

11213  
10



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

ANTICUERPOS ANTIMIELOPEROXIDASA Y SU RELACION CON  
LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

**T E S I S**

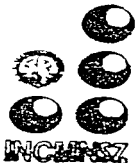
PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

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

**DAVID ERNESTO CHICAS NUÑEZ**

ASESOR DE TESIS: DR. CARLOS AGUILAR SALINAS



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1  
2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

*P.C. [Signature]*

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

*[Signature]*

Dr. Francisco J. Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

*[Signature]*

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Investigador y Sub-jefe del Departamento de Endocrinología, Jefe de la Clínica de Lípidos y del  
Laboratorio de Investigación en lípidos

Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán

Chicas David Casas 10  
Núñez  
02 de Octubre 2003  
[Signature]

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2

## DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo incondicional para llevar a cabo este postgrado.

A mi esposa por su paciencia en mis tiempos de trabajo.

A mi hijo David Ernesto, por ser mi motivo de inspiración para seguir superándome.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Carlos Aguilar Salinas por su tiempo y dedicación para asesorarme en esta tesis, su ayuda en el análisis estadístico de los datos y la revisión de este escrito.

Al Doctor Luis Felipe Flores, adscrito del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por su valiosa colaboración en la determinación de los anticuerpos antimieloperoxidasa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

4

INDICE	1
RESUMEN	2
MARCO TEORICO	3
MATERIALES Y METODOS	6
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15
ANEXOS	17

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

La mieloperoxidasa es una proteína hemática secretada por neutrófilos, monocitos y algunos macrófagos tisulares y su presencia ha sido relacionada con aterosclerosis en varios estudios recientes.

En el presente estudio se trató de determinar su presencia en un forma indirecta al medir anticuerpos contra la misma y así poder evaluar su utilización con un marcador de riesgo cardiovascular.

Se midió la presencia de dichos anticuerpos en 50 pacientes con hiperlipidemia familiar combinada, enfermedad caracterizada por una dislipidemia mixta de carácter genético que además confiere un aumento en el riesgo cardiovascular y en 41 sujetos sanos sin dislipidemia.

El análisis de los datos nos permite confirmar las características de los pacientes con FHFC que además de tener un perfil de lípidos desfavorable también tienen muchas características del síndrome metabólico lo que parece contribuir a su elevado riesgo cardiovascular en comparación con sujetos sanos.

La presencia de anticuerpos antimieloperoxidasa no fue detectable en ninguno de los casos ni de los controles, lo que nos permite concluir que los anticuerpos antimieloperoxidasa no son una buena herramienta en la evaluación del riesgo cardiovascular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## MARCO TEORICO:

### Antecedentes:

Varios estudios epidemiológicos han evaluado diferentes marcadores de inflamación, incluyendo la proteína C reactiva, varias citoquinas, moléculas de adhesión y el recuento de glóbulos blancos y su utilidad clínica para predecir riesgo en enfermedad cardiaca coronaria.

La relación entre el recuento de glóbulos blancos y el riesgo de enfermedad isquémica coronaria se ha estudiado desde 1954 por Cole y colaboradores y se demostró que es un fuerte predictor independiente de eventos cardiovasculares, demostrando una mayor relación con neutrófilos y monocitos que con linfocitos (1) y aunque se postulan varios mecanismos por medio de los cuales el recuento alto de leucocitos aumenta el riesgo cardiovascular, no se sabe exactamente cuales son dichos mecanismos. Establecer la relación causal del recuento de leucocitos con la enfermedad cardiaca coronaria es particularmente difícil ya que los leucocitos tienen un amplio rango de efectos biológicos algunos potencialmente protectores y otros dañinos. (2)

Otro factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica es el nivel elevado de lipoproteínas de baja densidad (LDL), hay evidencia que sugiere que la molécula de LDL debe de ser oxidada para desencadenar los eventos patológicos de la aterosclerosis (3).

