

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

9

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

ESTUDIO DE INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA  
EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO,  
ESTUDIO PRIT.

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO CENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICO ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

**P R E S E N T A :**

**DRA. VILDA KATHERINE HANDAL GAMUNDI**



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

TUTOR DE LA TESIS: DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
MEDICO INTERNISTA ENDOCRINOLOGO  
COORDINADOR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA

MEXICO, D. F.

2002.

1



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.

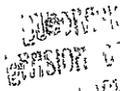




---

TUTOR DE TESIS

DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMÓN  
MÉDICO INTERNISTA ENDOCRINÓLOGO  
COORDINADOR DEL CURSO DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

  
  
  
D. I. A. M.

## AGRADECIMIENTOS

A TODOS LOS PACIENTES Y PERSONAL DE HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, POR SU PARTICIPACIÓN PARA LAS LABORES ASISTENCIALES, DOCENTES Y DE INVESTIGACIÓN

## DEDICATORIA

A MI ESPOSO Y A MIS HIJOS, QUE ME DAN FUERZA PARA CONTINUAR FIRME CON MIS OBJETIVOS

A TODA MI FAMILIA, POR SU CARIÑO Y AMOR INCONDICIONAL.

AL DR. GUILLERMO FANGHANEL, POR LA PACIENCIA Y AMISTAD QUE MOSTRÓ DURANTE LA ELABORACIÓN DE ESTA TESIS Y DURANTE EL CURSO DE POSGRADO, Y A LA DRA. EULALIA VALDÉS, POR SU APOYO PARA LOGRAR SEGUIR ADELANTE.

AL DR. ARTURO BERBER, POR SU VALIOSA COLABORACIÓN EN MI TESIS.

A LA DRA. SARA ARELLANO, A LOS MÉDICOS DE BASE DEL SERVICIO, DR. CHAVIRA, DR. CORTINAS, DRA. TORRES, DR JORGE YAMAMOTO, DRA. VILLALOBOS, DR MORALES, POR SUS CONOCIMIENTOS COMPARTIDOS DURANTE ESTOS AÑOS.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES, AL PERSONAL ADMINISTRATIVO, TRABAJO SOCIAL, ENFERMERÍA Y DEL LABORATORIO, A QUIENES AGRADEZCO SU COLABORACIÓN PARA TRABAJAR A GUSTO EN ESTE SERVICIO.

A todos GRACIAS!

# ÍNDICE

## RESUMEN

### I. INTRODUCCIÓN

- a. Metabolismo de colesterol y lípidos relacionados
- b. Metabolismo normal de lipoproteínas
- c. Las lipoproteínas en enfermedad

### II DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

### III. CAUSAS Y PATOGENIA

- a. Disfunción endotelial
- b. Proliferación del tejido fibromuscular
- c. Alteración estructural endotelial
- d. Infiltración grasa
- e. Proliferación de la íntima
- f. Factores predisponentes para la formación de la placa
- g. Formación de la placa de ateroma

### IV. FACTORES DE RIESGO

### V. DIAGNÓSTICO

- VI. TRATAMIENTO
  - a. Nutricional
  - b. *Farmacológico*
- VII. MATERIAL Y MÉTODOS
- VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IX. JUSTIFICACIÓN
- X. HIPÓTESIS
- XI. OBJETIVOS
- XII. RESULTADOS
- XIII. DISCUSIÓN
- XIV. CONCLUSIONES
- XV. BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, ESTUDIO PRIT. Handal G. Vilda,

Objetivo Evaluación de la incidencia y prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia en Trabajadores del Hospital General de México, Estudio PRIT. Las enfermedades cardiovasculares ocupan en México la principal causa de mortalidad, de ellas la cardiopatía coronaria secundaria a aterosclerosis es la más frecuente. **Objetivo:** Se evaluó la incidencia y la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y disminución de HDL en trabajadores del Hospital General de México, Estudio PRIT. **Material y Método:** Para evaluar la prevalencia de dislipidemia se revisaron 3 cortes del estudio PRIT. 1994, 1997 y 2000. Para obtener la incidencia se valoraron los trabajadores que repitieron el estudio durante estos cortes. El programa estadístico utilizado fue el SPSS. **Resultados:** En 1994 se estudiaron 2463 trabajadores (masculino 843, femenino 1620), en 1997 a 1338 sujetos (M: 304, F 1034) y en el 2000 a 1554 (M: 384, F: 1170). La prevalencia (%) de hipercolesterolemia ( $\geq 240$  mg/dl) en estos cortes fue de 18.5 (M:16.3, F:19.6), 19.3 (M: 26.3, F: 17.3) y 19.1 (M: 19.5, F: 19.0) respectivamente. La hipertrigliceridemia ( $\geq 200$  mg/dl) fue de 23.4 (M: 25.9, F: 22.0), 22.5 (M: 30.2, F: 20.3) y 24.1 (M: 33.3, F: 21.1). Niveles de HDL ( $< 40$  mg/dl) se encontraron en el 14.9 (M:17.3, F:13.7), 17.0 (M: 20.3, F: 16.0) y 19.4 (M: 23.9, F: 17.9) en cada uno de los cortes. El número de pacientes que repitieron su estudio en alguno de los cortes fue de 2910. Para obtener la incidencia valoramos al grupo de sujetos que en su estudio basal tenían cifras normales de lípidos o pasaron de un grupo de menor riesgo a uno de mayor riesgo. 1369 (M: 296, F:

1073) presentaban colesterol basal por debajo de 200 mg/dl y 915 (M: 222, F: 693) entre 200 y 239. En triglicéridos, 2177 (M: 468, F: 1709) tenían cifras por debajo de 200 mg/dl y en HDL 2761 (M: 609, F: 2152) sus cifras se encontraron igual o por arriba de 35 mg/dl. La incidencia de hipercolesterolemia de sujetos que pasaron de < 200 mg/dl a  $\geq$  200-239 mg/dl fue de 77.07 (M: 68.9, F: 79.3) casos nuevos x 1000 pacientes/año; de < 200 mg/dl a > 240 mg/dl de 27.9 (M: 12.3, F: 22.0) casos nuevos x 1000 pacientes/año y de 200-239 mg/dl a  $\geq$  240 mg/dl de 77.95 (M: 75.0, F: 102.6) casos nuevos x 1000 pacientes/año. 2177 sujetos tenían triglicéridos basales normales y en su seguimiento se presentaron 62.8 (M: 89.2, F: 55.4) casos nuevos x 1000 pacientes/año incrementaron a  $\geq$  200 mg/dl. Por último HDL basal  $\geq$  35 mg/dl se encontró en 2161 sujetos y en su seguimiento descendió por debajo de 35 mg/dl en 31.9 (M: 46.9, F: 27.6) casos nuevos x 1000 pacientes/año.

**Conclusiones:** 1) La prevalencia de dislipidemia (con puntos de corte aceptados en el III reporte del National Cholesterol Education Program) es alta en la población estudiada y se encuentra en crecimiento, particularmente en hipertrigliceridemia y en la disminución de la HDL que es una lipoproteína protectora. 2) La prevalencia de la dislipidemia es más significativa en el sexo masculino. 3) La incidencia en el aumento de colesterol y triglicéridos, así como en la disminución de HDL, demuestran el incremento de casos nuevos. 4) Se requieren programas, no solo de control, sino también preventivos que incidan favorablemente en la dislipidemia.

## INTRODUCCIÓN

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

## METABOLISMO DEL COLESTEROL Y LÍPIDOS RELACIONADOS

Los principales lípidos sanguíneos, los triglicéridos y el colesterol total representan una fuente metabólica esencial para las células del organismo. Los triglicéridos se producen por la condensación de una molécula de glicerol y tres de ácidos grasos, y su principal función es el almacenamiento y producción de energía. El colesterol total es un lípido insoluble que contiene un núcleo con un anillo esteroide; tiene un grupo hidroxilo y una unión doble en el núcleo esteroide, junto con una cadena lateral de ocho átomos de carbono; su función principal es la síntesis de membranas celulares, esteroides y ácidos biliares. El transporte del colesterol total y los triglicéridos, moléculas hidrofóbicas, requieren de un medio que permita su paso en un medio acuoso como lo es el plasma y que además permita su

adecuada liberación en los sitios donde se requiera de la presencia de estos lípidos

Las lipoproteínas satisfacen estas necesidades de transporte. Las lipoproteínas son partículas esféricas y se dividen en dos elementos principales. El primero de ellos es un núcleo apolar compuesto de triglicéridos y ésteres de colesterol, que representa la "zona de transporte de la lipoproteína"; El segundo elemento es un revestimiento bipolar que está constituido por fosfolípidos y colesterol libre, además del componente proteínico de la lipoproteína, las apoproteínas, que caracterizan y dan función a las lipoproteínas. Las lipoproteínas se clasifican con base en su densidad o bien según su movilidad electroforética.

De las apoproteínas puede mencionarse que existen cuatro categorías principales: (A, B, C y E), tienen orígenes particulares y forman parte de las lipoproteínas específicas.

El metabolismo de los lípidos puede dividirse en dos vías: la exógena y la endógena. La vía exógena tiene su inicio en el tubo digestivo, donde el colesterol y los triglicéridos dietéticos son incorporados a los quilomicrones; éstos son metabolizados por la lipasa lipoproteica y da como resultado los remanentes de quilomicrones. El remanente de quilomicron se diferencia del quilomicron por tener una concentración menor de triglicéridos (depurados en forma de ácidos grasos libres por la acción por la acción de la lipasa lipoproteínica) y retener el colesterol que es liberado en el hígado. En la vía endógena, colesterol y triglicéridos son secretados desde el hígado dentro de las VLDL; esta lipasa es hidrolizada por la lipasa proteínica que realiza el mismo efecto que sobre los quilomicrones. El resultado es la formación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), también

conocidas como remanentes de VLDL. Las IDL tienen dos caminos: el primero es ser capturadas en el hígado mediante el receptor de las LDL, y el segundo, que involucra a la lipasa hepática, actúa en el ámbito hepático y de los tejidos periféricos para convertir las IDL a LDL. El llamado metabolismo inverso se inicia con la síntesis a nivel intestinal de las HDL; Estas lipoproteínas se encargan de transportar colesterol esterificado de los tejidos periféricos (incluyendo arterias) hacia el hígado. Debido a este efecto se atribuye a las HDL una acción antiaterógeno.

Un acilglicerol (denominado también glicérido) es un éster de ácido (s) graso (s) y del trihidroxialcohol, glicerol. Según el número de los grupos hidroxilos esterificados tenemos los monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles. La especie triacilo es la más abundante en la naturaleza. En todo caso, un acilglicerol simple no contiene ningún grupo funcional iónico y, por tanto, se dice que es un lípido neutro. Los grupos R, que generalmente son diferentes, designan las cadenas laterales de los acilos de los ácidos grasos alifáticos. Según su estado físico a la temperatura ambiente, los triacilgliceroles se llaman grasas neutras (sólidos) o aceites neutros (líquidos). Su insolubilidad en agua es de conocimiento común. En los animales, los triacilgliceroles cumplen tres funciones básicas.(1) En el tejido adiposo constituyen los llamados depósitos de grasas, que son formas de almacenamiento de carbono y energía. Puesto que el grueso de los carbonos lo aporta el grupo acilo, se considera a los triacilgliceroles como formas de almacenamiento de los ácidos grasos. Aun cuando los depósitos grasos están en equilibrio dinámico con todos los componentes corporales, todos sabemos muy bien que el exceso de carbono de la dieta, principalmente en forma de

carbohidratos y lípidos, provoca una gran acumulación de triacilgliceroles en el tejido adiposo y otros órganos. (2) Los triacilgliceroles, en forma de partículas de lipoproteína llamadas quilomicrones, sirven como medio para transportar los ácidos grasos ingeridos mediante el sistema linfático y sanguíneo, para distribuirlos dentro del cuerpo animal. (3) Proporcionan protección física y aislamiento térmico a los diversos órganos del cuerpo.

Hay sólo una reacción importante de los acilgliceroles neutros, a saber, su hidrólisis para producir glicerol libre y ácidos grasos. En las células, esta hidrólisis la realizan enzimas llamadas lipasas. La hidrólisis enzimática se caracteriza por algún grado de especificidad, con diferentes lipasas que actúan preferencialmente sobre distintos enlaces. La degradación no enzimática se logra fácilmente mediante el tratamiento con ácidos o álcalis diluidos, si se utiliza un álcali, el proceso se denomina saponificación. El resultado es una suspensión de partículas micelares comúnmente llamada solución jabonosa.

Los ácidos grasos se encuentran en su mayor parte formando una unión ésterica como acilgliceroles y fosfoacilgliceroles. Los acilgliceroles representan la forma de almacenamiento endógeno principal de los ácidos grasos; los fosfoacilgliceroles son los componentes esenciales de las membranas biológicas. El proceso por el cual todas las células degradan ambas clases de lípidos es bastante directo, e implica la acción de dos grupos especializados de enzimas llamadas lipasas y fosfolipasas. Ambas enzimas operan en el citoplasma. Su acción es esencialmente hidrolítica, resultando en la formación de ácidos grasos libres que pueden reutilizarse en vías anabólicas o degradarse aún más.

En mamíferos, la mayor parte de la síntesis del colesterol (alrededor del 90%) ocurre en el hígado. Casi todo este colesterol producido en el hígado (aproximadamente un 75%) se utiliza en la forma de los llamados ácidos biliares, que ayudan en la digestión de la dieta de los lípidos en el intestino formando gotas de lípidos más pequeñas y más solubles en agua, y, por tanto, más susceptibles a la acción hidrolítica de las lipasas. El principal ácido biliar es el ácido cólico. Además de este papel y como componente de las membranas, el colesterol es también el precursor metabólico de otros esteroides importantes, muchos de los cuales funcionan como hormonas.

