelo _____ Abuela _____
4. ¿Dónde nació usted? _____
5. ¿Tuvo o tiene familiares con las siguientes enfermedades?
- [NOTA para el encuestador: 1 = Sí 2 = No 3 = No sabe (Padre=1, Madre=2, tiosmat=3, tiospat=4, abomat=5, abopat=6, abamat=7, abapat=8, hermanos=9, otros=10)]

Enfermedad	Sí/No/No sabe	Quiénes (Padre, madre, abuelos, tios, hermanos, hijos)	
1. HTA sistémica	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
2. E A C prematura *	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
3. E V C	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
4. E V P	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
5. Dislipidemia	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
6. Diabetes	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
7. Obesidad	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>
8. Gota	_____	____/____/____/____/____	<input type="checkbox"/>

* < 55 años en hombres; < 65 años en mujeres

No llenar esta área

6. ¿Las enfermedades fueron diagnosticadas por un médico? Si _____ No _____

VI. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS: (Participantes del sexo masculino, pasar a la sección VII)

1. ¿A qué edad tuvo su primera menstruación? _____ años
2. ¿Cuántos embarazos ha tenido? _____
3. Número de partos _____
4. Número de cesáreas _____
5. Número de abortos _____
6. ¿Actualmente toma anticonceptivos orales? Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta número 8)
7. ¿Cuánto tiempo los ha tomado? _____ meses _____ años
8. ¿Alguna vez en su vida tomó anticonceptivos orales? Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta número 10)
9. ¿Cuánto tiempo los tomó? _____ meses _____ años
10. ¿A qué edad presentó la menopausia? _____ años No sabe No aplica
¿Por qué? _____
11. ¿Después de la menopausia ha tomado hormonas? Sí _____ ¿Cuál(es)? _____
Dosis _____
No _____ (pasar a la sección VII número)
12. ¿Cuánto tiempo las tomó? _____ meses _____ años
13. Actualmente ¿toma hormonas para la menopausia? Sí _____ ¿Cuál(es)? _____
Dosis _____
No _____

VII. ANTECEDENTES PERSONALES DE FACTORES DE RIESGO CORONARIO

VII.1 Actividad física

1. ¿La mayor parte de su tiempo libre lo dedica a leer, ver tv o descansar? Sí _____ No _____
2. Actualmente ¿practica ejercicio físico? Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta VII.2)
3. ¿Desde hace cuanto tiempo lo practica?
1) menos de 1 año 2) 1 a 2 años 3) 2 a 3 años 4) 5 años o más
4. ¿Qué ejercicio físico practica?
1) Caminar 2) Bicicleta 3) Nadar 4) De cancha 5) De gimnasio 6) Otro (especifique) _____
5. ¿Cuántos minutos dura su sesión de ejercicio?
_____ 1) 15 min. _____ 4) 40 min.
_____ 2) 20 min. _____ 5) 60 min.
_____ 3) 30 min. _____ 6) > 60 min.
6. ¿Con qué frecuencia lo practica?
1) Todos los días 2) Una vez/semana 3) 2 veces/semana 4) 3-5 veces/semana
5) Una vez por mes 6) Dos veces al mes

VII.2 Tabaquismo

1. ¿Fuma actualmente? Sí ____ No ____ (pasar a la pregunta número 4)
2. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día?

____ 1) sólo ocasionalmente	____ 4) 11 a 15
____ 2) 1 a 5	____ 5) 15 a 20
____ 3) 6 a 10	____ 6) más de 20

 ¿Cuántos? _____ cigarrillos
3. ¿Cuánto tiempo ha fumado?

____ 1) menos de un año	____ 3) de 6 a 10 años
____ 2) de 1 a 5 años	____ 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? _____ años
4. ¿Alguna vez ha fumado? Sí ____ No ____ (pasar a la sección número VII.3)
5. ¿Cuánto tiempo fumó?

____ 1) menos de un año	____ 3) de 6 a 10 años
____ 2) de 1 a 5 años	____ 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? _____ años
6. ¿Cuántos cigarrillos fumaba en un día?