La hipótesis que la oxidación de LDL participa en la patogénesis de la aterosclerosis esta respaldada por suficiente evidencia. Partículas similares a las lipoproteínas en que se ha demostrado daño oxidativo han sido aisladas de lesiones aórticas tanto humanas como animales, estas partículas promueven una acumulación de colesterol por los macrófagos (4). También se ha demostrado que la presencia de antioxidantes no relacionados químicamente retardan la formación de las lesiones en ratones hipercolesterolemicos (5), indicando que las lipoproteínas oxidadas juegan un rol causal en la aterosclerosis. La mieloperoxidasa, una enzima secretada por neutrófilos, monocitos y algunos macrófagos tisulares ha sido relacionada con el desarrollo de aterosclerosis y por lo tanto con enfermedad cardiaca coronaria. La síntesis de mieloperoxidasa ocurre durante la diferenciación

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

mieloide en la médula ósea y es completada en los gránulos antes de su entrada en el torrente sanguíneo (6). La mieloperoxidasa forma radicales libres y oxidantes con actividad antimicrobiana. Sin embargo, la mieloperoxidasa también promueve un daño oxidativo en los tejidos huésped en los sitios de inflamación, incluyendo las lesiones ateroscleróticas (7). Se han postulado varios mecanismos por los que la mieloperoxidasa lleva a aterosclerosis entre ellos: la oxidación de LDL, demostrado por la formación de 3-oxonitrosina un marcador específico de la oxidación de LDL por la mieloperoxidasa (8) convirtiendo a las LDL en una molécula más aterogénica, otro mecanismo es la formación de radicales tirosil provenientes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y L-tirosina lo que también promueve oxidación de LDL(9). Se ha demostrado en estudios previos por medio de la detección de anticuerpos policlonales de conejo a nivel de lesiones vasculares humanas que la mieloperoxidasa se expresa en dichas lesiones aumentando la posibilidad que la mieloperoxidasa oxide lipoproteínas en vivo (10) y últimamente se ha relacionado positivamente los niveles de mieloperoxidasa sanguínea y leucocitaria con la enfermedad coronaria aterosclerótica, postulándola como un potencial factor de riesgo independiente (11).

La determinación de niveles de mieloperoxidasa sanguínea y leucocitaria se realiza todavía por medio de métodos relativamente complejos. La medición de anticuerpos antimieloperoxidasa séricos han sido utilizados como una ayuda en el diagnóstico de ciertos tipos de vasculitis autoinmunes (12). Los anticuerpos antimieloperoxidasa están entre los ocho anticuerpos anticitoplásmicos de los neutrófilos (ANCA), estos se presentan en tres patrones principales de acuerdo a tinciones de inmunofluorescencia en etanol, los perinucleares (P-ANCA), los citoplásmicos (C-ANCA) y los anormales (X-ANCA). La mieloperoxidasa es el antígeno principal que forma el patrón de P-ANCA (13). Nosotros realizamos la medición de anticuerpos anti-mieloperoxidasa ya que se cree que la mieloperoxidasa se libera al torrente sanguíneo al romperse una placa aterosclerótica y que esto nos sirva como una forma indirecta de medir la presencia de mieloperoxidasa y determinar su relación con la hiperlipidemia familiar combinada y la enfermedad isquémica aterosclerótica así como con los niveles de colesterol

LDL, HDL y triglicéridos además de su potencial uso como una herramienta para establecer riesgo coronario.

**HIPOTESIS:** Los anticuerpos anti-mieloperoxidasa están elevados en pacientes con HLFC

#### **OBJETIVOS**

General:

-Determinar los títulos de anticuerpos antimieloperoxidasa en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica .

Específicos:

-Correlacionar la presencia de anticuerpos antimieloperoxidasa y los niveles de lípidos sanguíneos

-Correlacionar la presencia de anticuerpos anti-mieloperoxidasa y otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo.

## MATERIAL Y METODOS

### TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio, transversal, experimental, de casos y controles de pacientes de la consulta de dislipidemias con diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada y controles sin dislipidemia de la consulta de tiroides y donadores de sangre del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre agosto del 2002 a agosto de 2003.