El nivel normal del colesterol en el plasma fluctúa entre 150 y 200 mg/100 ml. La persistencia de niveles anormalmente altos (200-300mg/100 ml) pueden provocar depósitos de placas de colesterol en la aorta y las arterias menores, alteración conocida como aterosclerosis, que finalmente puede aportar una insuficiencia cardíaca. Además del control por la dieta, el mantenimiento de los niveles normales se realiza in vivo por medio de la regulación del paso de acetil-ScoA—colesterol. El sitio de control es la reacción beta-hidroxi-beta-metilglutaril-ScoA----mevalonato, y el regulador del colesterol mismo. Específicamente, la actividad de la HMG-ScoA reductasa (el sitio de control) está disminuida por las concentraciones altas de colesterol. Por varios años, se ha probado que este efecto del colesterol era un proceso típico de inhibición por retroalimentación, actuando el colesterol como inhibidor alostérico de la reductasa. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el colesterol inhibe la síntesis de la reductasa en vez de la actividad de la enzima ya existente. Sea cual se quiera el modo de

acción, el efecto es el mismo: la producción posterior de mevalonato – y, finalmente, más colesterol- está disminuida

Las hiperlipoproteínas son responsables de la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. En la práctica clínica, la más importante de estas condiciones es el resultado de la elevación de LDL lipoproteínas de baja densidad, debido a estos desórdenes comunes marcadamente incrementan el riesgo de enfermedad coronaria (CHD). Por esta razón, los desórdenes resultan en aumento de LDL son descritos con detalle

## METABOLISMO NORMAL DE LIPOPROTEÍNAS

### Lipoproteínas plasmáticas y apolipoproteínas

El más importante concepto para entender este desorden del transporte de lípidos es que los lípidos circulantes en plasma en partículas de lipoproteínas. Las lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas con una capa polar externa compuesta de colesterol no esterificado, fosfolípidos y proteínas específicas llamadas apolipoproteínas. Las apolipoproteínas estabilizan y proporcionan y son involucradas en catalización y modulación de cambios intravasculares en las lipoproteínas y facilitan su entrada y salida de las células.

Las principales lipoproteínas son usualmente categorizadas por su densidad, dentro de 4 clases principales:

Quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Los quilomicrones, el transporte de la grasa de la dieta, son usualmente 90 a 95% del peso de los triglicéridos, 1 a 2% colesterol y <1% de proteínas. VLDL, el

transportador de productos de triglicéridos endógenos secretados por el hígado, es aproximadamente 60% de triglicéridos, 12% de colesterol, 10% de proteínas y 18% de fosfolípidos. LDL, un producto catabólico de VLDL y normalmente el principal transportador de colesterol en el plasma, es 50% colesterol, 25% proteínas, 20% de fosfolípidos y menos del 5% de triglicéridos. HDL es la principal clase de lipoproteínas de alto contenido de proteínas, esto porque contienen alto contenido de proteínas aprox. 50%, 20% de colesterol y 25% de fosfolípidos.

La actividad de los receptores de LDL es determinada por factores nutricionales, hormonales, y genéticos, así como por las necesidades de colesterol. Cuando el colesterol es liberado a las células por algún medio, la actividad del receptor LDL es suprimida. Las acciones de elementos de respuesta a esterol en la región promotora del gen para el receptor de LDL para la regulación de la actividad del receptor. Adicionalmente, la actividad de estos receptores es estimulada por insulina y hormonas tiroideas.

## LAS LIPOPROTEÍNAS EN ENFERMEDAD

### Lipoproteínas y lipogénesis

Los macrófagos, el precursor de las células espumosas de lesiones ateroscleróticas, son capaces de almacenar masivamente ésteres de colesterol en gotas citoplásmicas en el límite de la membrana. La oxidación es la más importante modificación química de LDL haciéndose reconocible por los receptores de los macrófagos.

La LDL oxidada está presente en lesiones ateroscleróticas, pero no está presente en la pared normal de los vasos. La oxidación de LDL puede ser aterogénica debido a la unión con los receptores de los macrófagos. La LDL oxidada es

quimiotáctica para los monocitos circulantes. Esto, cuando la LDL oxidada entra al endotelio arterial, facilita la acumulación de precursores de células espumosas.

No obstante, cuando los monocitos son transformados a macrófagos, su motilidad es inhibida por LDL oxidada, esto más visto para permanecer en la pared vascular. Otro efecto deletéreo del LDL oxidada depleta el óxido nítrico almacenado, el cual ha mostrado efectos similares al factor relajante derivado del endotelio. Los niveles reducidos de LDL oxidada pueden ser la explicación para los efectos benéficos reportados de la terapia de reducción de LDL. Sobre el endotelio mediado por vaso dilatación en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica.

La Lp (a) es una lipoproteína generalmente presente en bajas concentraciones en el sistema circulatorio, pero sus niveles plasmáticos han sido correlacionados con el riesgo de enfermedad cerebrovascular en varios estudios. Los niveles de Lp (a) no son afectados por la manipulación en la dieta o por medicamentos para disminuir lípidos como ácido nicotínico. El tratamiento con estrógenos disminuye los niveles de Lp (a).

#### LIPOPROTEÍNAS Y PANCREATITIS

El dolor abdominal por pancreatitis puede complicarse por hipertrigliceridemia severa. Esto suele ocurrir cuando los niveles de triglicéridos están arriba de 1000 mg/dl. Desde que las concentraciones altas de quilomicrones incrementan la viscosidad plasmática, esto se ha evidenciado por la marcada quilomicronemia que puede producir pequeñas áreas de isquemia en el páncreas, así como el desencadenante de secreción de lipasa pancreática de las células; esta lipasa

luego cataliza hidrólisis de gran cantidad de ácidos grasos libres. Cuando están presentes en exceso, la capacidad de unión de la albúmina, por sus efectos detergentes causan lisis de las membranas celulares.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS:

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las hiperlipoproteinemias, más conocida, como clasificación de Frederickson, que era utilizada previamente. No es una clasificación diagnóstica y no da ninguna indicación de pronóstico. La clasificación de la OMS es simplemente una clasificación bioquímica fenotípica basada en que el nivel de lipoproteínas está elevado.

TIPO	LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS	LÍPIDOS ELEVADOS
I	Quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
IIa	LDL	Colesterol
IIb	VLDL y LDL	Colesterol y triglicéridos
III	beta-VLDL	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

Actualmente, la clasificación utilizada es la Genotípica, la cual nos da más exactitud de la fisiopatología del desorden característico.

Los valores de colesterol, clasificado por el programa Educativo Nacional de Colesterol en el Panel III reportado en el 2001 como

Deseable < 200 mg/dl (5.2 mmol/L),

Limítrofe 200-239 mg/dl (5.2-6.2 mmol/L)

Alto  $\geq$  240 mg/dl (6.2 mmol/L)

Patogénesis de la elevación primaria de LDL:

Hay 4 clases de condiciones genéticas causan niveles elevados de LDL:

Hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, defecto familiar apo B-100 y elevación primaria poligénica de LDL.

## **Resumen de las principales alteraciones**

### **Hipercolesterolemia familiar monogénica**

#### **a) Heterocigota**

- La más común
- Falla de receptores a LDL por mutación en el C-19
- Más de 200 mutaciones
- Xantomas, xantelasmas y tendinitis
- Historia familiar de enf. Coronaria

#### **b) Homocigota**

- Matrimonio entre primos
- Muy rara, colesterol muy elevado

#### **c) Defecto de apo B**

- Muy rara
- Mutación en el aminoácido 3500

## Resumen de las principales alteraciones

### **Hiperlipidemia poligénica, familiar, combinada**

#### **a) Hipercolesterolemia poligénica**

- Alteración en múltiples factores genéticos y adquiridos

- Elevación de colesterol y VLDL

#### **b) Hiperlipidemia familiar combinada**

- Resistencia a la insulina

- Se asocia a diabetes y/o HTA

- HDL bajo

- Aumento de colesterol y triglicéridos

#### **c) Hipertrigliceridemia familiar**

#### *Hipercolesterolemia familiar heterocigota:*

Causada por mutación genética, por deficiencia o defecto del receptor de LDL, situado en el cromosoma 19.

Debida a que se produce un retardo en el aclaramiento de LDL, se produce una acumulación de LDL en plasma. Es el trastorno genético más frecuente en Europa y Estados Unidos y afecta a 1 de cada 500 personas en su forma heterocigota. La hipercolesterolemia familiar se diagnostica generalmente con facilidad si las características del síndrome clínico se buscan cuidadosamente en las personas con hipercolesterolemia. La presencia del genotipo de HF en personas sin el

síndrome clínico es discutible, así como también el papel de las pruebas genéticas. El colesterol sérico en la HF heterocigota está elevado desde el nacimiento; la concentración sérica media normal de colesterol en la sangre del cordón umbilical es sólo de 65 a 80 mg/dl. El colesterol sérico en el primer año de vida aumenta a un promedio de 160 mg/dl y persiste hasta los años anteriores a la adolescencia en niveles medios similares en niños y niñas antes de la pubertad. Posteriormente encontramos valores de 260 mg/dl. Es importante limitar las mediciones de colesterol a los hijos de padres afectados, ya que en este caso las posibilidades de que ocurra la enfermedad son de 1 en 2. El cuadro clínico es característico la presencia de xantomas tendinosos, arco corneal y xantelasmas, así como presencia de tendosinovitis.

#### *Hiperlipidemia familiar combinada:*

Raro que ocurra por casualidad. La probabilidad de que se casen dos heterocigotos sin parentesco alguno es de 1 en 250 000 y las posibilidades de que tengan un hijo monocigotos de 1 entre 4, lo que determina una incidencia teórica de hiperlipidemia familiar (HF) homocigota de 1 en un millón. Los niveles séricos de colesterol son invariablemente superiores a 600 mg/dl y pueden alcanzar valores de 1200 mg/dl. Los xantomas aparecen ya en la infancia. Además de la xantomatosis tendinosa florida del tipo descrito anteriormente, aparecen xantomas cutáneos planos, sobre todo en los huecos poplíteo y antecubital, las nalgas y entre los dedos. Son frecuentes la poliartralgia y la estenosis supra valvular aórtica, que puede causar muerte súbita. Se han registrado casos de infarto de miocardio a edades tan tempranas como 2 años y la esperanza de vida no suele superarlos

20 años. El peor pronóstico parece producirse cuando ambas mutaciones del receptor de LDL son del tipo de las que impiden totalmente la aparición de receptores LDL en la superficie celular. Esto se observa por la presencia de elevación de LDL y VLDL en familias donde los niveles de apo B tienden a ser elevados, debido a un incremento en el rango de secreción de apo B 100 en VLDL y quizá una secreción hepática directa de LDL.

Anormalidades en el locus apo A-I, C-III, A IV es el más importante en la génesis de hiperlipidemia familiar combinada. Anormalidades en la proteína transportadora de triglicéridos microsomales pueden ser involucradas.

*Defecto familiar en la apo-B-100:*

Causada por mutación en el gen de apo B-100, causando que las LDL se une pobremente al receptor. Esta condición es funcionalmente similar a la hipercolesterolemia familiar, donde el receptor está defectuoso. Produce elevación poligénica primaria severa de LDL. Presenta una relación común, ya que tiene un grupo heterogéneo de condiciones, con variantes fisiopatológicas. El aclaramiento de LDL es retardado y las lipoproteínas son cualitativamente normal.

*Elevación de IDL: Hiperlipoproteinemia tipo III:*

Tiene varios sinónimos:

- ° Enfermedad beta amplia
- ° Enfermedad beta flotante
- ° Disbetalipoproteinemia
- ° Enfermedad de la eliminación de residuos

Es rara y probablemente afecta a menos de 1 de cada 5000 personas, y aún es más rara en mujeres premenopáusicas y en niños

La hiperlipoproteinemia tipo III es caracterizada por la acumulación exagerada de remanentes de VLDL y quilomicrones en el torrente sanguíneo y desarrollo prematuro de enfermedad aterosclerótica. Causa una arterosclerosis acelerada en las arterias coronarias, iliacas, femorales y tibiales. La claudicación intermitente aparece con la misma frecuencia que la enfermedad coronaria, cuya incidencia es igual que en la HF.

La acumulación causa elevación de colesterol y triglicéridos usualmente a nivel de 250 mg a 500 mg/dl

Una anomalía de la apo E es fundamental para la expresión de esta condición: en el que la cisteína está sustituida por arginina en la posición 158 ( Mutación.) Al menos el 90% de los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III son homocigotos para la apo E<sub>2</sub>

Diagnóstico: Colesterol y triglicéridos, ambas determinaciones están aumentadas, típicamente 270 a 470 mg/dl y 450 a 1800 mg/dl, respectivamente. En ocasiones, el trastorno se asocia a una hipertrigliceridemia importante por la excesiva quilomicronemia. Los xantomas se encuentran en más de la mitad de los pacientes con el fenotipo lipoproteína tipo III. El diagnóstico de hiperlipoproteinemia tipo III no es difícil, en presencia de los xantomas típicos. Cuando están ausentes, se requieren exámenes de laboratorio, por medio de electroforesis de proteínas.

Tratamiento: La hiperlipidemia tipo III puede responder con dieta, al reducir la obesidad. En los escasos pacientes delgados puede ser de ayuda una dieta en la que las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas y los carbohidratos son sustituidos en lugar de las grasas saturadas, excepto que los triglicéridos excedan los 900 mg/dl. En este caso, sería necesaria una dieta baja en todos los tipos de

grasa, con sustitución de carbohidratos. La hiperlipidemia tipo III también suele responder a fibratos, si con la modificación dietética los triglicéridos permanecen moderadamente elevados

## HIPERTRIGLICERIDEMIAS

La hipertrigliceridemia extrema requiere tratamiento para evitar el riesgo de pancreatitis, como lo mencionamos anteriormente. La hipertrigliceridemia moderada, en análisis univariados de estudios epidemiológicos, a menudo, son mejores factores predictivos del riesgo de enfermedad coronaria que el colesterol sérico.

Clasificadas por el programa educacional Nacional de Colesterol en el Panel III reportado en el 2001 como:

- Limitrofe (150 - 199 mgdl)
- Alto (200 – 499 mgdl)
- Muy alto (> 500 mgdl)

### *Hipertrigliceridemia grave (tipo I y V)*

En cualquier circunstancia en que los triglicéridos del suero excedan los 900 mg/dl, los quilomicrones serán los mayores contribuyentes a la hiperlipidemia, incluso cuando el paciente está sin comer. Los quilomicrones y las VLDL compiten por el mismo mecanismo de aclaramiento en la circulación (lipoproteinlipasa). El fenotipo de lipoproteína es generalmente del tipo V. Esta hipertrigliceridemia grave suele ocurrir cuando el aumento en la producción hepática de VLDL, bien familiar, bien secundaria a, por ejemplo, obesidad, diabetes, abuso de alcohol o

administración de estrógenos, se asocia a un aclaramiento disminuido de triglicéridos. Esto, a su vez, puede ser genético o adquirido

#### *Familiar combinada con hipertrigliceridemia*

Causa niveles limítrofes y altos de triglicéridos. Esto aumenta el riesgo cardiovascular

#### *Deficiencia familiar de lipoproteínlipasa:*

Es una causa rara de niveles muy altos de triglicéridos Déficit genético, con herencia autosómica recesiva

- Debido a dos mutaciones:
- La producción de moléculas de lipoproteínlipasa inactiva
- Ausencia de lipoproteínlipasa

Cuadro clínico: Los xantomas eruptivos son característicos de la hipertrigliceridemia grave. Es frecuente la hepatoesplenomegalia y el ultrasonido muestra hígado graso. El ateroma no es una complicación del déficit familiar de lipoproteínlipasa, pero complica la hipertrigliceridemia grave en la que existe actividad de lipoproteínlipasa, aunque disminuida. Pueden cursar con pancreatitis aguda, dolor abdominal recurrente, pseudohiponatremia, y Sx neurológicos focales. El tratamiento se enfoca principalmente a cambios nutricionales: Dieta baja en grasas. En ocasiones, es necesario disminuir la ingesta de grasas a 20 gramos al día o menos Farmacológicamente, los medicamentos, siempre que estén acompañados de dieta, los fibratos y el ácido nicotínico, son útiles

#### *Hipoalfalipoproteinemia*

La hipertrigliceridemia está estrechamente asociada a un descenso de la concentración sérica de HDL-c, que es un mejor factor predictivo de riesgo de

enfermedad coronaria en un análisis multivariado que los triglicéridos séricos. Esto se debe a que los valores de triglicéridos muestran una variación mayor, incluso en ayunas, que los niveles de HDL c. Se sabe que los triglicéridos séricos pueden afectar profundamente la aterogenicidad de las LDL y, en muchos casos, son la causa del HDL-c bajo.