____ 1) Sólo ocasionalmente	____ 4) 11 a 15
____ 2) 1 a 5	____ 5) 15 a 20
____ 3) 6 a 10	____ 6) más de 20

 ¿Cuántos? _____ cigarrillos
7. ¿Hace cuánto dejó de fumar?

____ 1) menos de 1 mes	____ 4) de 6 a 10 años
____ 2) menos de 1 año	____ 5) más de 10 años
____ 3) de 1 a 5 años	

 ¿Cuántos? _____ años

VII.3 Consumo de Alcohol

1. En los últimos 6 meses ¿ha consumido alguna bebida que contenga alcohol?

Sí ____ No ____ (pasar a la pregunta número 6)	
--	--
2. ¿Qué tipo de bebida ingiere con mayor frecuencia?

1) Tequila	4) Cerveza
2) Brandy o Cognac	5) Pulque
3) Ron	6) Otro (Especifique): _____
3. ¿Con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas?

1) Esporádicamente	4) Una vez a la semana
2) Una vez al mes	5) 2 a 5 veces por semana
3) 2 a 3 veces al mes	6) Diario
4. Cuando ingiere bebidas alcohólicas, ¿cuántos vasos o copas consume en promedio?

____ 1-3	____ 4-6	____ 6 ó más
----------	----------	--------------

 ¿Cuántos? _____ vasos
5. ¿Ha llegado alguna vez a la embriaguez?

1) Nunca	4) Una vez al mes
2) En una ocasión	5) Una vez a la semana
3) Esporádicamente	6) Diario
6. Hace más de 6 meses ¿consumía bebidas alcohólicas? Si ____ ¿Qué tipo de bebida?(ver opciones pregunta 2) ____ No ____ (pasar a la sección VII.4)
7. ¿Hace cuanto tiempo dejó de hacerlo? ____ años ____ meses
8. ¿Cuánto tiempo tomó?

1) Menos de un año	3) 2 a 3 años
2) 1 a 2 años	4) 5 años o más

No llenar esta área

9. ¿En qué cantidad? _____ Vasos o copas al (a la)
_____ 1) Mes _____ 2) Semana _____ 3) Día _____ 4) al Año
10. ¿Con qué frecuencia llegaba a la embriaguez?
1) Diario _____ 2) Una vez/semana _____ 3) Una vez/mes _____ 4) Esporádicamente _____ 5) Nunca _____

VII.4 Uso de multivitamínicos

1. ¿Actualmente toma vitaminas o polivitamínicos? Sí _____ No _____
2. ¿Cuánto tiempo lleva tomándolo?
1) Menos de 6 meses 2) De 6 meses a 1 año 3) 1 a 3 años
4) De 3 a 5 años 5) Más de 5 años
3. Mencione cual(es): _____

VII.5 Sobre peso y obesidad

1. ¿El paciente tiene exceso de peso? Sí _____ No _____ (pasar a la sección VII.6)
2. Tiempo de evolución de exceso de peso:
_____ 1) <1 año _____ 4) de 11 a 15 años
_____ 2) de 1 a 5 años _____ 5) de 16 o > años
_____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta para bajar de peso? Sí _____ No _____
4. Usted sigue la dieta indicada:
_____ 1) Muy bien _____ 2) Bien _____ 3) Regular _____ 4) Mal
5. ¿Le han indicado realizar ejercicio físico? Sí _____ No _____
6. ¿Le han indicado algún medicamento para bajar de peso? Sí _____ No _____
7. ¿Qué medicamento (s)? _____

VII.6 Diabetes

1. El paciente tiene diabetes:
Sí _____ No _____ (pasar a la pregunta VII.7) No sabe _____ (pasar a la pregunta VII.7)
2. Tiempo conocido de evolución de la diabetes:
_____ 1) <1 año _____ 4) de 11 a 15 años
_____ 2) de 1 a 5 años _____ 5) de 16 o más años
_____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta para el cuidado de su diabetes? Sí _____ No _____
4. Usted sigue la dieta indicada
_____ 1) Muy bien _____ 2) Bien _____ 3) Regular _____ 4) Mal