### POBLACION EN ESTUDIO:

El estudio incluye 50 pacientes con hipertlipidemia familiar combinada, diagnosticada por la presencia de colesterol y triglicéridos plasmáticos por arriba de la percentila 90 y la presencia de por lo menos un familiar con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia. Todos los casos pertenecen a la consulta de dislipidemias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Además se estudio a 41 controles provenientes de la clinica de tiroides y donantes de sangre del banco de sangre de este instituto, sin antecedentes de dislipidemia y normolipidémicos al momento del estudio con niveles de colesterol <200 mg dl, triglicéridos <150 mg dl y HDL > 40 mg dl.

Un consentimiento informado por escrito se obtuvo de todos los participantes. El comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó el estudio.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusion:

Casos con HFC:

Casos, con diagnóstico establecido de hiperlipidemia familiar combinada y riesgo aumentado de enfermedad aterosclerotica .

Controles:

Sujetos normolipidémicos y sin enfermedad isquémica conocida.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de vasculitis u otra enfermedad reumatológica
- Participantes embarazadas.
- Desnutrición ( $\text{IMC} < 18 \text{ kg m}^2$ )
- Consumo de alcohol > 10 raciones a la semana en los 2 meses previos al estudio
- Diabetes Mellitus

PARAMETROS DE EVALUACION:

RECOLECCION DE DATOS:

Se realizó una entrevista estructurada en todos los sujetos. Se empleó un cuestionario, y se obtuvo información sobre la historia médica personal y familiar. Se evaluó el consumo de alcohol y tabaco y se indagó sobre cualquier tratamiento médico que estuviera recibiendo. Se midió la presión arterial, la talla, el peso, el diámetro de la cintura y se calculó el índice de masa corporal dividiendo el peso expresado en kilogramos entre la altura en metros elevados al cuadrado. Para la toma de la presión arterial, se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio; los sujetos permanecieron sentados y en reposo por cinco minutos antes de la medición. La medición del peso y la talla, se realizó sin zapatos y suéteres. El peso se determinó en una báscula, regularmente calibrada.

La determinación de lípidos, glucosa y hemoglobina glucosilada fueron realizados en el laboratorio del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán utilizando procedimientos estandarizados y disponibles comercialmente.

Las muestras de sangre se obtuvieron en todos los pacientes después de un ayuno de entre 9 y 12 horas. La glucosa fue determinada utilizando el método de glucosa oxidasa (SERA-PACK Plus Bayer, Franco), la hemoglobina glucosilada fue determinada por cromatografía de alta presión (VARIANT II, BIO-RAD, California), el colesterol total, triglicéridos y HDL fueron determinados por métodos enzimáticos (Synchron CX S, BECKMAN COULTER). El resto del suero fue congelado a  $-80^{\circ} \text{C}$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

hasta el momento de la determinación de los anticuerpos antimieloperoxidasa, los que fueron determinados por inmunoensayo enzimático (BINDAZIME Binding Site, Birmingham, England) en el laboratorio de inmunología del Departamento de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

#### DEFINICIONES

Sobrepeso fue definido como un IMC: 25-30 kg m<sup>2</sup>, obesidad se definió como un IMC > 30 kg m<sup>2</sup>. Los sujetos fueron diagnosticados como diabéticos si tenían un diagnóstico previo de diabetes o si tenían una glucosa en ayuno > 126 mg/dl sin historia previa de diabetes. Se definió hipertensión arterial como una presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg o si estaba tomando medicamentos antihipertensivos. Cardiopatía isquémica fue considerada como la historia de infarto del miocardio o historia de revascularización cardíaca.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se realizó empleando promedios o medianas y desviaciones estándar para las variables continuas. Las prevalencias se expresan en forma de porcentaje. Se utilizó ANOVA para comparar las diferencias entre los grupos. Las variables categóricas se compararon utilizando chi cuadrada. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 10.0 para Windows.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Las características clínicas y bioquímicas de los sujetos en estudio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los sujetos del estudio