Niveles bajos de HDL son asociados usualmente con aumento en el rango de aclaramiento de HDL plasmático.

Altos niveles de triglicéridos causan reducción de niveles por mecanismos que involucran a la proteína transportadora de ésteres de colesterol.

HDL deseable: > 40 mg/dl,

HDL bajo. < 40 mg/dl

## **Alteración en base a lipoproteínas**

- **c-LDL elevado:**
  - **Hipercolesterolemia familiar**
  - **Deficiencia familiar de apo B**
  - **Hiperlipidemia familiar combinada**
  - **Elevación poligénica primaria de LDL**
  
- **c-HDL bajo**
  - **Hipoalfalipoproteinemia familiar**
  
- **Exceso de Lp(a)**
  
- **Elevación moderada de triglicéridos**
  - **Hiperlipidemia familiar combinada**
  - **Disbetalipoproteinemia familiar**
  
- **Elevación severa de triglicéridos**
  - **Deficiencia familiar de LPL**

### **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

#### **Lípidos y enfermedad coronaria:**

Las concentraciones de colesterol en el suero, que reflejan la concentración de colesterol de las LDL, están asociadas positivamente con el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Éste es un hecho comprobado en todas las poblaciones estudiadas, siendo los chinos los que están en la zona más baja de la escala de colesterol y los británicos en la más alta. La concentración sérica de HDL-c está relacionada inversamente con el riesgo de enfermedad coronaria. Existen

## **Alteración en base a lipoproteínas**

- **c-LDL elevado:**
  - **Hipercolesterolemia familiar**
  - **Deficiencia familiar de apo B**
  - **Hiperlipidemia familiar combinada**
  - **Elevación poligénica primaria de LDL**
- **c-HDL bajo**
  - **Hipoalfalipoproteinemia familiar**
- **Exceso de Lp(a)**
- **Elevación moderada de triglicéridos**
  - **Hiperlipidemia familiar combinada**
  - **Disbetalipoproteinemia familiar**
- **Elevación severa de triglicéridos**
  - **Deficiencia familiar de LPL**

### **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

#### **Lípidos y enfermedad coronaria:**

Las concentraciones de colesterol en el suero, que reflejan la concentración de colesterol de las LDL, están asociadas positivamente con el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Éste es un hecho comprobado en todas las poblaciones estudiadas, siendo los chinos los que están en la zona más baja de la escala de colesterol y los británicos en la más alta. La concentración sérica de HDL-c está relacionada inversamente con el riesgo de enfermedad coronaria. Existen

diferencias considerables entre las tasas de enfermedad coronaria en el mundo. En zonas como China, Indonesia, Japón y África rural la enfermedad coronaria raras veces es causa de muerte y suele ocurrir a edades avanzadas, mientras que en Estados Unidos, Canadá, el norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda es la causa más frecuente e fallecimiento en personas de mediana edad en adelante. El sur de Europa tiene tasas de enfermedad coronaria inferiores al norte de Europa, aunque no son tan bajas como las encontradas en Asia. Según el Ancel Key's Seven Countries Study, el factor más estrechamente relacionado con las tasas de enfermedad coronaria fue el colesterol sérico; esta observación ha sido confirmada y se ha encontrado una relación todavía más estrecha cuando se ha empleado la proporción relativa entre el colesterol sérico y el HDL-c.

La dieta en países como el Reino Unido ha cambiado mucho desde el siglo XIX, cuando la energía de la dieta provenía principalmente de los carbohidratos (papas y cereales), como ocurre actualmente en los países que tienen una baja incidencia de enfermedad coronaria. El consumo de grasas, sobre todo en forma de carnes grasas y derivados lácteos, ha aumentado enormemente en el siglo XX. También la obesidad es más frecuente, no sólo por la ingestión energética diaria, sino también por el menor gasto de energía y por la calefacción central.

Los cambios en la dieta han sido paralelos al aumento de la incidencia de enfermedad coronaria. El primer evento de infarto agudo al miocardio reportado como causa de dislipidemia fue en 1911, por lo que fue el condicionante de estudiar las alteraciones producidas por aterosclerosis.

La aterosclerosis constituye una de las enfermedades de la nueva época de la medicina. Esto es evidente tanto en los países desarrollados como en aquellos en

vías de desarrollo. El estudio de la frecuencia de lesiones aterosclerosas en grupos de población se inició en 1953 y fue realizado por Enos y colaboradores en soldados estadounidenses jóvenes fallecidos en la guerra de Corea. Se analizaron las arterias coronarias y se evidenció que más de 30% tenía lesiones obstructivas de más de 40% de la luz del vaso. Estos hallazgos despertaron la conciencia médica a nivel mundial acerca del origen temprano de la aterosclerosis.

Posteriormente se desarrollaron dos grandes encuestas anatomopatológicas a nivel mundial. El proyecto Internacional de Aterosclerosis (PIA) en el decenio de 1970, y, 20 años después, el proyecto multicéntrico de la OMS, Determinantes Patobiológicos de la Aterosclerosis en la Juventud. Ambos proyectos mostraron un incremento en la prevalencia de las lesiones a nivel mundial.

Entre los países estudiados por el PIA, aquellos que resultaron con afecciones más graves fueron Noruega y Estados Unidos (individuos de raza blanca). En contraste, México se ubicó entre los países con menor afección. Sin embargo, el fenómeno no se mantuvo estático, y mientras que en otras poblaciones que se encontraron afectadas de manera importante en ese decenio la gravedad del problema disminuyó, en México los estudios efectuados en la segunda mitad de los años ochenta mostraron la conversión de una baja a una alta prevalencia de lesiones.

Se concluyó que en México, después de dos décadas sin estrategias orientadas a la prevención de la aterosclerosis a) las lesiones coronarias son las más frecuentes entre sujetos de 25 a 44 años; b) existe mayor frecuencia de lesiones estenóticas, y c) placas de la misma gravedad parecen presentarse a menor edad. Una de las posibilidades que expliquen estos cambios es que la prevalencia de la

aterosclerosis está íntimamente relacionada con la de la cardiopatía isquémica y la de los llamados factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades.

Los índices de enfermedad coronaria en países con niveles de colesterol relativamente se correlacionan bastante bien con el consumo de cigarrillos. Sin embargo, la relación desaparece cuando se incluyen países con niveles bajos de colesterol: en Japón y China, el consumo de cigarrillos es habitual. También se da el caso de que en otros países con niveles séricos bajos de colesterol, las personas con otros factores de riesgo para presentar enfermedad coronaria (por ejemplo, hipertensión y diabetes) tienen un riesgo relativamente menor. Por ello, en términos de epidemiología transcultural, el colesterol parece ser el factor permisivo, con el cual otros factores de riesgo tienen una influencia pequeña.

#### CAUSAS Y PATOGENIA

Desde el punto de vista etiopatogénico, es indispensable la presencia de tres fenómenos para la producción del ateroma: disfunción endotelial, proliferación del tejido fibromuscular y alteración de la arquitectura endotelial

#### DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Se piensa que está relacionado con las LDL o sus derivados oxidados, lo anterior origina el depósito de lípidos intra y extracelulares en la capa íntima. En ocasiones, este depósito también puede afectar la capa media de la arteria.

aterosclerosis está íntimamente relacionada con la de la cardiopatía isquémica y la de los llamados factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades.

Los índices de enfermedad coronaria en países con niveles de colesterol relativamente se correlacionan bastante bien con el consumo de cigarrillos. Sin embargo, la relación desaparece cuando se incluyen países con niveles bajos de colesterol: en Japón y China, el consumo de cigarrillos es habitual. También se da el caso de que en otros países con niveles séricos bajos de colesterol, las personas con otros factores de riesgo para presentar enfermedad coronaria (por ejemplo, hipertensión y diabetes) tienen un riesgo relativamente menor. Por ello, en términos de epidemiología transcultural, el colesterol parece ser el factor permisivo, con el cual otros factores de riesgo tienen una influencia pequeña.

#### CAUSAS Y PATOGENIA

Desde el punto de vista etiopatogénico, es indispensable la presencia de tres fenómenos para la producción del ateroma: disfunción endotelial, proliferación del tejido fibromuscular y alteración de la arquitectura endotelial

#### DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Se piensa que está relacionado con las LDL o sus derivados oxidados, lo anterior origina el depósito de lípidos intra y extracelulares en la capa íntima. En ocasiones, este depósito también puede afectar la capa media de la arteria.

## PROLIFERACIÓN DEL TEJIDO FIBROMUSCULAR:

Sigue la lesión endotelial de tres formas: a) interacción directa de célula a célula, b) secreción de factores de crecimiento solubles y de citocinas derivadas de monocitos y c) éstos invaden el endotelio debido a una interacción compleja con proteína de adhesión y receptores de las células endoteliales

La proliferación del músculo liso se inicia por un cambio en el fenotipo que expresa la célula, pasando de "fenotipo contráctil" (donde se conservan las características miogénicas del vaso) a "fenómeno sintetizador" (el músculo liso adquiere una actividad secretora de factores de crecimiento y mutágenos). Las células musculares lisas con fenotipo sintetizador realizan tres funciones: a) migración de la capa media a íntima; b) incremento en la proliferación celular, y c) síntesis inapropiada de matriz extracelular formada por colágena y elastina. La pérdida de un control regulador de la proliferación sugiere una transformación oncógena. Tanto la migración y la proliferación se originan de la unión de factores de crecimiento derivados de las plaquetas con receptores de las células musculares lisas, las cuales inician una cascada de eventos moleculares intracelulares que producen activación del ciclo celular y del citoesqueleto. La expresión funcional de la proliferación muscular es la estenosis del vaso afectado y, en consecuencia, la disminución del flujo sanguíneo

## ALTERACIÓN DE LA ESTRUCTURA ENDOTELIAL:

La expresión clínica de la aterosclerosis es consecuencia de una arquitectura endotelial modificada por la presencia de lesiones aterosclerosas, que pueden complicarse con: fisuras, rotura de la placa o hemorragia intraluminal

La comprensión de la sucesión de los hechos que llevan finalmente al desarrollo de la aterosclerosis ha obligado a formular diversas hipótesis para explicar la enfermedad. Las hipótesis más aceptadas para explicar el proceso antes descrito son: infiltración grasa, proliferación celular de la íntima e hipótesis combinadas.

### INFILTRACIÓN GRASA COMO FENÓMENO INICIAL

Es la teoría más aceptada e implica que el primer fenómeno en el desarrollo de las lesiones aterosclerosas es el paso de lípidos desde la luz del vaso hasta la íntima arterial. Se acepta que para que los lípidos, en particular el colesterol, se infiltren desde la circulación hasta la pared de la arteria es necesario que las lipoproteínas de baja densidad se oxiden para que puedan ser fagocitadas por los macrófagos. La grasa se almacena en los macrófagos, o bien, forma depósitos extracelulares. Quizá de manera secundaria a factores quimiotácticos se inicia la migración de células musculares lisas modificadas. Estos fenómenos son los que dan origen a la lesión precursora del proceso ateroscleroso, la estría grasa. El predominio de las lesiones aterosclerosas en zonas de bifurcación de los vasos apoya la idea de que los sitios naturales de estrés mecánico producido por el flujo sanguíneo favorecen la infiltración lipídica.

### PROLIFERACIÓN CELULAR DE LA ÍNTIMA COMO FENÓMENO PRIMARIO

Esta teoría se basa en que existe una proliferación celular y extracelular anterior a la infiltración grasa. Establece que las zonas de mayor grosor de la íntima son donde se desarrollan con mayor gravedad las lesiones aterosclerosas. La proliferación celular también incluye la hipótesis trombótica-proliferativa que

postula que microtrombos formados por diferentes estímulos se adhieren al endotelio y posteriormente son incorporados a la pared vascular en forma de depósitos de fibrina. En este proceso se involucran factores quimiotácticos y de crecimiento derivados de plaquetas. La infiltración grasa, secundaria en esta teoría, se explicaría por la exposición de la placa secundaria a la denudación del endotelio dañado por la proliferación y migración del músculo liso de la capa media.

### HIPÓTESIS COMBINADAS

La infiltración grasa y la proliferación celular no deben de entenderse como fenómenos excluyentes, hoy en día no existe evidencia que pueda asegurar la veracidad de una sola de ellas. Puede considerarse que quizás ambas hipótesis compartan algo de verdad. Desde un punto de vista particular, probablemente la exposición de zonas innatas de mayor grosor del endotelio muestre una predisposición a la aterosclerosis favorecida por la infiltración grasa, a su vez, promovida por concentraciones sanguíneas altas de colesterol y zonas de estrés endotelial en sitios de bifurcación de las arterias.

### FACTORES QUE DETERMINAN EL DESTINO DE UNA PERSONA CON ATEROMA INCLUYEN:

- Factores que promueven la rotura de la placa con concentraciones sanguíneas elevadas de LDL (que contribuye a formación de placas enriquecidas en colesterol relacionados con colágeno y aumento de la

postula que microtrombos formados por diferentes estímulos se adhieren al endotelio y posteriormente son incorporados a la pared vascular en forma de depósitos de fibrina. En este proceso se involucran factores quimiotácticos y de crecimiento derivados de plaquetas. La infiltración grasa, secundaria en esta teoría, se explicaría por la exposición de la placa secundaria a la denudación del endotelio dañado por la proliferación y migración del músculo liso de la capa media.