No llenar esta área

5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar su diabetes? Sí ____ No ____
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- ____ 1) Sulfonilureas ____ 4) Insulina
____ 2) Biguanidas ____ 5) Insulina + hipoglucemiantes orales
____ 3) Tiazolidinedionas ____ 6) Otros
7. ¿Con qué frecuencia toma/inyecta el medicamento?
- ____ 1) Todos los días ____ 3) 5 días/ semana ____ 5) Ocasionalmente
____ 2) 6 días/semana ____ 4) 4 días/semana ____ 6) Nunca lo toma

VII.7 Dislipidemia

1. El paciente tiene dislipidemia. Sí ____ No ____ (pasar a la sección VII.8) No sabe ____ (pasar a la sección VII.8)
2. Tiempo conocido de evolución de la dislipidemia:
- ____ 1) <1 año ____ 4) de 11 a 15 años
____ 2) de 1 a 5 años ____ 5) de 16 o más años
____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta como parte de su tratamiento? Sí ____ No ____
4. Usted sigue la dieta indicada
- ____ 1) Muy bien ____ 2) Bien ____ 3) Regular ____ 4) Mal
5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar sus lípidos? Sí ____ No ____
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- ____ 1) Estatina ____ 2) Fibratos ____ 3) Estatina + Fibratos ____ 4) Estatina + Ezetimiba
7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?
- ____ 1) Todos los días ____ 3) 5 días/ semana ____ 5) Ocasionalmente
____ 2) 6 días/semana ____ 4) 4 días/semana ____ 6) Nunca lo toma

VII.8 Hipertensión

1. El paciente tiene hipertensión arterial. Sí ____ No ____ (pasar a la sección VIII) No sabe ____ (pasar a la sección VIII)
2. Tiempo conocido de evolución de HTA:
- ____ 1) <1 año ____ 4) de 11 a 15 años
____ 2) de 1 a 5 años ____ 5) de 16 o más años
____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Ha disminuido el consumo de sal? Sí ____ No ____
4. ¿Le han indicado medicamentos para controlar la presión? Sí ____ No ____
5. ¿Qué medicamentos toma?
- ____ 1) BB ____ 4) AAT₁
____ 2) IECA ____ 5) Diurético
____ 3) ACC ____ 6) Otro(s) _____

No llenar esta área

6. ¿Cuántos medicamentos toma para controlar la HTA? _____
7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?
- _____ 1) Todos los días _____ 3) 5 días/ semana _____ 5) Ocasionalmente
 _____ 2) 6 días/semana _____ 4) 4 días/semana _____ 6) Nunca lo toma

VII.9 Infección

1. ¿Tiene usted alguna infección crónica? 1. caries _____ 2. Tuberculosis _____
2. ¿En las últimas semanas ha tenido alguna infección? 1. Diarrea _____ 2. Gripe _____ 3. Faringitis _____ 4. de vías urinarias _____ 5. Otras _____
3. ¿Ha tenido usted hepatitis viral? 1. Sí _____ 2. No _____ 3. No sabe _____
 ¿Qué tipo de hepatitis? 1. A _____ 2. B _____ 3. C _____ 4. E _____ 5. No sabe _____

VIII. HISTORIA PERSONAL DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

¿Ha tenido usted alguna de las siguientes enfermedades?

	Sí	No	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha
1. Infarto al miocardio	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2. Angina inestable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3. Angina estable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4. Intervención coronaria percutánea	_____	_____	_____	_____	_____	_____
5. Cirugía de revasc. coronaria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
6. Evento vascular cerebral	_____	_____	_____	_____	_____	_____
7. Isquemia cerebral transitoria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
8. Enfermedad vascular periférica	_____	_____	_____	_____	_____	_____
9. Colocación de Stent	_____	_____	_____	_____	_____	_____

IX. INDICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ACTUAL:

1. PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA
- _____ 1) Angina estable CF 0-1 con estudios inductores de isquemia (+)
 _____ 2) Angina estable CF II-III de la CCS*
 _____ 3) Deterioro de la CF según la CCS*
 _____ 4) Angina inestable**

*Independientemente de que tenga o no estudios inductores de isquemia.