	HLFC [ n = 50 (27H,23M) ]	CONTOLES [ n = 41 (17H,24M) ]	P
Edad (años)	49.5 ± 11.85	41.27 ± 12.54	≤0.002
CT (mg dl)	241.92 ± 40.08	173.02 ± 20.85	≤0.001
TG (mg dl)	290.9 ± 1.86*	89.76 ± 1.48*	≤0.001
HDL (mg dl)	43.0 ± 9.81	50.61 ± 10.82	≤0.001
LDL (mg dl)	144.57 ± 29.37	103.17 ± 18.53	≤0.001
Glucosa (mg dl)	106.62 ± 46.27	82.05 ± 14.28	≤0.002
HTA (%)	40%	12.2%	≤0.005
TAS (mmHg)	123.5 ± 13.02	121.46 ± 15.9	ns
TAD (mmHg)	79.5 ± 9.96	79.63 ± 7.53	ns
Tabaquismo (%)	32%	26.8%	ns
IMC (Kg m <sup>2</sup> )	28.0 ± 3.06	25.48 ± 3.75	≤0.001
Cintura (cm)	93.29 ± 9.61	85.56 ± 9.82	≤0.001

HLFC: hiperlipidemia familiar combinada; CT, colesterol total; TG, triglicéridos; HDL, colesterol de baja densidad; LDL, colesterol de baja densidad; HTA, hipertensión arterial; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; IMC, índice de masa corporal.

\* Para el análisis de los niveles de triglicéridos se realizó una transformación logarítmica por la dispersión en algunos valores y se reportan como su antilogaritmo

La edad fue ligeramente mayor entre los casos, hipertensión arterial se encontró en 40% de los casos y 12.2% de los controles, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa en las mediciones de tensión arterial sistólica o diastólica entre casos y controles. El consumo de tabaco fue similar entre ambos grupos. Los casos con HLFC tenían un IMC significativamente mayor que los controles y la circunferencia de la cintura era significativamente mayor (93.29 ± 9.61 en los casos contra 85.56 ± 9.82 en los controles con una  $p \leq 0.001$ )

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Variabes bioquímicas.

Como era de esperarse los niveles de colesterol total fueron mayores entre los casos (241.92+- 40.08 mg/dl) que en los controles (173.02+- 20.85 mg/dl,  $p<0.001$ ) también se demostró una elevación significativamente mayor de TG en los casos ( 301.66 +- 334.55 mg/dl) en comparación con los controles (96.27 +- 34.36 mg/dl,  $p<0.001$ ) y lo mismo se observó en las concentraciones de LDL. Los niveles de colesterol HDL fueron significativamente menores en los casos ( 41.27 +- 12.54 mg/dl) en comparación con los controles ( 49.5 +- 11.85 mg/dl,  $p<0.002$ ). Se encontró diabetes en 30% de los casos y en ningún control ya que este era un criterio de exclusión en los controles.

Las diferencias entre sexos de los pacientes con HLFC se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Diferencias entre sexos de las características clínicas y bioquímicas de los sujetos con HLFC

	HOMBRES CON HLFC (n = 27)	MUJERES CON HLFC (n = 23)	P
Edad (años)	45.7 +- 11.85	53.96 +- 11.15	< 0.013
CT (mg/dl)	244.96 +- 45.11	238.35 +- 33.89	ns
TG (mg/dl)	337.44 +- 1.81 *	244.45 +- 1.85 *	ns
HDL (mg/dl)	41.07 +- 9.80	45.26 +- 9.55	ns
LDL (mg/dl)	145.30 +- 27.94	144.0 +- 31.55	ns
Glucosa (mg/dl)	107.74 +- 41.96	105.30 +- 51.80	ns
HTA (%)	41%	39%	ns
TAS (mmHg)	126.11 +- 11.793	120.43 +- 13.97	ns
TAD (mmHg)	82.04 +- 9.83	76.52 +- 9.47	ns
Tabaquismo (%)	32%	26.8%	ns
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.71 +- 3.07	27.17 +- 2.89	ns
Cintura (cm)	97.88 +- 7.65	87.86 +- 8.95	< 0.001

HLFC: hiperlipidemia familiar combinada. CT, colesterol total; TG, triglicéridos; HDL, colesterol de baja densidad; LDL, colesterol de baja densidad; HTA, hipertensión arterial; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; IMC, índice de masa corporal  
\* Para el análisis de los niveles de triglicéridos se realizó una transformación logarítmica por la dispersión en algunos valores y se reportan como su antilogaritmo