### HIPÓTESIS COMBINADAS

La infiltración grasa y la proliferación celular no deben de entenderse como fenómenos excluyentes, hoy en día no existe evidencia que pueda asegurar la veracidad de una sola de ellas. Puede considerarse que quizás ambas hipótesis compartan algo de verdad. Desde un punto de vista particular, probablemente la exposición de zonas innatas de mayor grosor del endotelio muestre una predisposición a la aterosclerosis favorecida por la infiltración grasa, a su vez, promovida por concentraciones sanguíneas altas de colesterol y zonas de estrés endotelial en sitios de bifurcación de las arterias.

### FACTORES QUE DETERMINAN EL DESTINO DE UNA PERSONA CON ATEROMA INCLUYEN:

- Factores que promueven la rotura de la placa con concentraciones sanguíneas elevadas de LDL (que contribuye a formación de placas enriquecidas en colesterol relacionados con colágeno y aumento de la

actividad de células espumosas en partes vulnerables de la placa y/o provoca aumentos bruscos de la TA

- Factores que aumentan la posibilidad de trombosis (cigarro, DM) aumentan los niveles circulantes de fibrinógeno plasmático.
- La extensión de la lesión miocárdica cuando ocurre oclusión o la propensión del miocardio isquémico a la arritmia.

#### FORMACIÓN DE LA PLACA

- El colágeno (elaborado por fibroblastos) cubre las células espumosas (macrófagos) que evolucionan a necrosis o a apoptosis
- Origina un foco de colesterol extracelular atrapado por cubierta fibrosa
- La interfase de la lesión ateromatosa continúa siendo activa (cubierta fibrosa se encuentra unida con la pared arterial normal) y aquí sigue la formación de células espumosas, mientras que la lesión avanza a través de la superficie interna de la arteria.
- La cubierta fibrosa (punto mecánico más vulnerable) la secreción de colagenasa por las células espumosas MAC puede aumentar esta debilidad.
- La cubierta se rompe
- Interfase de la placa: Las placas ricas en colesterol están especialmente expuestas a la rotura de su cubierta fibrosa, la cual es más improbable su ruptura entre mayor sea su contenido de tejido fibroso.

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LABORATORIO

La medición de lípidos en los pacientes puede variar por varios factores que afectan las lipoproteínas

- Enfermedades agudas, traumatismos, cirugía, infecciones, pérdida de peso, embarazo pueden alterar las mediciones de colesterol de 8 a 12 semanas. Hay una variación diurna de 2 a 3% dentro de las 24 hrs. Las variaciones entre verano e invierno, varían de 3 a 5%, siendo sus niveles más bajos de colesterol y HDL en verano y más altos en invierno. Los cambios en la posición pueden alterar el colesterol plasmático. La opresión mediante el torniquete debe ser igual ó menor a 1 minuto, ya que se puede incrementar de 2 a 5% los niveles de colesterol a los 2 minutos y de 10 a 15% en caso de oclusión de 5 minutos.

El 14% de las variaciones son causas secundarias por el laboratorio, sin embargo, hasta el 60% de las variaciones, son por cuestiones independientes de las técnicas del laboratorio. En caso de variaciones entre dos muestras distintas que sean mayores de 16% es necesario realizar una tercera toma de muestra y valorar así el tratamiento a seguir

Las determinaciones se prefieren que sean el suero que en plasma, aunque el plasma colectado en tubo con anticoagulante EDTA puede ser utilizado con la corrección del 3%. El colesterol sérico es igual al colesterol plasmático x 1.03. La heparina también es aceptable, disminuyendo el colesterol total sólo 1%. El plasma con fluoruro, citrato u oxalato disminuye de manera artificial los niveles de colesterol por la dilución del plasma. El suero del plasma de EDTA debe ser separado de las células dentro de las 3 horas de la venopunción.

La LDL no es medida usualmente, pero es calculada usando niveles de triglicéridos y la ecuación de Friedewald

$$TC = LDL + HDL + VLDL$$

VLDL es aprox = TG/5

LDL= TC-HDL-VLDL= TC-HDL-TG/5 (Todos en mg/dl)

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia involucra historia clínica, examen físico y de laboratorio. La mayoría de las veces, la causa es primaria, ocasionalmente se encuentra alguna causa secundaria. El primer paso para detectar alguna de estas alteraciones, es realizar un muestreo en la población entre los 30 y 55 años de edad, sin distinción de sexos, ya que estas alteraciones son asintomáticas y asignológicas. Cuando hay antecedentes heredofamiliares relacionados a hipercolesterolemia familiar, habrá que realizar estudios a los miembros de la familia, a edades menores, y continuar vigilancia

El examen físico no muestra datos específicos de hiperlipidemia excepto en casos severos; sin embargo, es de ayuda determinar enfermedades asociadas como diabetes, hipertension y aterosclerosis.

## **TRATAMIENTO**

Una vez que es hecho el diagnóstico de hipercolesterolemia, el tratamiento dietético puede comenzar inmediatamente. Si los lípidos continúan elevados después de 6 meses de dieta y ejercicio, la medicación debe iniciar. En algunos casos, se puede escoger iniciar la medicación rápidamente. El objetivo de la terapia en pacientes con enfermedad coronaria es bajar los niveles de LDL < 100 mg/dl de acuerdo a la NCEP, la AHA y el American College of Cardiology (ACC).

VLDL es aprox = TG/5

LDL= TC-HDL-VLDL= TC-HDL-TG/5 (Todos en mg/dl)

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia involucra historia clínica, examen físico y de laboratorio. La mayoría de las veces, la causa es primaria, ocasionalmente se encuentra alguna causa secundaria. El primer paso para detectar alguna de estas alteraciones, es realizar un muestreo en la población entre los 30 y 55 años de edad, sin distinción de sexos, ya que estas alteraciones son asintomáticas y asignológicas. Cuando hay antecedentes heredofamiliares relacionados a hipercolesterolemia familiar, habrá que realizar estudios a los miembros de la familia, a edades menores, y continuar vigilancia

El examen físico no muestra datos específicos de hiperlipidemia excepto en casos severos; sin embargo, es de ayuda determinar enfermedades asociadas como diabetes, hipertension y aterosclerosis.

## **TRATAMIENTO**

Una vez que es hecho el diagnóstico de hipercolesterolemia, el tratamiento dietético puede comenzar inmediatamente. Si los lípidos continúan elevados después de 6 meses de dieta y ejercicio, la medicación debe iniciar. En algunos casos, se puede escoger iniciar la medicación rápidamente. El objetivo de la terapia en pacientes con enfermedad coronaria es bajar los niveles de LDL < 100 mg/dl de acuerdo a la NCEP, la AHA y el American College of Cardiology (ACC).

VLDL es aprox = TG/5

LDL= TC-HDL-VLDL= TC-HDL-TG/5 (Todos en mg/dl)

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia involucra historia clínica, examen físico y de laboratorio. La mayoría de las veces, la causa es primaria, ocasionalmente se encuentra alguna causa secundaria. El primer paso para detectar alguna de estas alteraciones, es realizar un muestreo en la población entre los 30 y 55 años de edad, sin distinción de sexos, ya que estas alteraciones son asintomáticas y asignológicas. Cuando hay antecedentes heredofamiliares relacionados a hipercolesterolemia familiar, habrá que realizar estudios a los miembros de la familia, a edades menores, y continuar vigilancia

El examen físico no muestra datos específicos de hiperlipidemia excepto en casos severos; sin embargo, es de ayuda determinar enfermedades asociadas como diabetes, hipertension y aterosclerosis.

## TRATAMIENTO

Una vez que es hecho el diagnóstico de hipercolesterolemia, el tratamiento dietético puede comenzar inmediatamente. Si los lípidos continúan elevados después de 6 meses de dieta y ejercicio, la medicación debe iniciar. En algunos casos, se puede escoger iniciar la medicación rápidamente. El objetivo de la terapia en pacientes con enfermedad coronaria es bajar los niveles de LDL < 100 mg/dl de acuerdo a la NCEP, la AHA y el American College of Cardiology (ACC).

En el paciente hospitalizado por un evento agudo, si los niveles de colesterol se encuentran elevados y el paciente se encuentra metabólicamente estable, se debe considerar la medicación para bajar las LDL, si se encuentran  $\geq$  de 130 mg/dl. Si el paciente se encuentra estable, los cambios a nivel hepático causados por toxicidad del medicamento, puede ser descubierto. Sin embargo, es de vital importancia valorar los antecedentes familiares de cardiopatía en edades tempranas, y vigilar la presencia de 2 ó más factores de riesgo coronario, en caso afirmativo, se debe iniciar de inmediato con terapia farmacológica por el riesgo de presentar un evento isquémico a nivel cardiovascular

En el caso de hipertrigliceridemia, habrá que iniciar manejo dietético y farmacológico.

## Estudios con DIETA Y EJERCICIO

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	Intervención	% < LDL	% < HDL	Comentarios
Heidelberg <sup>a</sup>	113	1	M	AHA dieta fase 3 Y Ejercicio	- 9	2	Menos progresión (23 vs 48%)
Lifestyle <sup>b</sup>	28	1	H/M	Dieta veget., ejercicio, antiestres, tabaco neg	- 37	- 3	Menos progresión (18 vs 53%)
SCRIP <sup>c</sup>	200	4	H/M	Dieta, ejercicio, reducc. peso Tabaco neg	- 23	12	Menos progresión (10 vs 21%)

c Stanford Risk Intervention Project

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

Efectos de la dieta sobre los lípidos séricos y la Enfermedad coronaria

La efectividad de la disminución del colesterol únicamente con dieta va de 0 al 17% , ha sido bien documentado. Las modificaciones en la dieta han resultado en la disminución de la mortalidad, pero no de los niveles de colesterol.

### *Grasas saturadas*

Los ácidos grasos saturados (SFAs) son ácidos orgánicos "saturados" con átomos de hidrógeno sin porciones de insaturación o doble unión. Las grasas saturadas se encuentran en los alimentos de origen animal, como res, puerco, aves y productos de cremerías. Las dietas con altas concentraciones de ácidos grasos saturados

tienden a elevar tanto HDL como las LDL a nivel sanguíneo. Los ácidos grasos saturados que contienen 12, 14 y 16 carbonos (ácidos láurico, mirístico y palmítico, respectivamente) son los más aterogénicos. El ácido palmítico (16-c) se encuentra más en los productos de origen animal y se encuentra en más del 60% de la grasa saturada de la dieta Americana. Para disminuir los niveles de colesterol sanguíneo, la NCEP recomienda que las grasas saturadas deben ser restringidas de 8 a 10% del total de calorías como parte del paso 1 de dieta. Si después de 6 meses el paso 1 falla para ayudar a reducir los niveles de colesterol, el paso 2 de la dieta tiene una mayor restricción de grasas saturadas a <7% del total de calorías que debe ser usadas.

#### *Grasas monosaturadas*

Los ácidos grasos monosaturados (MUFAs) tiene una doble cadena, hecha de aceites a temperatura ambiente. El más común MUFAs se encuentran en aceite de oliva, aguacate y canola. Cuando son sustituidos en lugar de las grasas saturadas en la dieta, pueden disminuir los valores de LDL. La NCEP recomienda que los MUFAs se ingieran arriba del 15% del total de calorías en los pasos 1 y 2 de la dieta. Los aceites de oliva y de canola pueden servir como aderezo de ensaladas, y el aguacate comerse en rebanadas en sándwich o ensaladas

#### *Grasas poli insaturadas*

Los ácidos grasos poli insaturados (PUFAs) contienen 2 ó más dobles ligaduras de carbonos. La localización de la primera doble ligadura es cerca de la terminación metil (omega) y denota el número omega. Las células humanas no pueden sintetizar PUFA omega 3 y omega 6, los cuales pueden ser ingeridas a través de suplementos provenientes de los alimentos.

Los PUFAs omega 6 se encuentran en aceites de cártamo, maíz, frijol de soya y de algodón. El ácido linoleico, un ácido graso omega 6 es uno de los ácidos grasos esenciales que no puede ser sintetizado por el cuerpo humano, el otro es el ácido linolénico.

Los PUFAs omega 3 se encuentran en aceites derivados de la soya, canola, linaza y de pescado. Los omega 3 bajan el colesterol total, VLDL, HDL y triglicéridos si se reemplaza la grasa saturada en la dieta o como adición a la misma.

### *Fibra*

La prevalencia de enfermedad cardiovascular es menor en las poblaciones con consumo alto de fibra. La fibra soluble se encuentra en frutas, vegetales, frijoles y granos. La insoluble en tallos y cáscaras de vegetales, frutas y cubierta externa de los granos. La fibra insoluble reducen los niveles séricos de colesterol, más que la soluble. La reducción se da con una dieta que proporcione 20 a 30 gr de fibra diariamente. El exceso de fibra puede causar síntomas gastrointestinales, así como malabsorción.

### *Antioxidantes*

Las frutas y verduras son almacenes naturales de antioxidantes como vitamina C, E y varios carotenos, y otros antioxidantes no vitamínicos como los flavinoides.

### *Ejercicio*

El ejercicio es asociado con una disminución de la enfermedad cardiovascular. Esto es probablemente multifactorial. Ejercicio, 3 horas a la semana o 30 minutos 5 veces a la semana, combinado con dieta.

La primera medida terapéutica en todos los tipos de hiperlipidemia es la institución de una dieta adecuada. Casi siempre está indicada una sola dieta universal. En muchos pacientes con lipemia o hipercolesterolemia de leve a moderada, ceñirse a esta dieta será suficiente para controlar los valores de lipoproteína. Algunos otros, sin embargo, requerirán también manejo farmacológico. En todos los pacientes, la dieta descrita deberá continuarse para obtener el máximo beneficio potencial de los fármacos.

La dieta universal está constituida por los siguientes elementos:

- 1.- Se deberá obtener y mantener el peso ideal
- 2.- La grasa deberá proporcionar menos de 30% de las calorías totales. Las grasas saturadas deberán ser menos de 7% del total de calorías.
- 3.- El colesterol deberá reducirse a menos de 200 mg/día
- 4.- La diferencia en calorías deberá hacerse con carbohidratos complejos
- 5.- Se deberá evitar el alcohol en cualquier paciente con hipertrigliceridemia.

La restricción calórica y la reducción de la masa de tejido adiposo son particularmente importantes para personas con valores aumentados de VLDL e IDL. Las cifras de VLDL y LDL tienden a ser menores durante los periodos de pérdida sustancial de peso de los que pueden mantenerse en condiciones isocalóricas, incluso al peso corporal ideal.