**Nota para el monitor clínico: En caso de que la nota del cardiólogo de la CE mencione como motivo del estudio "angina inestable", preguntar al paciente si ha tenido angina (o sus equivalentes) en las últimas 48 horas, especialmente en reposo y/o si el patrón es en crescendo. Si la respuesta es afirmativa favor de consultar con el cardiólogo de la CE que participa en el estudio para evaluar si el paciente debe ser hospitalizado.

X. DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (kg): _____ Talla (m): _____ Circunferencia de cintura (cm) _____ Circunferencia de cuello (cm) _____

	1ª	2ª	3ª	Promedio
Tensión arterial: Sistólica:	_____	_____	_____	_____
Diastólica:	_____	_____	_____	_____
Frecuencia Cardíaca (lpm):	_____	_____	_____	_____

XI. RESULTADOS DE LABORATORIO Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN

- 1. Colesterol total _____ mg/dl
- 2. C-HDL _____ mg/dl
- 3. C-LDL _____ mg/dl
- 4. C no HDL _____ mg/dl
- 5. Triglicéridos _____ mg/dl
- 6. Glucosa _____ mg/dl
- 7. Ácido úrico _____ mg/dl
- 8. Urea _____ mg/dl
- 9. Creatinina _____ mg/dl
- 10. PCR _____ g/dl
- 11. Troponina _____ mg/dl
- 12. CPK-MB _____ UI/ml
- 13. CPK _____ UI/ml
- 14. Leucocitos totales _____
- 15. Hemoglobina _____ g/L

***Nota para el encuestador:** Los resultados de laboratorio de perfil de lípidos y glucosa "NO" deben tomarse de los existentes en el expediente. Estos resultados deberán obtenerse de forma diferida dado que al final de este cuestionario basal se deberá tomar una muestra sanguínea que será procesada en el laboratorio del Dr. Carlos Posadas.

El ácido úrico, creatinina, PCR, troponina, CPK-MB, CPK, leucocitos totales, hemoglobina "SI" se capturarán del expediente en el momento de la entrevista para este efecto se deberán tomar los resultados más recientes.

16. ¿Cuál es el valor de la fracción de expulsión del ventrículo (FEVI) más reciente?
 _____ Anotar el valor (%). Fecha: _____

17. ¿Cuál fue el método empleado para evaluar la FEVI?
 _____ 1) ECO _____ 2) M. Nuclear

XII. DIAGNOSTICOS ACTUALES:

Anotar cuales de los siguientes diagnósticos presenta el paciente al momento de su evaluación inicial en el estudio:

- Cardiopatía isquémica Sí _____ No _____
- Angina inestable Sí _____ No _____
- Angina estable Sí _____ No _____
- HTA sistémica Sí _____ No _____
- Dislipidemia Sí _____ No _____
- Diabetes Sí _____ No _____
- Hiperuricemia Sí _____ No _____
- Tabaquismo Sí _____ No _____
- Sobrepeso Sí _____ No _____
- Obesidad Sí _____ No _____
- Sedentarismo Sí _____ No _____

XIII. TRATAMIENTO E INDICACIONES

1. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos recibe el paciente al momento de realizar la entrevista inicial?

Grupo de medicamento	Si=1/No=2	Nombre genérico	Dosis TOTAL diaria (mg)
Estatinas			
Fibratos			
Inhibidores de la absorción			
Niacina			
Beta bloqueadores			
IECAS			
A.R.A. (SARTANES)			
Diuréticos			
Antagonistas de Ca			
Nitratos			
Hipoglucemiantes orales			
Sulfonilureas			
Biguanidas			
Tiazolidinedionas			
Inhibidores de DPP-4			
Tratamiento con insulina			
Aspirina			
Clopidogrel			
Anticoagulantes orales			

XIV. AUTOPERCEPCIÓN DE ESTRES (Pregunta Goteborg, Am J Cardiol 1991; 68:1171-1175)

1. ¿Se ha sentido tenso, irritable, ansioso o ha tenido dificultades para dormir como consecuencia de algún problema en su trabajo o en su hogar?