La edad de los hombres con HLFC fue significativamente menor que el de las mujeres con el mismo diagnóstico. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL o glucosa, tampoco hubo diferencia entre la presencia de



hipertensión arterial o consumo de tabaco entre hombres y mujeres afectados con HLFC. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la circunferencia de la cintura que fue mayor entre los hombres, sin embargo la diferencias entre el IMC no alcanzó significancia estadística

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

La mieloperoxidasa es una proteína hemática, secretada por neutrófilos, monocitos y algunos macrófagos tisulares. La enzima es almacenada en los gránulos primarios de los neutrófilos y monocitos y no es liberada hasta que se da la activación y degranulación leucocitaria. La mieloperoxidasa forma radicales libres con actividad antimicrobiana sin embargo la MPO también promueve un daño oxidativo en el tejido huésped en sitios de inflamación incluyendo las placas ateroscleróticas.

Los anticuerpos antimieloperoxidasa son uno de los ocho anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). Los ANCA se dividen por su patrón de inmunofluorescencia en perinucleares (pANCA), citoplasmáticos (cANCA) o anormales (xANCA). La mieloperoxidasa es el principal antígeno que da origen a los pANCA.

En estudios previos se ha demostrado la presencia de mieloperoxidasa en las placas ateroscleróticas (7), así como su presencia también se ha asociado a un aumento en el riesgo de enfermedad arterial coronaria (11). En un artículo publicado recientemente ( 14 ) se demuestra que los niveles séricos de mieloperoxidasa son un determinante independiente del pronóstico clínico de pacientes con síndrome coronario agudo. Nosotros en este estudio tratamos de demostrar indirectamente la presencia de mieloperoxidasa por medio de la medición de anticuerpos contra la misma en 50 sujetos con diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada (HLFC), enfermedad descrita originalmente por Goldstein y Brown en 1973 (15), caracterizada por la presencia de una hiperlipidemia mixta y un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (16) y en 41 controles sanos sin dislipidemia ni diabetes.

Es de hacer notar que en ninguno de los sujetos, ni casos, ni controles se detectó la presencia de anticuerpos antimieloperoxidasa. Puede ser que los resultados de nuestro estudio se deban en parte a la cantidad de sujetos estudiados, sin embargo en un estudio de 286 sujetos con aterosclerosis prematura publicado recientemente por Van Haelst et al (17), se encontró la presencia de pANCA en 16 de ellos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

( 5.6%) de los cuales 3 sujetos (1% de la población total) fueron positivos para mieloperoxidasa, lo que sugiere que la presencia de ANCA entre los pacientes con aterosclerosis es baja y probablemente no mayor a la encontrada en población en general (0.1%) (18). Ellos concluyen que los ANCA no parecen tener una participación importante en la aterosclerosis prematura.

La mayoría de los estudios que correlacionan a la mieloperoxidasa con enfermedad cardiovascular han medido la presencia de la enzima y no anticuerpos contra la misma y lo han hecho directamente en neutrófilos que contienen hasta el 95 % de la MPO en sangre. Como se menciona anteriormente nuestra intención era tratar de determinar la presencia de anticuerpos contra la MPO como una forma indirecta de evaluar su expresión y correlacionarlo con otros factores de riesgo cardiovascular, sin embargo con los datos obtenidos se demuestra que esta no es una estrategia adecuada para evaluar el nivel de riesgo cardiovascular.

Lo que nuestro estudio confirma son datos ya conocidos de que los pacientes con HLFC tiene en una mayor proporción que los sujetos sanos síndrome metabólico, demostrado por los niveles de lípidos, diabetes, hipertensión arterial, IMC y circunferencia de la cintura. Además estos pacientes tienen con mayor frecuencia antecedentes de enfermedad cardiovascular.

## CONCLUSIONES

Los anticuerpos anti mieloperoxidasa no están aumentados en los pacientes con HLFC, por lo que su medición no parece ser una herramienta útil en la evaluación del riesgo cardiovascular de estos pacientes

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ernst E, Hammerschmidt D E, Bagge U, Matrai A, Dormandy J. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA*. 1987; 257 (17) 2318-2324
2. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA*. 1998;279(18) 1477-1481
3. Witztum J.L., and D. Steinberg. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991; 88:1785-1792.
4. Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld M, Parthasarthy S, Carew T, Butler S, Witztum J and Steinberg D. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest*. 1989; 84:1086-1095.
5. Kita T, Nagana Y, Yokode M, Ishi K, Kume N, Ooshima A, Yoshida H, Kawai C. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci*. 1987; 84: 5928-5931.
6. Malech HL, Nauseef WM. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment. *Semin Hematol*. 1997; 34: 279-290.
7. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28: 1717-1725.
8. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest*. 1997;99:2075-2081.
9. Savenkova M, Mueller D, Heinecke J. Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase is a physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low density lipoprotein. *J Biol Chem*. 1994; 269(32):20394-20400.
10. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994; 94: 437-444.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

11. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286(17):2136-2142.
12. Ramirez G, Khamashta M, Hughes G. The ANCA test: its clinical relevance. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999; 49: 741-742.
13. Noel LH. Antineutrophil cytoplasm antibodies: Diversity and clinical applications. *Advances in Nephrology*. 1993; 22: 237-267.
14. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher A, Eiserich J, Munzel T, Simoons M, Hamm C. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 108: 1440-45.
15. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WT, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973; 52:1544-68.
16. Austin M, McKnight B, Edward K et al. Cardiovascular Disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20 year prospective study. *Circulation*. 2000; 101: 2777-82.
17. van Haelst PL, Asselbergs FW, van Doormaal JJ, Veeger NJ, May JF, Holvoet P, Gans RO, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmatic antibodies in patients with premature atherosclerosis: prevalence and association with risk factors. *J Intern Med*. 2002; 251(1):29-34.
18. Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998; 53: 743-53.

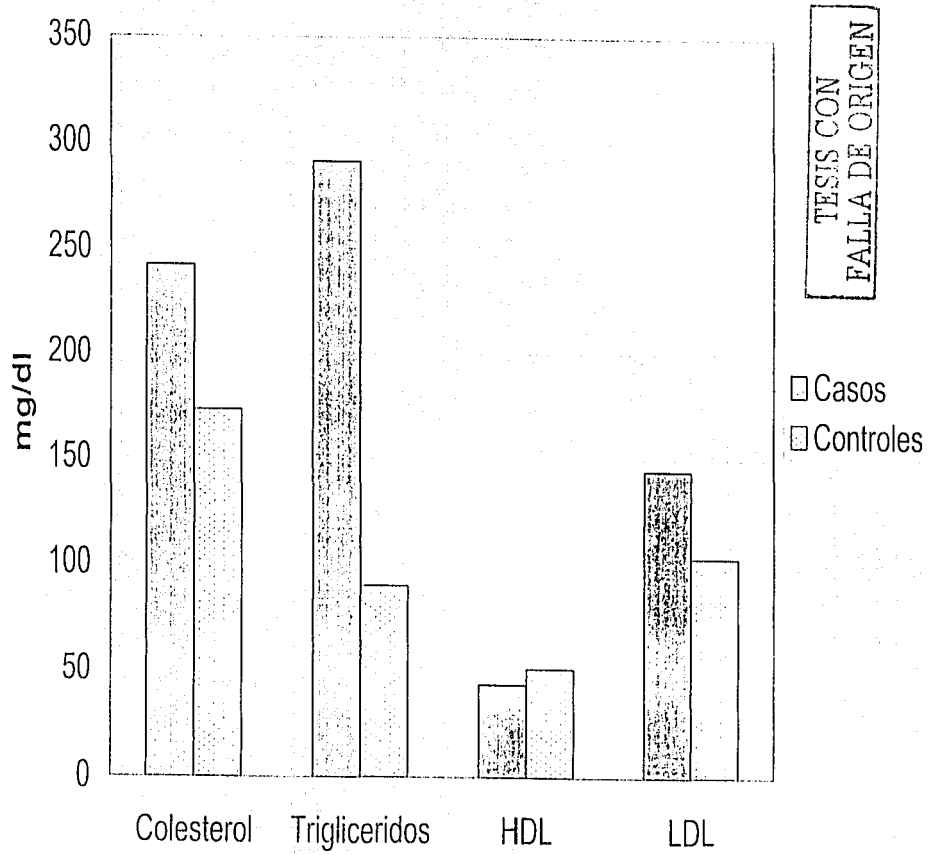
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Niveles de lipidos en pacientes con HLFC y controles

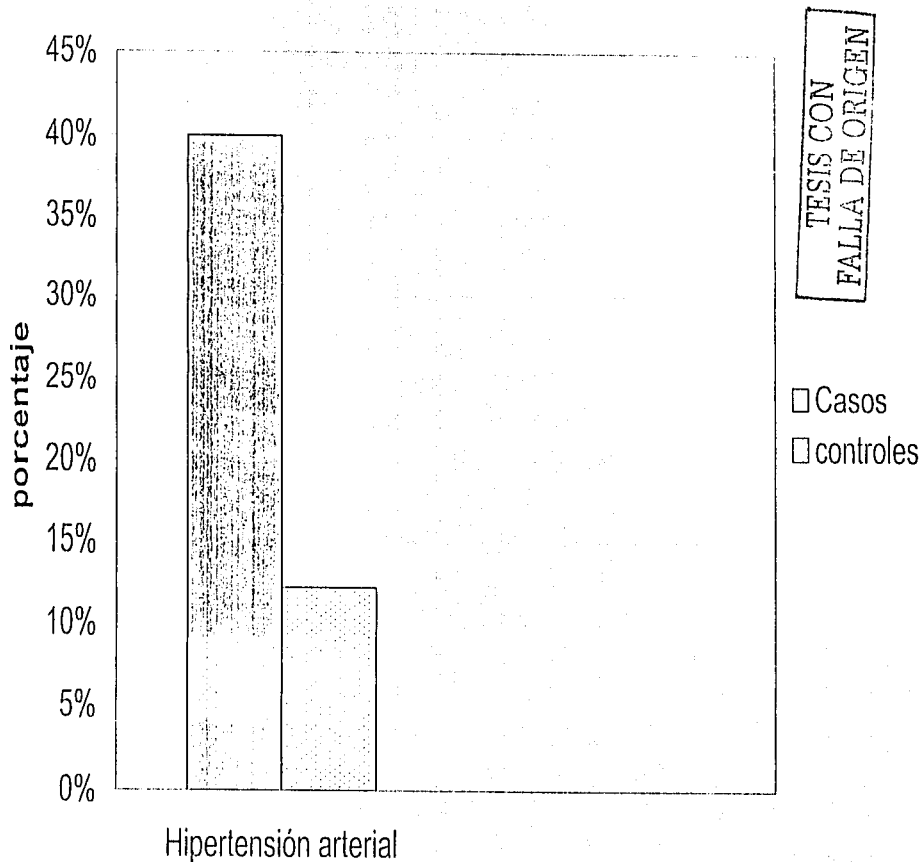
12



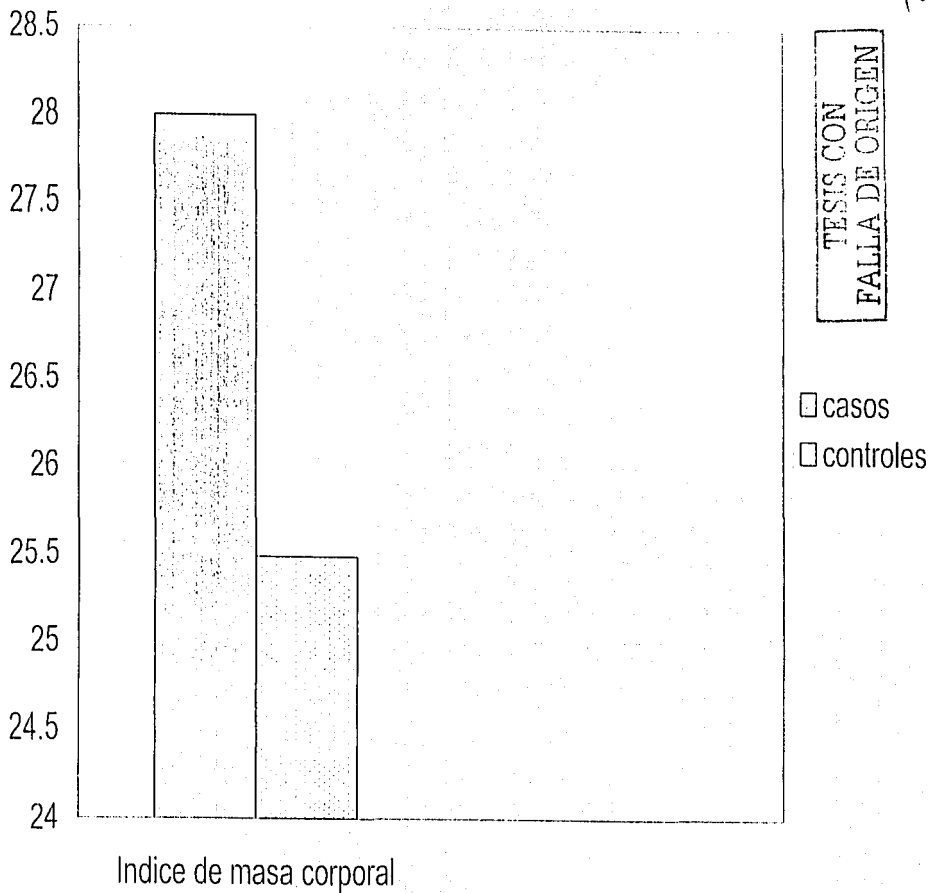


# Hipertensión arterial entre pacientes con HLFC y controles

101

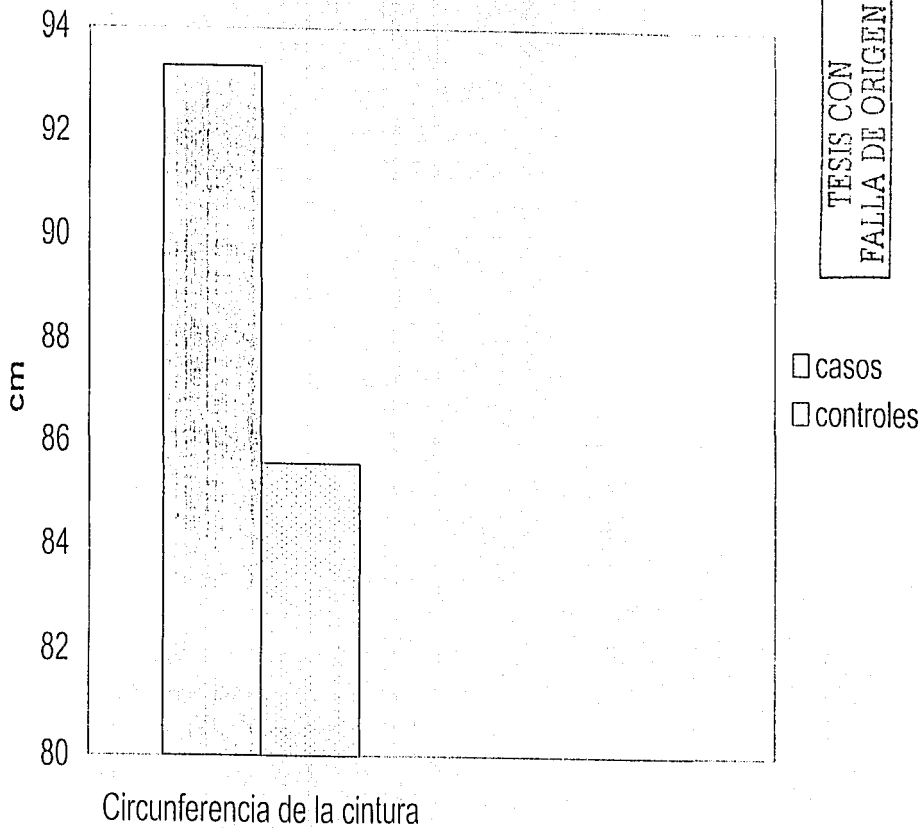


# IMC entre pacientes con HLFC y controles



# Circunferencia de la cintura en pacientes con HLFC y controles

21



# Diferencia en los niveles de lipidos entre mujeres y hombres con HLFC

22