El tratamiento de la quilomicronemia primaria se basa totalmente en la dieta. La ingestión de grasa deberá reducirse a un 10 % o menos del total de calorías. En un adulto, esto representa 15 a 30 g/día. Debido a que el defecto incluye lipólisis, se deberán reducir las grasas tanto saturadas como insaturadas. La dieta deberá contener, al menos, 5 gr de grasa poliinsaturada como fuente de ácidos grasos

esenciales y se deberá proporcionar una cantidad adecuada de vitaminas liposolubles. La vigilancia estrecha de esta dieta mantendrá invariablemente los valores de triglicéridos séricos por debajo de 1000 mg/dl (11.2 mmol/L) en ausencia de embarazo, lactancia o administración de estrógenos exógenos. Debido a que esta cifra es menor que la concentración a la cual ocurre habitualmente la pancreatitis, los pacientes que la acepten tienen riesgo bajo.

En la hiperlipidemia familiar combinada, el manejo incluye dieta reductora de peso, con disminución de colesterol, grasas saturadas y alcohol. Cuando la hiperlipidemia no responde satisfactoriamente a la dieta, usualmente es efectivo utilizar derivados del ácido fibríco o niacina a dosis bajas.

En la hipertriglicidemia secundaria a diabetes Mellitus, el control estricto de los valores de glucosa hemática que puede obtenerse con la infusión subcutánea continua de insulina, se relaciona con una normalización sostenida de los valores de LDL y VLDL.

La lipemia de la DM insulino-requiriente, responde bien al control del trastorno subyacente del metabolismo de los carbohidratos. En obesos insulino-resistentes, la pérdida de peso es la clave para el tratamiento. Las dietas que contienen una gran fracción de calorías como carbohidratos, de hecho, son bien toleradas, lo que permite una disminución en la carga de triglicéridos de quilomicrones en plasma.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE HIPERLIPIDEMIAS

Los primeros estudios realizados sobre prevención primaria y secundaria no fueron alentadores, porque algunos diseños de los estudios eran malos, pero también, y lo más importante, porque las intervenciones farmacológicas disponibles entonces eran ineficaces, difíciles de administrar o las dos cosas. El estudio que cambió este panorama fue el Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), el primer estudio para disminuir los lípidos realizado utilizando angiografía coronaria cuantitativa. El FATS demostró que la disminución marcada de LDL, bien producida por las estatinas más colestiramina bien por ácido nicotínico más colestiramina, reducía significativamente el índice de progresión de las lesiones coronarias. Aunque no fue diseñado para comprobar si los síntomas clínicos también se reducían de hecho, también se comprobó una disminución significativa de éstos.

Aunque el escepticismo se mantenía, el panorama ya no era el mismo y empezaron a aparecer diversos estudios angiográficos, muchos de los cuales empleaban monoterapia con estatinas. Los resultados fueron similares. Con una sola excepción, los ensayos demostraron que la progresión angiográfica de las lesiones coronarias se reducía. También disminuía el índice de aparición de nuevas lesiones (una observación importante, dada la frecuencia con que los síntomas clínicos se deben a la rotura de una placa no oclusiva rica en lípidos). Las intervenciones utilizadas en estos estudios incluían, además de estatinas y fibratos como monoterapia y combinaciones de niacina y resinas o estatinas y resinas, también dieta y ejercicio físico. Las mejorías se correlacionaban con variaciones de triglicéridos y LDL.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios aleatorios controlados a doble ciego sobre la disminución de las LDL con estatinas para la prevención de la enfermedad coronaria.

### Farmacoterapia

La dieta suele preceder a la terapia farmacológica. Por desgracia, la terapia dietética pocas veces tiene éxito y la realidad para muchos individuos es que necesitan la medicación para conseguir cambios importantes en los niveles plasmáticos de lipoproteínas. Hasta ahora, la terapia farmacológica entraña algunos riesgos potenciales que no deben ser pasados por alto.

**Estatinas:** Inhiben la HMG-CoA-reductasa. Su efecto principal es la disminución de las LDL plasmáticas, aunque también causan aumentos discretos del HDL-c y, dependiendo del fármaco y de la dosis, descensos variables de los triglicéridos en plasma.

## Estudios con PRAVASTATINA

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	Dosis de Pravastatina	% < LDL	% < HDL	Comentarios
CAIUS <sup>6</sup>	305	3	H/M	40 mg/d	- 23	3	Signif. regresión de placa y de la morbi-mortali.
KAPS <sup>7</sup>	447	3	M	40 mg/d	- 27.4	- 1.9	Mejoría de la lesión > 45%
Multi National <sup>8</sup>	1062	½	H/M	26.5 mg/d	- 26	7	Difícil de concluir
PLAC-I <sup>9</sup>	408	3	H/M	40 mg/d	- 28	7	Reducción por angio progresión
PLAC-II <sup>10</sup>	151	3	H/M	20 mg/d (27%) 40 mg/d (73%)	-28	- 4	Reducción de la lesión carotidea
REGRESS <sup>11</sup>	885	2	M	40 mg/d	-28.2	10	Menor progresión de aterosclerosis

6. Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study, 7 Kuopio Atherosclerosis Prevention Study  
8/9 Pravastatin Lipids and Atherosclerosis in Carotid Artery, 10 Regression Growth Evaluation Statin Study

Al alterar el equilibrio de colesterol y ésteres de colesterol en el hepatocito, las estatinas aumentan la salida de IDL y LDL y disminuyen la producción de VLDL y LDL. Los efectos secundarios implican elevación de aminotransferasas más de tres veces su valor normal, en 1% de los pacientes, elevación asintomática de la creatinina, debilidad muscular, dolor o rigidez. Hay un efecto teratogénico dudoso en algunos estudios experimentales. Algunos otros efectos secundarios incluyen cefalea, náuseas, síntomas musculoesqueléticos inespecíficos y fatiga.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Estudios con LOVASTATINA

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	Dosis de Lovastat.	% < LDL	% < HDL	Comentarios
ACAPS <sup>3</sup>	919	3	H/M	26 mg	- 28	5	Significativa regresión de la placa y de la morbi-mortali.
CCAIT <sup>4</sup>	331	2	H/M	36 mg	- 29	7.3	Mejoría de la lesión > 50%
MARS <sup>5</sup>	270	2	H/M	80 mg	- 38	8.5	Mejoría de la lesión > 50% y significativa regresión de la placa

3 Asymptomatic Carotid Artery Progression Study, 4 Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial

5 Monitored Atherosclerosis Regression Study

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## Estudios con FLUVASTATINA

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	Dosis de Fluvastat.	% < LDL	% < HDL	Comentarios
LCAS <sup>13</sup>	429	2	H/M	20 mg/bid	- 22.5	8.7	Significativam. menor nueva o progres lesión
HGM <sup>14</sup>	40	3/12	H/M	40 mg/bid	- 45	1.0	Adecuada eficacia y seguridad

13. Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study;

14. Hospital General de México

**Fibratos:** Son eficaces para disminuir la concentración de LDL pequeña y densa circulante, aunque no se puede valorar este efecto mediante las determinaciones habituales de lípidos. El mecanismo de acción de los fibratos no está claro, pero incluye una disminución de la producción de triglicéridos por el hígado y una mejoría en el aclaramiento de triglicéridos en los tejidos periféricos. Son los fármacos de elección en individuos con niveles séricos de triglicéridos muy elevados y que, por lo tanto, tienen riesgo de pancreatitis. En pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III también puede apreciarse la normalización de los lípidos plasmáticos. De los efectos secundarios generalmente son leves: Cefalea, trastornos gastrointestinales, exantema y prurito. Discreta elevación de enzimas hepáticas y musculares. Se eleva la litogenicidad de los ácidos biliares, por lo que

deben evitarse en pacientes con cálculos biliares. Los fibratos pueden interaccionar de forma significativa con los anticoagulantes (warfarina). Debe evitarse en los pacientes con enfermedad renal, ya que pueden incrementar los niveles de creatinina, sobretodo, el bezafibrato.

**Resinas de ácidos biliares.** Los fármacos habitualmente empleados son resinas intercambiables de iones no absorbibles que se unen a las sales biliares de forma irreversible. La depleción resultante en el pool de ácidos biliares provoca una mayor destrucción del colesterol para formar ácidos biliares. A su vez, esto origina una regulación al alza de los receptores de LDL a fin de mantener el pool de colesterol dentro del hígado, y una disminución de los niveles de LDL, típicamente 10-20% (mayor en los pacientes constantes con el tratamiento). Los niveles plasmáticos de triglicéridos, sin embargo, pueden aumentar de forma sustancial, sobre todo en aquellos con valores inicialmente elevados.

## Estudios con RESINAS

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	Dosis de Colestira.	% < LDL	% < HDL	Comentarios
NHLBI <sup>1</sup>	116	5	H/M	16 g/d	- 26	8	Significativo efecto en la lesión (> 50%) vs. el basal
STARS <sup>2</sup>	26	2	M	16 g/d	- 35.7	4	Mejoría en la angiografía y en el estado clínico

1 National Heart, Lung and Blood Institute; 2 St Thomas Atherosclerosis Regression Study

La principal indicación de estos fármacos es en combinación con una estatina en pacientes con niveles de LDL muy elevados. De los efectos secundarios, son: estreñimiento, edema, pirosis, las cuales limitan el uso de estos fármacos.

**Ácido nicotínico:** Es una vitamina B que, en dosis farmacológicas (hasta 7 gramos al día), disminuye de forma importante las VLDL y las LDL y aumenta las HDL. Es el único fármaco hipolipemiante que reduce la Lp(a). Sus mecanismos de acción no son muy claros, pero provoca una reducción de la secreción de VLDL por el hígado, tal vez en respuesta a la liberación reducida de grasas liberadas por los adipositos. Los efectos secundarios limitan su empleo. El enrojecimiento es casi universal, aunque puede reducirse tomando el fármaco después de una dosis pequeña de aspirina u otro inhibidor de las prostaglandinas. Otros efectos secundarios más graves son la gastritis, la exacerbación de una úlcera péptica, la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

hepatitis, la gota y la hiperglucemia. Pueden observarse interacciones con las estatinas, en cuyo caso aparecen rabdomiólisis e insuficiencia renal

### Estudios con MULTI-DROGAS

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	DROGAS	% < LDL	% < HDL	Comentarios
CLAS-I <sup>16</sup>	162	2	M	Niacina + Colestipol	- 43	37	Regresión de 16.2%
CLAS-II <sup>17</sup>	103	4	M	Niacina + Colestipol	- 40	37	No progresión de la lesión
FATS <sup>18</sup>	120	2.5	M	Múltiple	--	--	--
	38	2.5	M	Lova+Colest	- 46	15	Menor progr.
	36	2.5	M	Niacina+Colest	- 32	43	Menor progr.
	46	2.5	M	Colestipol	- 7	5	Sin cambios
HARP <sup>19</sup>	79	2.5	H/M	Prava+Niacina	- 41	13	No cambios
UCSF <sup>20</sup>	72	2	H/M	Colest + Niacina+ Lovastat.	-39	26	Reducción de la estenosis

16/17. Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study; 18. Familial Atherosclerosis Treatment Study

19 Harvard Atherosclerosis Reversibility Project, 20. University of California, San Francisco

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Estudios de PREVENCIÓN SECUNDARIA

ESTUDIO	n	AÑOS	SEXO	DROGA	% < LDL	% < HDL	Comentarios
4S <sup>21</sup>	4444	5.4	H/M	Simva.	- 35	8	Reducción de mortalidad 30 %
CARE <sup>22</sup>	4159	2	H/M	Prava.	- 28	2	Reducción de mortalidad 24 %
CDP <sup>23</sup>	1119	2	H/M	Niacina	- 10.1	No Útil	Reducción de mortalidad 11 %
LIPID <sup>24</sup>	9014	6	H/M	Prava.	- 25	6	Reducción de mortalidad 24 %

21. Scandinavian Simvastatin Survival Study 22 Cholesterol and Recurrent Events Trial,

23. Coronary Drug Project; 24. Long-Term Intervention with Pravastatin in ischemic Disease

### EN NIÑOS

Es controversial el estudio y tratamiento de la hipercolestroleミア. No es justificado el screening en poblaciones abiertas en menores, sin embargo, está justificado en hijos quienes cursen con hipercolestroleミア familiar, ya que esta enfermedad tiene un inicio de presentación desde la niñez, y se debe iniciar manejo dietético y farmacológico. En otras circunstancias no está justificado su estudio en este grupo de edad. A menudo presentan antecedentes familiares, como eventos vasculares en menores de 55 años de edad, otros factores de riesgo coronario como son el tabaquismo, el sedentarismo, dieta alta en grasas, y obesidad. Se sugiere un

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

tratamiento dietético estricto en lugar de farmacológico, Se sugiere alta ingesta de frutas, verduras, nueces y leguminosas (soya) y baja ingesta de grasas. El manejo de primera línea es con estatinas, ya que es seguro y tiene efectos antiaterogénicos.

### Metas terapéuticas para LDL-colesterol

CATEGORÍA DE RIESGO	NIVEL DESEADO DE LDL (MG/DL)	NIVEL DE LDL PARA TERAPÉUTICA DE CAMBIO DE ESTILO DE VIDA	NIVEL DE LDL PARA TERAPÉUTICA CON DROGAS
0 ó 1 factor de riesgo	< 160	160 – 190	≥ 190
2 ó más factores de riesgo	< 130	130 – 160	≥ 160
Coronariopatía	< 100	100 – 130	≥ 130

NCEP, Panel II.. JAMA 1993;269:3015

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con lo anterior, podemos observar que las alteraciones a nivel de lípidos, presentan una gran posibilidad de morbi mortalidad y que es un problema a nivel mundial, lo que requiere un estudio más a fondo de la situación de los lípidos en nuestro país, por lo que al tener acceso a una población cautiva en el hospital General, es adecuado el estudio de las condiciones en general de los sujetos, por lo que realizaremos la determinación de incidencia y prevalencia de las alteraciones en los lípidos en los trabajadores del hospital general, como factores de riesgo coronario, además de valorar factores asociados a la hiperlipidemia.

## JUSTIFICACIÓN

El problema de la dislipidemia, como hemos observado previamente, es de gran importancia, debido a que generalmente es asintomático, pero con consecuencias fatales, en ocasiones ligadas a otras patologías, como son diabetes mellitus, hipertensión arterial y aterosclerosis, por lo que es importante determinar la frecuencia de estas alteraciones en una población de pacientes asintomáticos, aparentemente sanos, para posteriormente realizar estrategias de prevención y educación dependiendo de las poblaciones más susceptibles de complicaciones.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios nacionales sobre la prevalencia de los trastornos de lípidos son limitados, ya que fuera de ENEC-93 y ENSA-2000, no tenemos más información. En cuanto a incidencia, no solo en nuestro país , sino en el resto de mundo, no contamos con datos, por tal motivo la información obtenida en el estudio PRIT, es de gran valor por ser una población cautiva lo que nos permite no solo obtener el dato de la prevalencia sino también de la incidencia.

## OBJETIVOS

I. Determinar la incidencia y prevalencia de la dislipidemia en una población de trabajadores del Hospital General

- a) Observar grupos de edad con mayor incidencia y prevalencia
- b) Determinar la proporción con relación a sexo y edad de estas alteraciones
- c) Especificar con cuáles enfermedades más frecuentemente se encuentra relacionada la dislipidemia, ej. DM, HAS; Obesidad, Enf coronaria
- d) Complicaciones a largo plazo observadas en los participantes al estudio

II Determinar los patrones de enfermedad y de los factores de riesgo en Trabajadores del Hospital General de México

III. Observar los factores de riesgo dentro de una población

IV. Intervenir en estos factores de riesgo en morbilidad subsecuente, efectuando seguimiento.

## HIPÓTESIS

La dislipidemia es una alteración frecuentemente observada en la población, siendo esta alteración asintomática, que, unida a otros factores de riesgo como son diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad, sedentarismo incrementa las posibilidades de enfermedad cardiovascular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el año de 1993 se efectuó un estudio en 1264 trabajadores del Hospital general de México para investigar la prevalencia de factores de riesgo coronario (Estudio PRIT- Prevalencia de Riesgo de Infarto en Trabajadores del Hospital General de México) realizándolo en 5 grupos diferentes de trabajadores: Médicos, Administrativos, Intendencia, Enfermería y Trabajo Social. Mediante una circular que se entregó a todos los servicios del Hospital, se invitó a los trabajadores a participar en forma gratuita para investigar factores de riesgo coronario. El estudio se efectuó en el servicio de Endocrinología contando con el apoyo de todo el personal adscrito al mismo.

Posteriormente cada año a partir de 1993 se realizó para evaluar cambios en las características de la población estudiada, quienes se agruparon posteriormente en 4: Médicos, administrativos, Intendencia y Enfermería.

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

Se efectuaron los siguientes pasos:

1. Llenado de cuestionario. Efectuado por personal médico incluyendo categoría, edad, sexo, tabaquismo, ejercicio con número de veces por semana y duración de cada episodio al día, antecedentes personales y familiares de enfermedad aterosclerosa a cualquier nivel, además antecedentes personales y familiares de obesidad, diabetes, hiperlipidemia. Se interrogó intencionadamente sobre ingesta de fármacos como diuréticos, beta bloqueadores, anticonceptivos orales excluyéndolos del estudio por probabilidad de modificar la determinación de lipoproteínas.
2. Antropometría. Talla sin zapatos y tomando en cuenta el plano de Frankfurt. Los pies juntos, los brazos colgando al lado del cuerpo. Peso: Con el mínimo de ropa y sin zapatos. Cintura: Se mide a la altura del ombligo, procurando que la cinta quede paralela al piso. Presión arterial: Se utilizó esfigmomanómetro de mercurio, con medición en una ocasión y con reposo previo de 15 minutos.
3. Toma de muestra de sangre: Se efectuó en el laboratorio del Servicio. Como medidas de estandarización se les pidió a los sujetos en estudio no introducir cambios significativos en su estilo de vida antes de la determinación de los lípidos y lipoproteínas, abstinencia de alcohol 2-3 días ya que incrementa triglicéridos, registro del número diario de cigarrillos consumidos, ya que incrementa el LDLc y los triglicéridos y disminuye el HDLc; además es recomendable no practicar ejercicio

aeróbico 24 horas antes del análisis porque modifica HDLc, LDLc y triglicéridos.

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

- Medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, anticonceptivos orales),  
Infarto agudo del miocardio
- Enfermedades infecciosas o inflamatorias
- Causas secundarias de hiperlipidemias

Colección, manejo y conservación de las muestras.

Ayuno: El ayuno es necesario para la determinación de triglicéridos (y por ende, para el cálculo de LDLc).

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

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

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

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

Para la determinación de la glucosa se utilizó reactivos ERLIC y para la determinación de colesterol, triglicéridos y HDLc se utilizaron reactivos MERCK. Todos se efectuaron por Método enzimático Colorimétrico y las lecturas de absorbancia se hizo en el espectrofotómetro de Coleman

Para conservar la estabilidad de los reactivos se mantienen refrigerados a 2 °C efectuándose las reconstituciones diariamente.

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

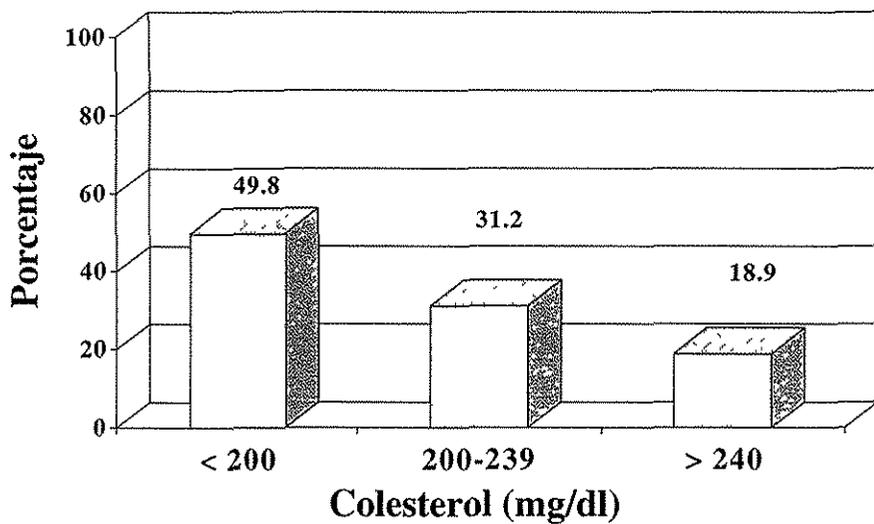
A los trabajadores que resultaron con algún factor de riesgo se les citó para su seguimiento y control.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

## RESULTADOS:

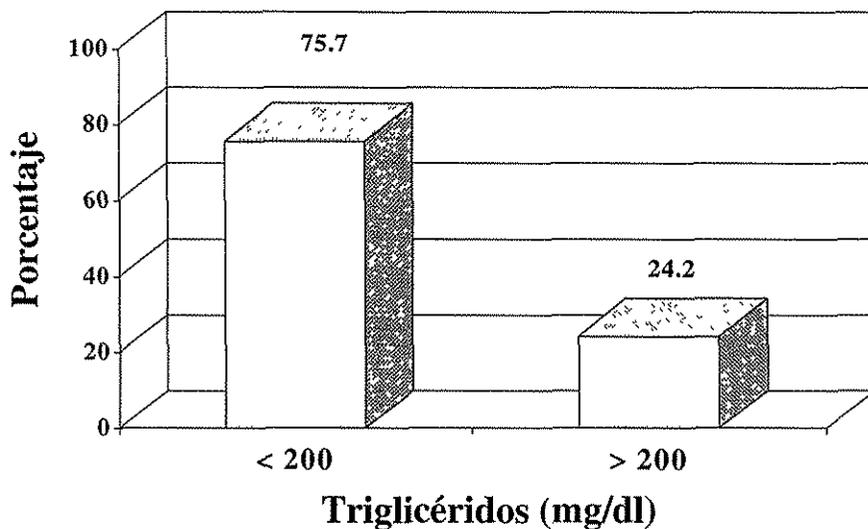
Se estudiaron un total de 5355 sujetos. De los cuales, 2685 (50.2%) tuvieron elevación de sus cifras de colesterol, 1672 (31.2%) con cifras entre 200 y 239 mg/dl, y > 240 mg/dl 1013 (18.9%). Con lo que respecta al incremento en los triglicéridos, se encontraron en 1300 trabajadores (24.2%), y las HDL bajas < 35 mg/dl se observaron en 474 sujetos (8.85%). Los sujetos que presentaron hipercolesterolemia > 240 mg/dl más hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) fueron 436 sujetos, el colesterol >240 más HDL < 35, en 86 trabajadores (1.6%). Y sólo encontramos en 50 personas (0.93%) con hipercolesterolemia (>240), hipertrigliceridemia > 200 e hipoalfalipoproteinemia (< 35 mg/dl).

## Prevalencia de valores de Colesterol



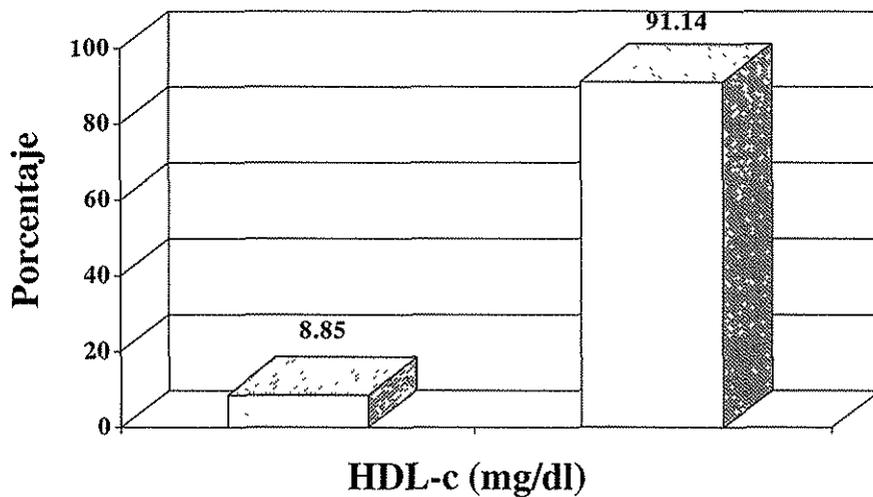
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Prevalencia de valores de Triglicéridos



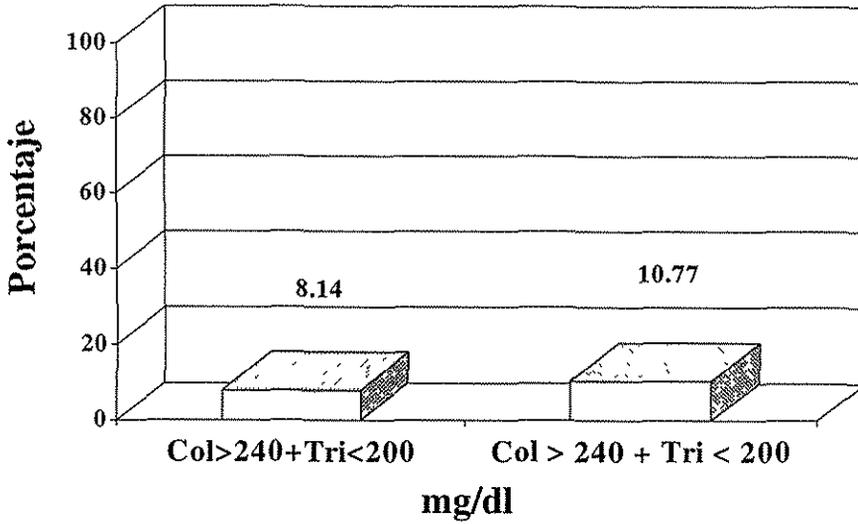
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Prevalencia de valores de HDL-c



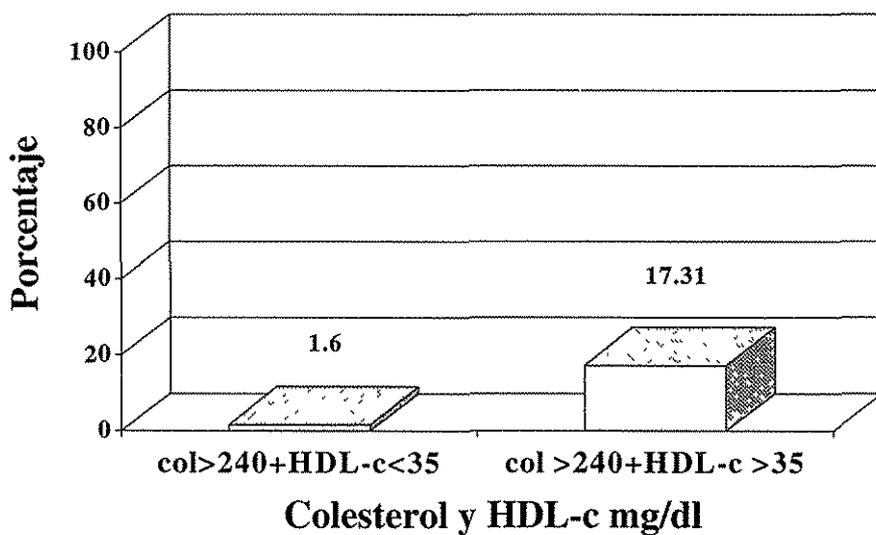
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Prevalencia de valores de Colesterol + Triglicéridos



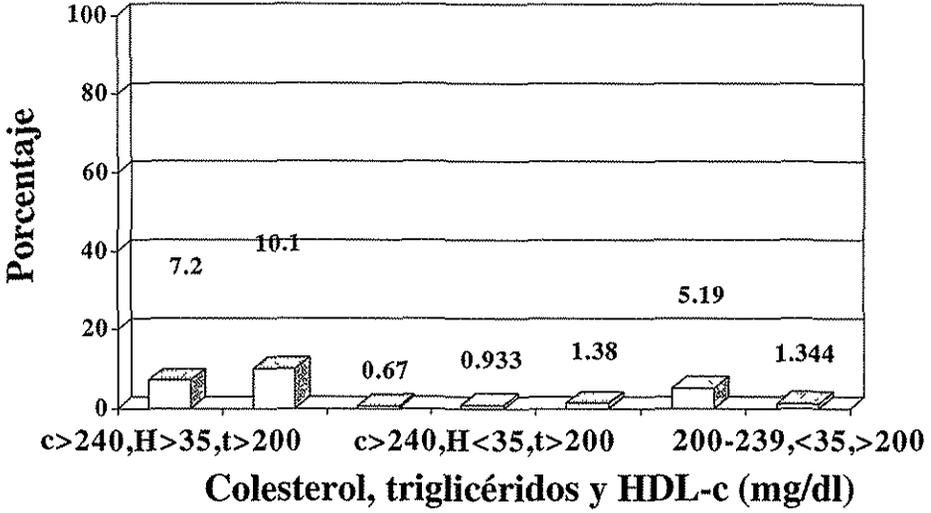
TESIS CON  
FOLIA DE ORIGEN

## Prevalencia de valores de Colesterol + HDL-c



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

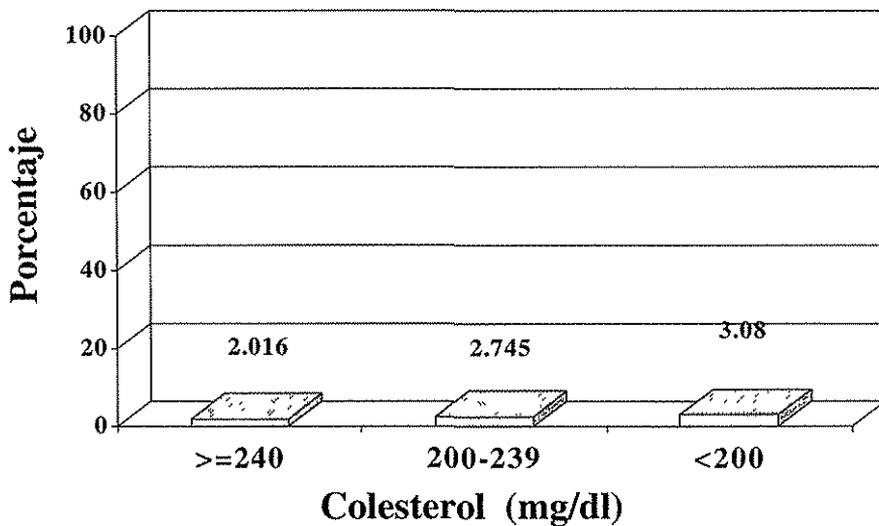
## Prevalencia de valores de Colesterol, triglicéridos + HDL-c



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

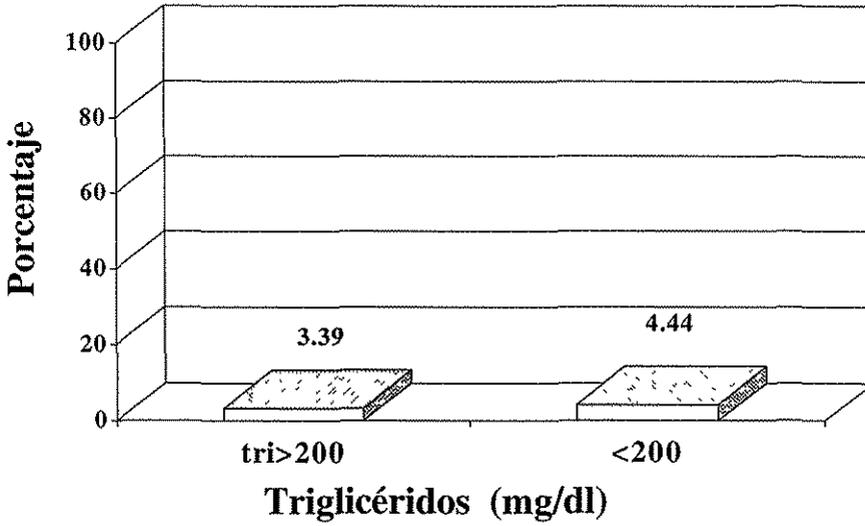
Asimismo, además de evaluar la prevalencia de las alteraciones sobre colesterol, triglicéridos y HDL, también evaluamos otros factores de riesgo asociados, como lo son: diabetes, hipertensión, obesidad, intolerancia a carbohidratos, tabaquismo. Fueron 108 (2.016), los sujetos diabéticos quienes presentaron colesterol >240, 182 (3.39%) tuvieron triglicéridos > 200 mg/dl y 56 pacientes (1.04%) con HDL < 35.

### Prevalencia Diabetes Mellitus y valores de Colesterol



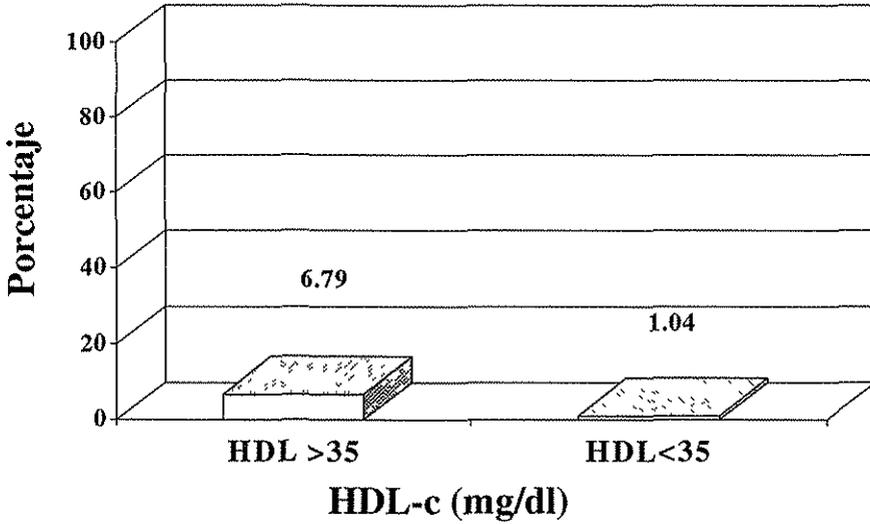
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Prevalencia Diabetes Mellitus y valores de Triglicéridos



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

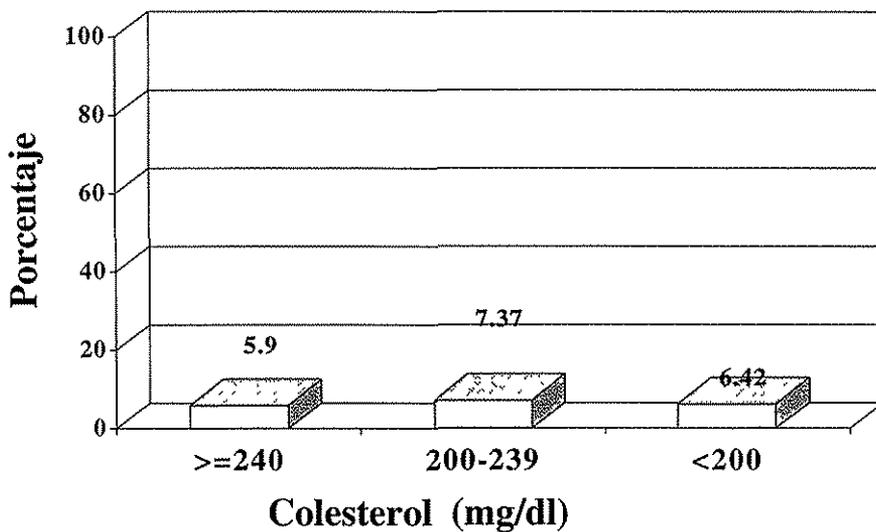
## Prevalencia de diabetes mellitus y valores de HDL-c



Los pacientes hipertensos con colesterol >240 fueron 318 (5.9%), triglicéridos > 200 mg/dl, 330 sujetos, (6.16%), y HDL < 35 mg/dl, 140 (2.61%).

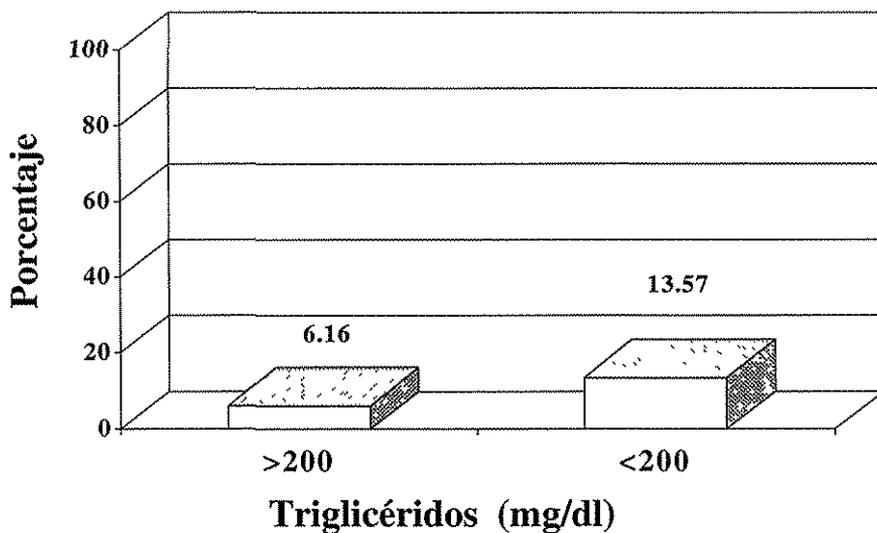
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Prevalencia de hipertensos y valores de Colesterol



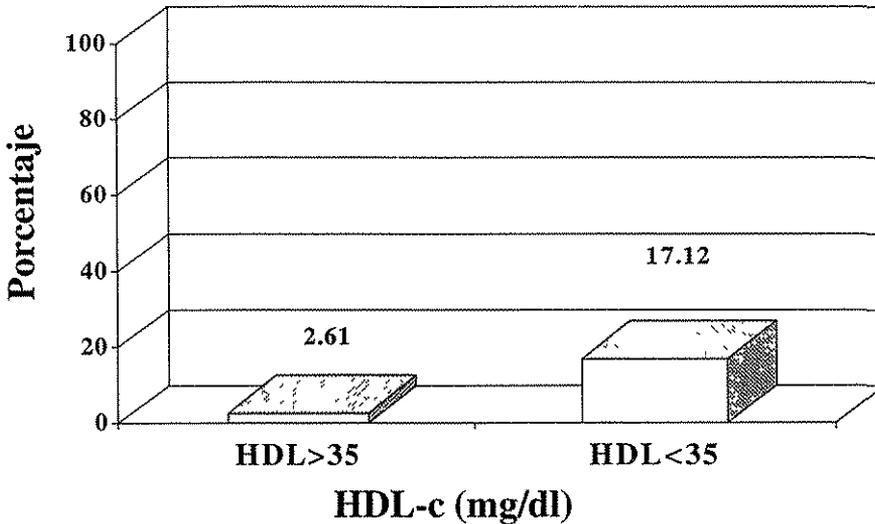
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Prevalencia de hipertensos y valores de Triglicéridos



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Prevalencia de hipertensos y valores de HDL-c

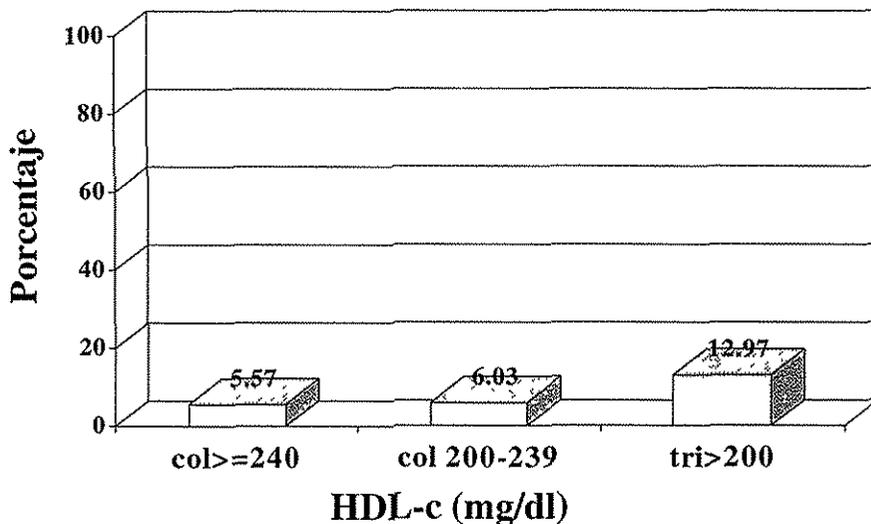


Con lo que respecta al tabaquismo, 364 (6.79%) mostraron colesterol >240, y a 485 (9.05%) se les detectó triglicéridos >200 mg/dl.

Los pacientes con obesidad y dislipidemia encontramos lo siguiente: Con un IMC mayor a 27 kg/m<sup>2</sup>, el colesterol >200 y menor de 240, encontramos 324 sujetos (6.03%), y con valores > 240 mg/dl, 490 pacientes (5.57%); además de la hipertriglicidemia que se diagnosticó en 696 personas (12.97%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

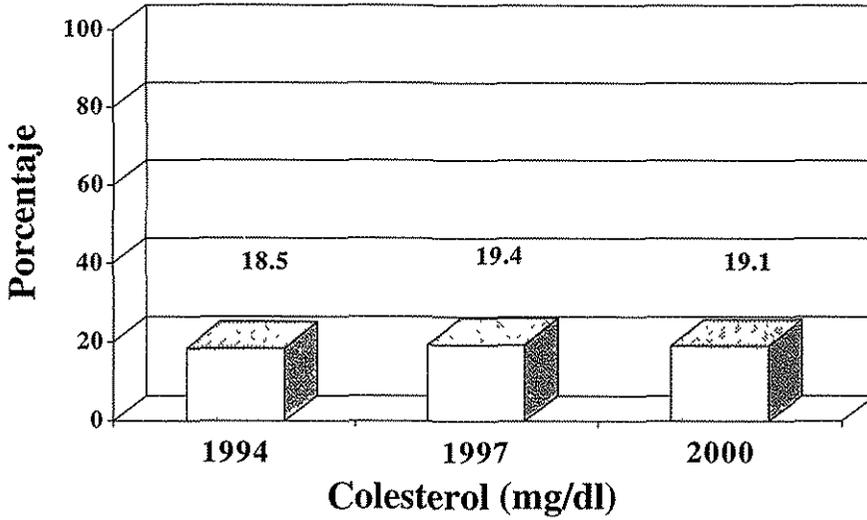
## Prevalencia de obesidad, e hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia



Para evaluar la incidencia acumulada de dislipidemia se revisaron 3 cortes del estudio PRIT: 1994, 1997 y 2000. Para obtener la incidencia se valoraron los trabajadores que repitieron el estudio durante estos cortes. En 1994 se estudiaron 2463 trabajadores (masculinos 843, femenino 1620), en 1997 a 1338 (M. 304, F: 1034) y en el 2000 a 1554 (M. 384, F: 1170). La incidencia acumulada de hipercolesterolemia ( $> 240$  mg/dl) en estos cortes fue de 18.5 (M: 16.3, F: 19.6), 19.4 (M: 26.3, F: 17.3) y 19.1 (M 19.5, F: 19.0) respectivamente. La hipertrigliceridemia ( $\geq 200$  mg/dl) fue de 23.4 (M: 25.9, F: 22.0), 22.5 (M: 30.2, F: 20.3) y 24.1 (M: 33.3, F: 21.1). Niveles de HDL ( $< 40$  mg/dl) se encontraron en el 14.9 (M:17.3, F:13.7), 17.0 (M: 20.3, F: 16.0) y 19.4 (M. 23.9, F: 17.9) en cada uno de los cortes

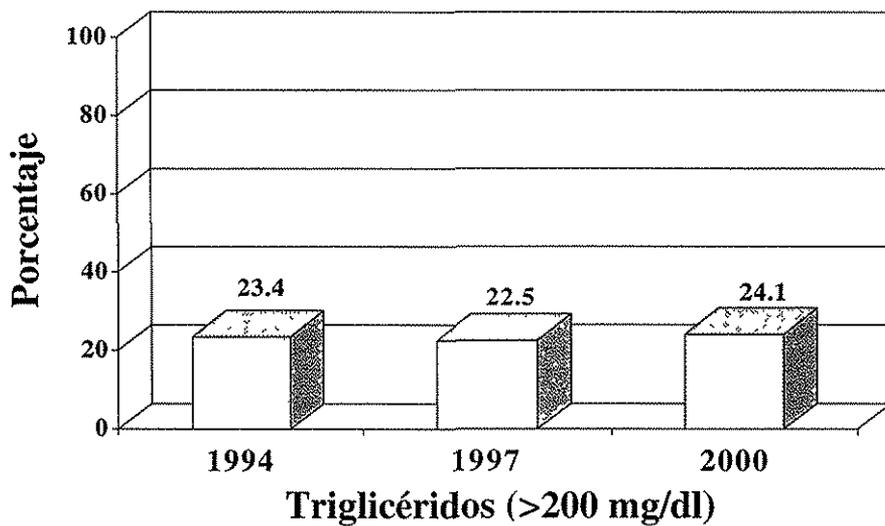
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Incidencia acumulada de hipercolesterolemia 1994-2000



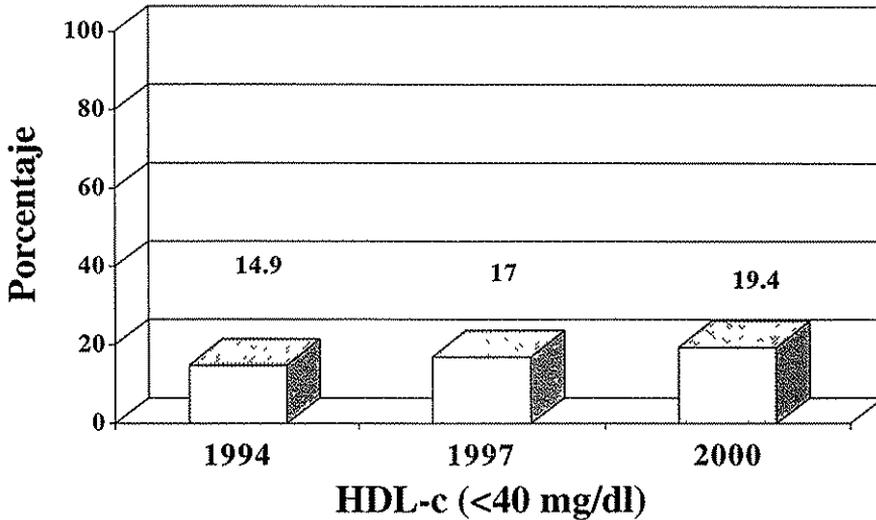
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Incidencia acumulada de hipertrigliceridemia 1994-2000



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Incidencia acumulada de hipoalfalipoproteinemia 1994-2000



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El número de pacientes que repitieron su estudio en alguno de los cortes fue de 2910. Para obtener la incidencia valoramos al grupo de sujetos que en su estudio basal tenían cifras normales de lípidos o pasaron de un grupo de menor riesgo a uno de mayor riesgo. 1369 (M: 296, F: 1073) presentaban colesterol basal por debajo de 200 mg/dl y 915 (M: 222, F: 693) entre 200 y 239. En triglicéridos, 2177 (M: 468, F: 1709) tenían cifras por debajo de 200 mg/dl y en HDL 2761 (M: 609, F: 2152) sus cifras se encontraron igual o por arriba de 35 mg/dl.

# INCIDENCIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA

Col basal <200	1369	M:296	F:1073
200- 239	915	M:222	F:693
Más 240	77.95	M:75	F:102.6

La incidencia de hipercolesterolemia de sujetos que pasaron de < 200 mg/dl a  $\geq$  200-239 mg/dl fue de 77.07 (M: 68.9, F: 79.3) casos nuevos x 1000 pacientes/año; de < 200 mg/dl a > 240 mg/dl de 27.9 (M: 12.3, F: 22.0) casos nuevos x 1000 pacientes/año y de 200-239 mg/dl a  $\geq$  240 mg/dl de 77.95 (M: 75.0, F: 102.6) casos nuevos x 1000 pacientes/año

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTADÍSTICA  
Epidemiología

# INCIDENCIA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA

Triglicéridos basales <200	2177	M:468	F:1709
200 ó más	62.8	M:89.2	F:55.4

2177 sujetos tenían triglicéridos basales normales y en su seguimiento se presentaron 62.8 (M: 89.2, F: 55.4) casos nuevos x 1000 pacientes/año incrementaron a  $\geq 200$  mg/dl.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# INCIDENCIA DE HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

HDL >35	2161	M:1121	F:1040
<35	31.9	M:46.9	F:27.6

Por último HDL basal  $\geq 35$  mg/dl se encontró en 2161 sujetos y en su seguimiento descendió por debajo de 35 mg/dl en 31.9 (M: 46.9, F: 27.6) casos nuevos x 1000 pacientes/año.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN:

En nuestro estudio observamos una alta incidencia de hipercolesterolemia hasta en más de la mitad de todos los participantes. Una tercera parte de ellos presentaron cifras entre 200 y 239 mg/dl, y cerca de la quinta parte de éstos cursaron con más de 240 mg/dl de colesterol. El task force canadiense recomienda un chequeo de las concentraciones de colesterol en hombres entre los 30 y 50 años, refiriéndose como “clínicamente prudente” el hacerlo extensivo a hombres jóvenes, mujeres y ancianos<sup>5</sup> Por lo que los doctores Reeder, Liu y Horlick<sup>10</sup> realizaron un estudio en donde estudiando la población entre 18 y 74 años de edad, partiendo de historia clínica completa, antropometría y exámenes de laboratorio entre los cuales se determinaron glucemia de ayuno, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL. Entre sus resultados mostraron un 44% de niveles elevados de colesterol, teniendo determinaciones similares a las de nuestra población. En relación con la hipoalfalipoproteinemia, en nuestro estudio observamos una incidencia de 8.85% y en el grupo canadiense de 10%. En estos resultados observamos una gran similitud entre ellos sin presentar diferencias significativas debido al distinto grupo étnico ni por el nivel socioeconómico diferente entre ambos países. Se observa que en ambos estudios estas alteraciones se asocian a otros factores como son el tabaquismo, obesidad, hipertensión, sedentarismo y diabetes, lo que nos hace observar que el problema es a nivel mundial y que nos trae como consecuencia un incremento en los factores de riesgo cardiovascular entre nuestros sujetos “sanos” (ya que se encontraban asintomático en su mayoría). Esto apoyado en lo que nos muestra el Dr. Criqui y colaboradores<sup>13</sup> de San Diego California, en un estudio efectuado

para valorar el riesgo de enfermedad arterial coronaria MRFIT (Estudio de Intervenciones de Múltiples Factores de Riesgo)<sup>15</sup>, en donde según un ajuste a la edad y rangos de muerte por enfermedad coronaria, con colesterol de 140 mg/dl es cerca de 3.5/1000 hombres, y con mediciones de colesterol de 200 mg/dl el riesgo se incrementa a 5/1000 hombres. Entre 200 a 240 mg/dl de la medición de dicho lípido, el riesgo se incrementa de forma lineal hasta 9/1000 hombres. Sin embargo, arriba de 240 mg/dl la curva se transforma de manera exponencial, ya que se duplica el riesgo 18/1000 hombres al encontrarse con valores de colesterol de 300 mg/dl. Estos datos se corroboran con estudios efectuados en 7 estados, encontrándose la relación exponencial con los niveles altos de colesterol total.

Los Doctores Aguilar- Salinas y colaboradores <sup>8,23</sup> presentan una incidencia muy similar a los valores encontrados en nuestro estudio, con relación a una población de mexicanos que viven en 417 ciudades urbanas, diseminadas a lo largo de todo el territorio mexicano, las cuales no difieren en relación con lo encontrado en nuestra población cautiva del hospital General, lo que nos habla de que no hay diferencia significativa entre los estilos de vida de la población citadina en general, sin importar la ocupación.

Los pacientes con hipertensión presentaron rangos similares en relación con la medición de colesterol y triglicéridos alrededor del 6% en ambas cuestiones. Kannel<sup>9</sup>, menciona que los pacientes con hipertensión arterial tienden a mostrar otros factores de riesgo aterogénicos como hipercolesterolemia, disminución de HDL, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa y obesidad, de forma frecuente, presentando sólo un 20-24% los pacientes que cursan únicamente con hipertensión, o un solo factor de riesgo agregado, y se observa más

frecuentemente 2 ó más factores de riesgo asociados con hipertensión hasta en un 50%. Los resultados sugieren una estricta interrelación con controles metabólicos sobre tensión arterial, glucosa y lípidos. Lo que pudimos observar en nuestro estudio es que, al incrementar las patologías asociadas al Síndrome dismetabólico, incrementamos la posibilidad de presentar enfermedad cardiovascular.

Es muy importante observar el aumento en la proporción de sujetos sanos al inicio del estudio y con el seguimiento, presentaron dislipidemia. Esto es alarmante, ya que en un alto porcentaje de personas con incremento en los factores de riesgo coronario, de manera exponencial, que no hemos logrado de cambiar, a pesar de la información masiva con la que actualmente se cuenta en el hospital para evitar estas complicaciones.

## CONCLUSIONES:

- 1) La prevalencia de dislipidemia (con puntos de corte aceptados en el III reporte del National Cholesterol Education Program) es alta en la población estudiada y se encuentra en crecimiento, particularmente en hipertrigliceridemia y en la disminución de la HDL que es una lipoproteína protectora.
- 2) La prevalencia de la dislipidemia es más significativa en el sexo masculino.
- 3) La incidencia en el aumento de colesterol y triglicéridos, así como en la disminución de HDL, demuestran el incremento de casos nuevos.
- 4) Se requieren programas, no solo de control, sino también preventivos que incidan favorablemente en la dislipidemia

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein B., Haffner S., Hsueh W., Insulin resistance: Implications for metabolic and cardiovascular diseases: Medscape: Sep 27, 2001, Pags 1-51.
2. Advances in Cholesterol Management: Putting the New NCEP Guidelines into practice Medscape. 2-12. Oct 2001 válido hasta Octubre 2002.
3. Denke M., Cholesterol lowering Diets, Arch Intern Med, 1995, 155:17-26.
4. Brown G., Xue-Qiao Zhao, Chait A et al., Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary disease. Vol.345. 1583-1592.
5. Yu J., Cunningham J., Rosenberg Sh., et al Cardiovascular disease Primary Care., Clinics in Office Practice, 2000: 27; 3, pag 1-42.
6. Valles V., Aguilar-Salinas, Gómez-Pérez et al; Apolipoprotein B and A-I distribution in Mexican Urban adults; results of a nationwide survey., Metabolism: Clinical and Experimental 51(5): 560-568, mayo 2002.
7. Berber A., Gomez-Santos R., Fanghanel G., et al, Anthropometric indexes in prediction of type 2 diabetes mellitus, hipertensión and dyslipidemia in a Mexican population. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 25(12): 1794-9, 2001.
8. Aguilar-Salinas, Valles O., Perez J., High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey., Journal of Lipid Research. 42(8): 1298-307, 2001.
9. Kannel W., Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. Am Heart J., 1999; 138:5205-5210.
10. Reeder B., Liu L., Horlick L., Selective screening for dyslipidemia in a Canadian Population Jclin Epidemiol 49; 2:217-222, 1996.
11. Bohinski R., Bioquímica, 2a edición 1987. Sitesa Assison Wesley Iberoamericana, pags. 274, 472, 549.
12. Halabe J, Lifshitz A., López-Bárcena J et al El Internista 1997. 1° edición 229-245.
13. Criqui M., Golomb B., Epidemiologic Aspects of lipid abnormalities. Am J Med 1998; 105 (1A) 485-575
14. Higgins M., Epidemiology and Prevention of Coronary Heart Disease in families, Am J Med, 2000; 108: 387-395.
15. Haffner S., Diabetes, hiperlipidemia, and Coronary artery disease, Am J Cardiol 1999; 83: 17F-21F.
16. Mogensen C., natural history of cardiovascular and Renal disease in patients with type 2 diabetes: Effect of therapeutic interventions and risk modification. Am J Cardiol 1998,82:4R-8R.
17. Durrington P., Sniderman Hiperlipidemia I y II, Health Press pags 4-113. 2000.
18. Hu F., Rimm E., Stampfer M., et al, Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men , Am J Clin Nutr 2000, 79:912-21

19. Higdon J., Liu J., Hua Du S., et al., Supplementation of postmenopausal women with fish oil rich in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is not associated with greater in vivo lipid peroxidation compared with oils rich in oleate and linoleate as assessed by plasma malondialdehyde and F2-isoprostanes., *Am J Clin Nutr* 2000.
20. Paolisso G., Manzella D., Rizzo R., et al, Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects., *Am J Clin Nutr* 2000, 72; 723-30.
21. Bioletto S., Golay A., Munger R., et al Acute hyperinsulinemia and very low density and low density lipoprotein subfractions in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2000., 71:443-449.
22. Burke J., Williams K., Villalpando C., et al, Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas, compared with that of Mexico City, Mexico. *Diabetes Care*, 24(9): 1573-8, 2001.
23. Aguilar-Salinas CA., Lerman-Garber I., Pérez J. Et al, Lipids, apoprotein B, and associated coronary risk factors in urban and rural older Mexican populations, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 50(3): 311-318, 2001 Marzo.
24. MacCluer JW, Stern MP., Almasy L., Genetics of atherosclerosis risk factors in Mexican Americans., *Nutrition Reviews*, 57(5Pt2):S59-65, 1999. May.
25. Luengas, Mejía, Cruz, et al, Dyslipidemia associated with food, *Gaceta Médica de México*, 133(4): 195-199, 1997. Jul-Ago.
26. Tunstall-Pedoe, Kuulasmaa K., Amouyel P., et al, Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project, *Circulation*. 1994;90 583-612.