- 1.- Nunca me he sentido así.
- 2.- 1 ó más veces.
- 3.- He tenido algunos periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 4.- He tenido múltiples periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 5.- He tenido estrés de forma permanente en el último año.
- 6.- He tenido estrés de forma permanente en los últimos 5 años.

Aplicado y revisado por: _____
(iniciales, firma y fecha)

Ultima modificación 13 octubre 2010, Rosalinda Posadas Sánchez

Anexo III. Cuestionario de actividad física (BEACKE)

Fecha ____/____/____

No Folio_____

Apellido Paterno_____ Apellido Materno_____

Nombre_____

1.- ¿Cuál es su ocupación principal? _____

2.- En el trabajo estoy sentado:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

3.- En el trabajo estoy de pie:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

4 En el trabajo camino:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

5.- En el trabajo cargo cosas pesadas:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

6.- Después de trabajar estoy cansado:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

7.- En el trabajo sudo:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

8.- En comparación con otras personas de mi edad, creo que mi trabajo es físicamente:

1	2	3	4	5
Más ligero	Ligero	Igual de pesado	pesado	Más pesado

9.- ¿Hace algún deporte? Si_____, No_____

Si lo hace:

¿Qué deporte hace con más frecuencia? _____

¿Cuántas horas a la semana?

<1 1-2 3 4 >4

¿Cuántos meses al año?

<1 1-3 4-6 7-9 >9

Si hace un segundo deporte:

¿Qué deporte es? _____

¿Cuántas horas a la semana?

<1 1-2 3 4 >4

¿Cuántos meses al año?

<1 1-3 4-6 7-9 >9

10.- En comparación con otras personas de mi edad, creo que mi actividad física durante mi tiempo libre es:

1	2	3	4	5
Mucho menor	Menor	Igual	Mayor	Mucho mayor

11.-Durante mi tiempo libre sudo:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

12.- Durante mi tiempo libre hago deporte:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

13.- Durante mi tiempo libre veo televisión:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

14.- Durante mi tiempo libre camino:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

15.- Durante mi tiempo libre uso la bicicleta:

1	2	3	4	5
Nunca	Rara vez	En ocasiones	Frecuente mente	Siempre

16.- ¿Cuántos minutos camina y/o usa bicicleta al día para ir al trabajo, a la escuela o de compras?

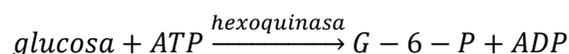
<5 5-15 16-30 31-45 >45

Anexo IV. Fundamentos químicos de las determinaciones realizadas en el laboratorio.

Determinación de Glucosa: Método enzimático

Método enzimático de referencia empleando hexoquinasa.

La hexoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP.

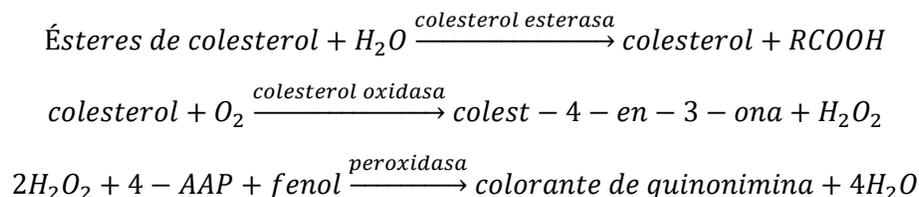


En presencia de NADP la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato a gluconato-6-fosfato. No se oxidan otros hidratos de carbono. La velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa y se determina fotométricamente



Determinación de Colesterol Total: Método Enzimático-Colorimétrico

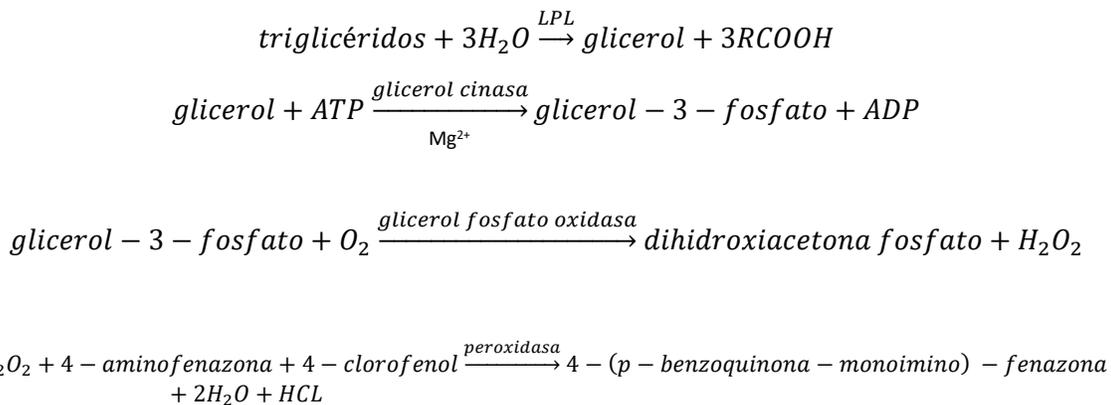
Los ésteres de colesterol se desdoblan por la acción de la colesterol esterasa a colesterol libre y ácidos grasos. La colesterol oxidasa cataliza entonces la oxidación de colesterol colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado produce una unión oxidativa de fenol y 4-aminofenazona para formar un colorante rojo de quinonimina.



La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia.

Determinación de Triglicéridos: Ensayo enzimático colorimétrico

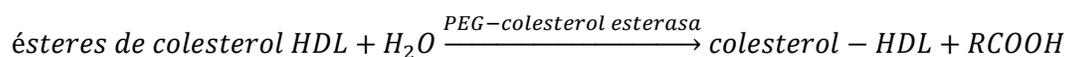
Este ensayo se basa en el trabajo de Wahlefeld y utiliza lipasa lipoprotéica obtenida de un microorganismo para hidrolizar completa y rápidamente triglicéridos a glicerol, con la oxidación posterior a dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenazona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de punto final según Trinder. La intensidad cromática del colorante rojo formado es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos y puede medirse fotométricamente.



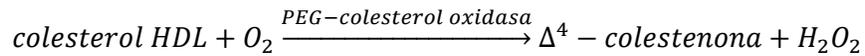
Determinación de C-HDL: Ensayo Enzimático-Colorimétrico homogéneo

En presencia de iones de magnesio, el sulfato de dextrano forma complejos hidrosolubles, selectivamente con LDL, VLDL y quilomicrones resistentes contra las enzimas modificadas por polietilenglicol (PEG).

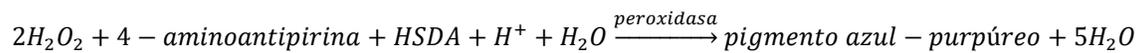
La concentración de colesterol-HDL se determina enzimáticamente por la colesterol esterasa y colesterol oxidasa acopladas con PEG a los grupos aminos (aprox. 40%). La colesterol esterasa provoca el desdoblamiento de los ésteres de colesterol libre y ácidos grasos.



En presencia de oxígeno, el colesterol es oxidado por la colesterol oxidasa a Δ^4 –colestenona y peróxido de hidrógeno.



En presencia de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica (HSDA) para formar un colorante purpúreo azul. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide fotométricamente.



Determinación de Insulina: Radioinmunoanálisis

El ensayo de insulina de Millipore emplea insulina humana marcada con ^{125}I y un antisuero de insulina humana para determinar la concentración de insulina en suero, plasma o medios de cultivo de tejidos por la técnica de doble anticuerpo/PEG.

Determinación de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad: Prueba inmunoturbidimétrica

Las partículas de poliestireno recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico contra la PCR humana, al mezclarse con muestras que contienen PCR forman agregados, los cuales van a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

Determinación de Apo-AI: Prueba inmunoturbidimétrica

Los anticuerpos anti-apolipoproteína A-I reaccionan con el antígeno de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación.