

El laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario

Palabras clave: Aterosclerosis, hipercoagulabilidad, hiperlipidemia, Lp-(a), LDL oxidado, homocisteína, infarto agudo de miocardio.

Key words: Atherosclerosis, hyperlipidemia, diagnostic techniques, cardiovascular coronary thrombosis, myocardial infarctation, homocysteine.

Recibido: 07/VIII/2000
Aceptado: 28/VIII/2000

Arturo M. Terrés-Speziale*

* Director Médico de Carpermor, Laboratorio de Referencia Internacional.

Correspondencia:

Arturo M. Terrés-Speziale
Alfonso Herrera 75, Col. San Rafael, 06470, México, D.F.
arturoterres@hotmail.com y
www.carpermor.com

202

Resumen

México se encuentra actualmente en un proceso de transición epidemiológica y demográfica con un incremento significativo en las enfermedades crónico-degenerativas, dentro de las que las enfermedades del corazón han presentado incrementos importantes como causa de morbilidad y mortalidad. En la etiología de la enfermedad coronaria destacan factores no modificables como son la herencia, el sexo, la raza y la edad, además de factores controlables como la personalidad, dieta, actividad física, tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión y lípidos sanguíneos. Existe una gran cantidad de información acerca del rol de las grasas, de sus proteínas transportadoras, y de sus receptores celulares, así como del efecto de los anticonceptivos sobre los factores de coagulación y el riesgo de trombosis, además del impacto de la contaminación, de los radicales libres y de la homocisteína en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, lo que las hace más susceptibles de participar en la formación de las placas ateromatosas. Todo esto en suma nos ha llevado a una reevaluación de los conocimientos sobre el riesgo aterogénico, trombótico y coronario. El objetivo de este trabajo es revisar la bioquímica y la fisiopatología de la aterogénesis, trombogénesis y fibrinólisis, así como la indicación y la interpretación de las pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico y el tratamiento preventivo más adecuados.

Summary

Mexico is involved on a demographic and epidemiological transition with significant growth of chronic and degenerative diseases. Atherosclerosis and cardiovascular diseases are prevalent with important elevations on morbidity and mortality statistics. Among the aetiology of coronary diseases non modifiable factors have been established including genetics, sex, race and age plus modifiable factors such as physical activity, smoking, obesity, diabetes, hypertension and blood lipids. There is a considerable amount of new information about lipids, lipoproteins, cellular receptors, contraceptive effects on coagulation and fibrinolysis and thrombosis plus new knowledge of pollution's impact on free radicals and homocysteine on lipoprotein oxidation which make them prone to form the atheromatose plaque. The main purpose of this article is to review the biochemistry and pathophysiology of atherogenesis thrombogenesis and fibrinolysis plus the indication and interpretation of laboratory tests in order to establish appropriate diagnosis & preventive strategy.

Introducción

Podemos asegurar que la patología clínica participa en forma creciente en la medicina al aportar estudios cada vez más confiables y oportunos.¹ El secreto de su aprovechamiento radica en la adecuada indicación, realización e interpretación de las pruebas de laboratorio en beneficio del ser humano sano y enfermo.²⁻⁶ En la medida en la que los aprendamos a utilizar correctamente tanto en la medicina preventiva como en la clínica, nos encontraremos ante la posibilidad de prevenir, curar y rehabilitar múltiples enfermedades.

En los inicios del tercer milenio, México se encuentra en un proceso de transición epidemiológica y demográfica en el que se ha registrado un incremento significativo en las enfermedades crónico-degenerativas, dentro de las que las enfermedades del corazón, y los accidentes cerebrovasculares, que son consecuencia de la aterosclerosis, han presentado elevaciones importantes ocupando los primeros lugares en los indicadores nacionales de morbilidad y mortalidad.⁷⁻¹⁷

El infarto agudo del miocardio es la primera causa de muerte en México donde, de acuerdo con los datos de la Dirección General de Estadística, las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar entre las diez primeras causas de mortalidad general. En vista de lo anterior, se han realizado innumerables estudios para identificar la causa del infarto. Actualmente se puede afirmar que se trata de un complejo multifactorial en el que variables no controlables interactúan con factores controlables de manera que favorezcan o interfieran en la aparición del infarto:

- No controlables: raza, herencia, sexo y edad.
- Controlables: personalidad, dieta, actividad física, tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión y lípidos sanguíneos.

* Nota: La presentación de las referencias bibliográficas se hace selectivamente agrupándolas según su enfoque temático y no necesariamente por orden de aparición en el texto.

Debemos reconocer que riesgo aterogénico no es sinónimo de riesgo coronario, ya que de acuerdo con Virchow, el daño de la pared vascular es tan sólo uno de los tres factores que inciden sobre la oclusión del vaso sanguíneo y consecutivamente en el infarto. Hay que recordar que la hipercoagulabilidad y los trastornos de la fibrinólisis además de la disminución de la velocidad del flujo y el vasoespasmo pueden conducir a trombosis, a embolia y finalmente al infarto aun en ausencia de aterosclerosis avanzada.

En la historia natural de la aterosclerosis existen tres etapas:

Fase preproliferativa: Se inicia en la infancia con la infiltración grasa de la pared vascular, es asintomática y se considera como una etapa de incubación.

Fase proliferativa: Ocurre en la adolescencia; en este periodo aparecen estrias grasas en la aorta, proliferan la capa íntima y la media, también es asintomática y potencialmente reversible^{29,67*} si se controlan los factores de riesgo. El fenómeno está indudablemente correlacionado con la presencia de macrófagos que fagocitan al colesterol de lipoproteínas de baja densidad LDL sobre todo, como veremos en detalle, cuando se encuentra oxidado.⁴⁹⁻⁵⁹

Fase ateromatosa: Afecta adultos y ancianos, existe hiperplasia de la íntima y de la media, se forman los ateromas y se calcifican, puede evolucionar hacia la necrosis vascular. Se manifiesta clínicamente en corazón, cerebro, riñón y extremidades.

Dentro de la etiología de la enfermedad coronaria destacan múltiples variables dentro de las que los niveles sanguíneos de los lípidos juegan un papel preponderante, considerándoseles como una variable controlable. Los lípidos son un subconjunto complejo constituido por lípidos totales, colesterol, triglicéridos, apo y lipoproteínas. Para definirlos bien basta un refrán: "El agua y el aceite no se mezclan"; este refrán nos ayuda a de-

finir a las moléculas orgánicas denominadas lípidos (lipos: grasa). El conocimiento del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas ha aumentado con rapidez durante los últimos años.¹⁸⁻⁴² Existe una gran cantidad de información acerca del rol de las grasas, de sus proteínas transportadoras, y de sus receptores celulares, el efecto de los anticonceptivos sobre los factores de coagulación y el riesgo de trombosis,⁴³⁻⁴⁸ así como el efecto de la contaminación, de los radicales libres y de la homocisteína en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad,⁴⁹⁻⁵⁹ lo que en suma nos ha llevado a una reevaluación de los conocimientos sobre el riesgo aterogénico, trombótico y coronario.

Bioquímica

Los lípidos por definición son casi insolubles en agua, y muy solubles en los solventes orgánicos tales como acetona, cloroformo, éter y benceno. Estos compuestos contienen escasos grupos iónicos polares. En virtud de que los lípidos son

insolubles en soluciones polares como el agua, el suero y el plasma es necesario que se conjuguen con las proteínas, que son altamente polares, para su transporte a través del medio interno, formándose así las lipoproteínas, las cuales se clasifican en cuatro grandes grupos de acuerdo con su composición química, peso molecular (ultracentrifuga) y carga eléctrica (electroforesis). Los cuadros I y II muestran estos datos.

El componente proteínico de las lipoproteínas humanas es diverso y se clasifica en tres grupos principales: A, B y C, como se muestra en el cuadro III.

Fisiopatología

La grasa es transportada por dos vías, la exógena que transporta colesterol y triglicéridos absorbidos a través del intestino, y la endógena, que transporta lípidos al tejido adiposo, hígado y otros órganos.

En la vía exógena los quilomicrones absorbidos pasan por los linfáticos al conducto torácico y de ahí a la sangre venosa. La apo-B, un componente

204

Cuadro I. Clasificación de las lipoproteínas según densidad y desplazamiento electroforético.

Nombre	Ultracentrifuga	Electroforesis
Lipoproteína de alta densidad	LAD = HDL	ALFA
Lipoproteína de baja densidad	LBD = LDL	BETA
Lipoproteína de muy baja densidad	LMBD = VLDL	PRE-BETA
Quilomicrones	QM	ORIGEN

Cuadro II. Composición y características de las lipoproteínas.

Ultracentrifuga	HDL	LDL	VLDL	QM
Electroforesis	ALFA	BETA	P. BETA	ORIGEN
Componente principal	Proteína	Colesterol	Triglicéridos	
Proteínas	47	21	7	2%
Colesterol	18	47	20	7%
Triglicéridos	7	9	55	85%
Fosfolípidos	28	23	18	6%
Riesgo aterogénico	Protege	4+	3+	1+
Apoproteínas	A-1, A-2	B	C-1, C-2, C-3	

Cuadro III. Apolipoproteínas humanas.

APO	Lipoproteína	Características
A-1	HDL	Activador de LCAT; protector vs IAM
A-2	HDL	No es protector
B-100	QM, VLDL, LDL	
C-1	QM, VLDL, HDL	
C-2	QM, VLDL, HDL	Activa lipasa extra hepática
C-3	VLDL, HDL	

LCAT = Lecitin-colesterol-acil-transferasa
IAM = Infarto agudo del miocardio.

esencial, es sintetizada por las células intestinales, dispara la acción de la lipasa que convierte los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos libres. Los quilomicrones disminuyen en tamaño y son removidos de la circulación por los hepatocitos.

En la vía endógena, el hígado y el intestino sintetizan y secretan partículas de VLDL, las cuales contienen apo B y C, descargando triglicéridos en el tejido adiposo. En el proceso son reducidos, pierden apo-C y se convierten en partículas LDL.

Las partículas LDL aportan colesterol para la síntesis de membranas celulares y hormonas esteroideas, además algo del colesterol es reincorporado después de su esterificación a partículas HDL. Éstas, a diferencia de quilomicrones y VLDL, son secretadas en su forma inicial que se sintetiza en hígado e intestino delgado para formar HDL que ayuda a transportar colesterol entre las células y los líquidos corporales.

La apo A-1, que es el mayor componente de las HDL, tiene un papel importante en la activación de la lecitin colesterol acil transferasa, la enzima que forma los ésteres de colesterol; éstos son llevados al hígado donde es removido el colesterol que es secretado en el intestino como sales biliares, las cuales son reabsorbidas y recicladas.

Hiperlipidemias

Llamamos hiperlipidemia al trastorno resultante de las anomalías en la síntesis, transporte, captura celular o degradación de las lipoproteínas del plas-

ma: las hiperlipoproteinemias, que es un sinónimo más adecuado. Se clasifican clínicamente de la siguiente manera.

Hiperlipidemias primarias:

- Monogénicas
 - Deficiencia familiar de lipasa lipoproteínica
 - Deficiencia familiar de apoproteína C 2
 - Disbetalipoproteinemia familiar
 - Hipercolesterolemia familiar
 - Hipertrigliceridemia familiar

Hiperlipidemia autosómica recesiva

- Abetalipoproteinemia
- Enfermedad de Tangier
- Deficiencia de LCAT
- Xantomatosis cerebrotendinosa
- Sitosterolemia

- Hiperlipidemia poligénica
- Hipercolesterolemia poligénica
- Hipertrigliceridemia poligénica
- Hiperalfalipoproteinemia familiar

La hipercolesterolemia poligénica, que es la consecuencia de la nutrición inadecuada y el estilo de vida sedentario, es con mucho la forma más frecuente de todas.

Hiperlipidemias secundarias:

- Endocrinas:
 - Diabetes mellitus
 - Hipotiroidismo
 - Acromegalia
- Fármacos:
 - Alcoholismo
 - Corticoides
- Renales:
 - Uremia
 - Síndrome nefrótico
- Hepática:
 - Cirrosis biliar primaria
- Inmunes:
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Gammapatías monoclonales

La hipercolesterolemia secundaria a padecimientos específicos es menos frecuente que la familiar

Cuadro IV. Hipercolesterolemia familiar.

Tipo	Frecuencia	Defecto	Fenotipo	Riesgo
Poligénica	5.0 %	Inespecífico	II A, II B	2 +
Monogénica: Autosómico dominante	0.2 %	Receptor LDL	II A	4 +

Nota: Es muy probable que en los próximos cinco años, los problemas monogénicos puedan ser corregidos con terapias genómicas a través de vectores.

poligénica; sin embargo, es mucho más frecuente que la forma familiar monogénica, la cual se expresa en forma autosómica dominante y aún en forma heterocigota en menos de 1 por 500, mientras que la forma homocigota, que es sumamente grave, se encuentra en 1 por 1 000 000 (cuadro IV).

Las alteraciones de las lipoproteínas se basan en el componente que se encuentra alterado, de acuerdo con la clasificación de Frederickson (cuadro V).

En el cuadro VI se muestran las características de las hiperlipoproteinemias.

206

Hiperlipidemia y riesgo aterogénico

Una de las áreas que quizá ha despertado mayor interés entre los investigadores es la relación que existe entre la lipemia, el riesgo aterogénico y la posibilidad cada vez más clara de que se trate de un fenómeno reversible.^{29,67} Así mismo, sabemos que Lp-a causa un estado de procoagulación al

Cuadro V. Clasificación de las lipoproteínas, según Frederickson¹⁸

	Electroforesis	Química
I	QM	TGL
IIA	BETA (LDL)	COL
IIIB	BETA + PREBETA (LDL + VLDL)	COL + TGL
III	PREBETA ANCHA (VLDL + LDL)	TGL + COL
IV	PREBETA (VLDL)	TGL
V	PREBETA + QM (VLDL + QM)	TGL + COL

QM=Quilomicrones TGL=Triglicéridos COL=Colesterol

competir con el plasminógeno, lo que genera una inhibición de la plasmina y alargamiento de la trombolisis, por lo que propicia lo que se ha considerado como la formación de coágulos "más duros". Lp-a, al igual que LDL, es considerado como un factor de riesgo aterogénico directo; es decir, mientras más altos sean sus niveles, mayor será el riesgo de infarto. Desafortunadamente las concentraciones de Lp-a están genéticamente determinadas y no son modificables por la dieta. No obstante, existe evidencia epidemiológica y experimental de que las dietas ricas en grasas aumentan la frecuencia de aterosclerosis; sin embargo, no toda elevación de lípidos en sangre es peligrosa. Hoy día es bien conocido que el incremento de las lipoproteínas de alta densidad HDL y del colesterol transportado por las mismas resultan ser protectoras, ya que guardan una relación inversa con el riesgo de infarto; es decir, mientras más elevados se encuentren los componentes de alta densidad menor será el riesgo de aterosclerosis.

Sin embargo, existen casos en los que se puede encontrar elevadas las lipoproteínas de alta densidad sin que se observe este efecto protector (hepatopatías y alcoholismo). Esto se debe a que la elevación resulta por incremento de la Apo A-2 que no activa a la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT). Este dato deberá ser recordado por el médico, ya que ha llevado a la creencia errónea de que el etanol ayuda en la prevención del infarto agudo de miocardio cuando en realidad ocurre lo contrario, ya que aumenta la frecuencia de hiperlipoproteinemia tipo IV (hipertriglicéridemia) que se asocia a un alto riesgo aterogénico en más de 50% de los casos.

La hiperlipidemia puede condicionar un estado de procoagulación por alteraciones en el fibrinógeno, acortamiento del tiempo de protrombina, inhibición de la plasmina y alargamiento de la fibrinólisis, entre otros cambios aún en estudio, esto en conjunto propicia lo que es considerado como la formación de coágulos "más duros".⁴³⁻⁴⁸ En los casos en los que

Cuadro VI. Características de las hiperlipoproteinemias

Hiperlipoproteína	Fenotipo (electroforético)	Colesterol	Triglicéridos	Xantomas	Frecuencia	Riesgo de aterosclerosis
Deficiencia familiar de lipasa de lipoproteína	I	N	↑	Eruptivos	Muy rara	0
Hipercolesterolemia	Ila	↑	N	Tendones Tuberosos	0.1%	++++
Familiar	Ilb	↑	↑	Xantelasma	0.5%	
Hipercolesterolemia poligénica	II	↑	↑	Tuberosos	5%	++
Disbetalipoproteinemia	III	↑	↑	Palmares Plantares Tuberosos Tendones	Rara	++++
Hiperlipoproteinemia combinada familiar	Ila Ilb IV (Rara vez V)	↑60%	↑60%	Cualquier tipo	1.2%	+++
Hipertrigliceridemia familiar	IV V	N	↑	Eruptivos	1%	+

predominan los fenómenos tromboticos, más que evaluar la aterogénesis es preferible buscar información en Lp-a, además de las pruebas de coagulación y fibrinólisis, por ejemplo antitrombina III (particularmente en mujeres que utilizan anti-conceptivos), anticoagulante lúpico en pacientes con síndrome antifosfolípidos, proteína C, proteína S, plasminógeno y proteínas plasmáticas consideradas como reactantes de fase aguda, sin olvidar los fenómenos de agregación plaquetaria, los cuales a últimas fechas han despertado un considerable interés, sobre todo en lo relacionado a ciclooxigenasa, tromboxanos, leucotrienos, prostaciclina y prostaglandinas, las cuales son de gran importancia en la prevención de infarto agudo de miocardio con ácido acetilsalicílico (AAS). En ausencia de aterosclerosis y de alteraciones de la coagulación pueden existir problemas de vasoespasmo, los cuales se pueden evaluar por medio de las pruebas de esfuerzo que se realizan en los gabinetes de electrocardiograma e imagenología.

Como ya se mencionó, existen múltiples factores involucrados en la génesis del infarto agudo de miocardio, por lo que el resultado del "perfil de riesgo aterogénico" debe ser entendido e interpretado con una perspectiva adecuada, ya que al sobreestimarlos se estaría cometiendo el error de olvidar a los otros factores que pueden ser tan o más importantes que la hiperlipidemia.

Es un hecho indudable que existe relación entre los diversos factores:

- Edad. Sabemos que el envejecimiento se asocia a un incremento de los lípidos sanguíneos, de manera que se han establecido límites de referencia variables de acuerdo con la edad. Hoy se reconoce que la hiperlipidemia del joven tiene más importancia clínica que la del anciano.
- Sexo. Fisiológicamente las mujeres jóvenes tienen colesterol total más bajo aunado a lipoproteínas de alta densidad más elevadas que los hombres de la misma edad, lo que repercute en una menor incidencia de infarto agudo de mio-

cardio durante las etapas premenopáusicas; sin embargo, durante la posmenopausia esta relación se invierte, como veremos a continuación.

- Herencia. El factor racial y el hereditario actualmente se han puesto en tela de juicio, ya que tal vez existen factores nutricionales que los afectan en forma importante. Se sabe, por ejemplo, que los sujetos de origen oriental aumentan su riesgo aterogénico al incorporarse a la cultura occidental estadounidense.
- Obesidad. Traduce un almacenamiento de lípidos en el organismo, por lo general (aunque no siempre) se asocia a un fenotipo III (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) que tiene un riesgo aterogénico elevado en casi 100% de los casos.
- Actividad física. Ha sido invocada como benéfica cuando se realiza en forma adecuada. De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro laboratorio, el grupo de personas activas tiene un menor riesgo aterogénico que los grupos sedentarios; sin embargo, hay que destacar que estos individuos no están inmunes al infarto agudo de miocardio, ya que en ellos se puede encontrar hipertrigliceridemia en cerca de 15% de los casos y que uno de cada 5 sujetos tiene un riesgo elevado. Es posible que la hipertrigliceridemia de las personas activas se deba al abuso que realizan con frecuencia de los carbohidratos en su dieta. Resulta indispensable valorar el riesgo aterogénico en todo sujeto que inicie un programa de acondicionamiento físico.
- Nutrición. Este factor cobra cada día más interés e importancia tanto en la prevención como en el tratamiento.⁶⁰⁻⁷⁰

Diagnóstico

El incremento en los costos de la atención médica obliga a valorar el costo/beneficio de los estudios que se realizan a los pacientes;³³⁻⁴² además, no siempre se cuenta con toda la metodología indispensable para el estudio minucioso de los mismos, por lo que se debe tratar de obtener el máximo de información

posible con lo que se dispone. Como punto de partida debemos reconocer que no es indispensable realizar el "perfil de riesgo aterogénico" completo a todos los pacientes, ya que su costo es elevado. Asimismo, no se debe hacer una determinación aislada del "HDL-colesterol", ya que resulta insuficiente para clasificar a un individuo del mismo modo que una determinación aislada de hemoglobina no puede clasificar un síndrome anémico en forma completa. Como parte de los perfiles de medicina preventiva en adultos conviene sistematizar la búsqueda de trastornos en los lípidos de la siguiente manera:

¿Cuándo?

- En caso de antecedentes o de predisposición familiar.
- En caso de tabaquismo, hipertensión u otro factor de riesgo.
- En caso de enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus, hiperuricemia, nefro o hepatopatías, entre otras.

¿Cómo?

Por medio de un procedimiento racional escalonado: el primer paso es la determinación de colesterol total y triglicéridos sanguíneos con doce horas de ayuno previo. En el cuadro VII se considera como normal sin importar la edad los siguientes límites de referencia: colesterol total: menos de 200 mg/dL; triglicéridos: menos de 200 mg/dL. Mediante la combinación de las determinaciones de colesterol total y triglicéridos es posible asignar al paciente a un área determinada de la "tabla de los nueve campos" a partir de la que se tomarán las decisiones consecutivas (cuadro VII).

Interpretación:

- Campo 1: Este grupo no requiere mayor estudio ni tratamiento. Es de bajo riesgo (colesterol y triglicéridos de menos de 200 mg/dL).

Cuadro VII. Tabla de los 9 campos para evaluación de la hiperlipidemia.

Colesterol mg/dL	Tabla de 9 campos		
> 300	7	8	9
200-300	4	5	6
< 200	1	2	3
Riesgo aterogénico	< 200	200-400	> 400
	Triglicéridos mg/dL		

Riesgo bajo = Campo 1
 Riesgo intermedio = Campos 2, 4 y 5
 Riesgo elevado = Campos 3, 6, 7, 8 y 9

- Campos 2, 4 y 5: Estos individuos son en los que el “perfil de riesgo aterogénico” está bien indicado; requieren de estudios adicionales.
- Campos 3, 6, 7, 8 y 9: El 100% son de alto riesgo. Estos pacientes más que requerir estudios adicionales, requieren tratamiento urgente.

Perfil de riesgo aterogénico

Este estudio deberá incluir:

Colesterol y triglicéridos
 Colesterol de alta densidad HDL
 Colesterol de baja densidad LDL
 Cálculo de índices de riesgo aterogénico
 Interpretación global de los resultados
 Conclusiones

Como se mencionó, el colesterol de alta densidad HDL-C guarda una relación inversa con la incidencia del infarto agudo de miocardio, o sea que a más colesterol de alta densidad menor será el riesgo²²⁻²⁵ (cuadro VIII).

Sobre la base de esto último se ha establecido una serie de índices que se basan en la relación que guardan los diferentes lípidos entre sí, expresados todos ellos en mg/dL.

Sobre la base de nuestra experiencia en más de 2 000 sujetos ambulatorios de la ciudad de México, en los que estudiamos los resultados del perfil de lípidos a lo largo de los diversos decenios de la vida,³⁷⁻⁴² llegamos a las siguientes conclusiones:

Cuadro VIII. Relación de HDL-C con la frecuencia de infarto agudo de miocardio.

< 36 mg/dL	6.8 %
37-43	5.0 %
44-52	4.2 %
> 53	2.8 %

- El perfil de riesgo aterogénico es más solicitado en mujeres que en hombres con una relación promedio de 1.4:1.0 predominando sobre todo en mujeres de más de 40 años.
- Encontramos hipercolesterolemia > 200 mg/dL en 65% de los hombres y 67% de las mujeres, e hipertrigliceridemia > 200 mg/dL en 45% de los hombres y 35% de las mujeres.
- En las mujeres existe una correlación importante de los lípidos con la edad ($R = 0.673$), mientras que en el sexo masculino en conjunto se comportan como variables independientes ($R = 0.133$).
- Es indudable el valor de las determinaciones de colesterol de alta densidad y de la aplicación de los índices de riesgo aterogénico y no conformarse con la simple determinación de colesterol total y triglicéridos.
- Encontrar colesterol, triglicéridos y fenotipo normal no garantiza un riesgo aterogénico bajo, ya que al aplicar los índices descritos antes se puede detectar que 16% de los sujetos supuestamente normales pueden cursar con un riesgo elevado.
- Es preocupante mencionar que en ambos sexos, sólo 1 de cada 4 pacientes presenta riesgo aterogénico bajo.

Cuadro IX. Límites de referencia para la evaluación del riesgo aterogénico (mg/dL).

Variable	Riesgo bajo	Riesgo alto
Triglicéridos	< 150	> 200
Colesterol total mg/dL	< 200	> 240
Colesterol LDL mg/dL	< 130	> 160
Colesterol HDL mg/dL	> 45	< 35
Índice LDL/HDL	< 3	> 4
Índice Col/HDL	< 4	> 7

- La hipertrigliceridemia (con o sin fenotipo IV), se encuentra relacionada con alto riesgo aterogénico en 58% de los casos cuando se aplican los índices de riesgo.
- En la actualidad sabemos que el riesgo de las mujeres jóvenes es menor que el de su contraparte masculino, aun cuando se encuentren tomando anticonceptivos y no realicen una actividad física regular; esto se debe a factores de índole hormonal. El riesgo aterogénico de las mujeres alcanza al de los hombres al entrar en la menopausia. Hay que destacar que el riesgo tromboembólico de estas mujeres puede estar asociado a disminución de antitrombina III, que es un factor diferente al de la lipemia, ya que las mujeres jóvenes tienen niveles de lípidos más bajos con incremento en las lipoproteínas HDL.
- Por otra parte, las personas que se ejercitan con regularidad, independientemente de su sexo, tienen un riesgo más bajo que el de los individuos sedentarios. Sabemos que el ejercicio reduce las cifras de lípidos totales e incrementa los de alta densidad-HDL. Sin embargo, hay que destacar que hasta 20% de los sujetos que se ejercitan con frecuencia pueden tener un riesgo elevado, por lo que es importante que se determinen los niveles de lípidos sanguíneos periódicamente.

Partiendo del conocimiento de que el hombre mexicano es menos longevo que su contraparte femenina, destaca la presencia de hiperlipidemia más frecuente e intensa que en el sexo femenino donde la hipercolesterolemia se presenta en forma más tardía con un menor valor predictivo de morbilidad y mortalidad. Las causas de estos fenómenos son muy probablemente multifactoriales, incluyendo variables que son genéticamente determinadas, además de los factores adquiridos dentro de los que la dieta, el estrés y la actividad física juegan un papel destacado.

Resulta evidente que la evaluación del riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio constituye un reto complejo por la diversidad de factores

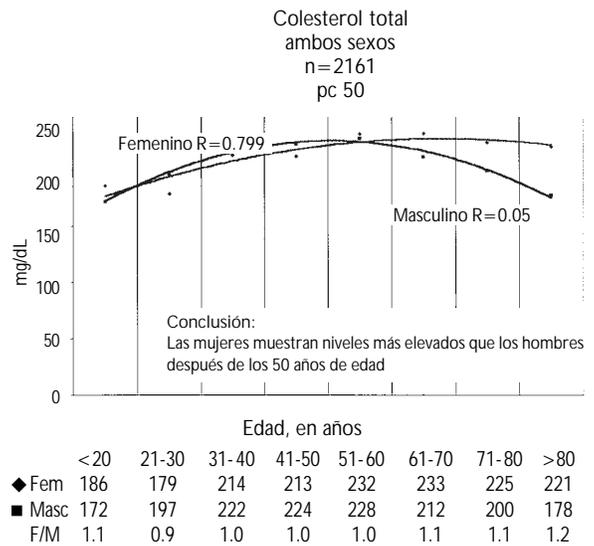


Figura 1. Comportamiento del percentil 50 [PC-50] de colesterol total [CT] por decenio de vida en ambos géneros.

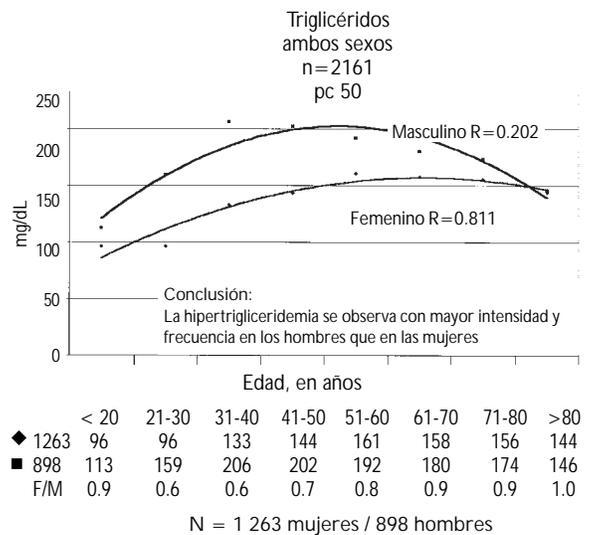


Figura 2. Comportamiento del percentil 50 [PC-50] de triglicéridos [TG] por decenio de vida en ambos géneros.

involucrados, dentro de los que existen aun varios por descubrir.

- En pacientes con infarto reciente (24 a 72 horas), la evaluación del riesgo aterogénico puede dar una falsa imagen de riesgo bajo, debido a la presencia de reactantes de fase aguda y diversas proteasas como: la alfa 1 antitripsina, alfa 1 antiqui-

Cuadro X. Evaluación del riesgo aterogénico en la ciudad de México sobre la base de la tabla de los nueve campos (n = 2161 pacientes ambulatorios).

Riesgo	Sexo femenino	Sexo masculino	Promedio
Alto	24%	16%	20%
Medio	49%	60%	54%
Bajo	27%	25%	26%
	100%	100%	100%
			p < 0.05 (ns)

miotripsina, alfa 1 glicoproteína ácida, alfa 2 macroglobulina, alfa 2 antiplasmina y haptoglobinas, etc.^{22,27,45,56,57,69} Este fenómeno también puede observarse en pacientes con hepatopatías, alcoholismo, o procesos inflamatorios o necróticos. En todos estos casos la determinación de apolipoproteínas Apo A-1, Apo B-100 por medio de inmunoensayos resulta particularmente útil además de que estas determinaciones parecen ser promisorias para el establecimiento de riesgos en poblaciones pediátricas.⁴³⁻⁴⁸

- En la evaluación de la tendencia a formar trombosis no podemos olvidar otras pruebas como la ya mencionada Lp-a,⁴⁹⁻⁵⁵ la cuantificación de AT-III, plasminógeno y otros anticoagulantes endógenos, sobre todo en mujeres que utilizan anticonceptivos orales y en los pacientes en los que existe coagulopatía, inflamación o necrosis.⁴⁶
- Dentro de la fisiopatología de la aterosclerosis mencionamos someramente que en la actualidad se considera de gran importancia la presencia de LDL-colesterol oxidado, el cual es rápidamente fagocitado por los macrófagos, de ahí que en la actualidad se considere recomendable la evaluación de radicales libres y de antioxidantes en sangre. No podríamos dejar de mencionar a la homocisteína, que es un aminoácido al que hasta hace muy poco tiempo se le prestaba poca atención⁵⁶⁻⁶¹ considerándosele como un suplemento alimentario de poca importancia. Actualmente sabemos que la oxidación de LDL y la activación de

los macrófagos depende de los radicales libres, además de la homocisteína, los cuales operan como aceleradores de la aterosclerosis, motivo por el que se calcula que el aumento de homocisteína representa un riesgo equivalente al del tabaquismo y a la hiperlipidemia sobre todo en personas jóvenes. Existe evidencia de que el estrés y el coraje incrementan los niveles de homocisteína y causan daño vascular y miocárdico. La mejor forma de contrarrestar este daño es a través de una dieta rica en ácido fólico, el cual se encuentra en la espinaca, jugo de naranja, cereales y frijoles. También sabemos que es posible reducir ese riesgo empleando piridoxal fosfato (vitamina B₆), los cuales deben ser introducidos en nuestra dieta de forma regular, además de otras vitaminas, antioxidantes, salicilatos y antiagregantes plaquetarios para prevenir al infarto agudo de miocardio.⁴⁹⁻⁵⁹

Hipertrigliceridemia

Hasta hace relativamente poco tiempo, se subestimaba la importancia de la elevación de los triglicéridos sanguíneos en la aterogénesis, considerándose como un factor indirecto, de importancia secundaria.²⁶

Estudios recientes de varios comités internacionales, sobre la base de resultados de estudios multicéntricos prospectivos, han aceptado que al analizar el coeficiente de correlación de una sola variable, han demostrado que sí existe una correlación positiva directa entre hipertrigliceridemia y enfermedad coronaria, y que cuando se consideran los coeficientes de correlación múltiple, el riesgo es mayor si la hipertrigliceridemia se asocia a una elevación del colesterol de baja densidad LDL.

Desde principios de la década de los ochenta los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU establecieron los límites de referencia para triglicéridos sanguíneos después de un ayuno de 12 horas (cuadro XI).⁶²

Cuadro XI. Límites de referencia para triglicéridos.

Triglicéridos	Recomendación
< 200 mg/dL	No requiere tratamiento
201 - 409 mg/dL	Dieta y ejercicio
> 410 mg/dL	Tratamiento con fármacos

De las causas de hipertrigliceridemia debemos distinguir a las primarias (genéticamente determinadas) de las secundarias, dentro de las que los factores nutricionales, el consumo de alcohol y el tabaquismo juegan un papel fundamental en el desarrollo del problema.

Hipertrigliceridemia primaria

Hiperlipoproteinemia tipo I: quilomicronemia
 Hiperlipoproteinemia tipo V: quilomicronemia + trigliceridemia
 Deficiencia de lipasa lipoproteínica hepática
 Hiperlipoproteinemia tipo III: colesterol + triglicéridos
 Hipertrigliceridemia familiar
 Hiperlipidemia combinada familiar
 Hipertensión dislipidémica familiar.

Hipertrigliceridemia secundaria

Metabólicas

Diabetes mellitus
 Obesidad
 Hipotiroidismo
 Síndrome nefrótico
 Insuficiencia renal
 Paraproteinemias

Nutricionales

Alcohol
 Obesidad
 Mono y disacáridos
 Grasas saturadas

Drogas

Estrógenos
 Betabloqueadores

Tiazidas

Retinoides

Es evidente que la mayoría de las hipertrigliceridemias son de origen secundario, por lo que se debe investigar y corregir la causa subyacente para poder dar el tratamiento adecuado. La dieta debe ser baja en carbohidratos simples y rica en fibra.

La necesidad de crear bases de datos nacionales para contar con límites de referencia propios es indudable. Las costumbres de consumo de alcohol, dieta y actividad física varían sustancialmente en cada país al igual que la frecuencia de la aterosclerosis y de la enfermedad coronaria.⁴²

Tratamiento

Las alteraciones de los lípidos (colesterol y triglicéridos) son generalmente el resultado de problemas nutricionales más que de índole genética o secundarios a otras enfermedades como la diabetes o el hipotiroidismo. En el caso de la diabetes mellitus, la aterogénesis y la glicosilación de las proteínas se presentan como fenómenos interdependientes que producen en conjunto un síndrome de envejecimiento prematuro;⁴¹ es importante reconocer que el estilo de vida actual, en el que se mezcla el sedentarismo, el estrés, el consumo de cigarrillos, y los hábitos alimentarios inadecuados, provocan en conjunto que cuando llegamos a acudir al laboratorio clínico, inesperadamente se nos informe que tenemos el colesterol o los triglicéridos elevados.⁶⁰⁻⁷⁰

La piedra angular en el tratamiento de las hiperlipidemias es el cambio dietético; sin importar el grado en que las anomalías genéticas sean parcial o totalmente responsables del desarrollo de la hiperlipidemia, el tratamiento dietético resultará casi siempre en una gran mejoría. En muchos pacientes las prácticas dietéticas han sido la causa directa de la hiperlipidemia; en otros, los factores nutricionales han exacerbado la enfermedad genética de base.

Cuadro XII. Percentil 50 [PC 50] de lípidos sanguíneos en una muestra de más de 2000 sujetos ambulatorios asintomáticos sin distinción de género estudiados en la ciudad de México.⁴² (Terrés-Speziale et al. Rev Med IMSS 2001).

PC 50 Edad	CT		TG		CLAD		CLBD		CT/CLAD		CLBD/CLAD	
	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.
< 20	186	172	96	113	50	47	105	102	3.7	3.6	2.1	2.2
21-30	179	197	115	159	54	45	108	118	3.3	4.4	2.0	2.6
31-40	214	222	133	206	57	44	130	133	3.7	5.0	2.3	3.0
41-50	213	224	144	202	57	44	135	134	3.7	5.1	2.4	3.0
51-60	232	228	161	192	60	46	149	130	3.9	5.0	2.5	2.8
61-70	233	212	158	180	62	45	147	125	3.8	4.7	2.4	2.8
71-80	225	200	156	174	61	45	143	121	3.7	4.4	2.3	2.7
> 80	221	178	144	146	65	50	148	114	3.4	3.6	2.3	2.3
Media	213	204	138	171	58	46	133	122	3.7	4.5	2.3	2.7
ES	20	21	23	31	5	2	18	11	0.2	0.6	0.2	0.3
CV	9%	10%	17%	18%	8%	4%	13%	9%	5%	13%	7%	12%

CT = Colesterol total TG = Triglicéridos CLAD = Colesterol alta densidad (HDL) CLBD = Colesterol baja densidad (LDL)
 ES = Error estándar CV = Coeficiente de variación

Una vez establecido el papel de la dieta en la patogenia de la hiperlipidemia será muy importante educar al enfermo de modo que éste adopte una actitud diferente en la forma de alimentarse. Si eso se logra, el sujeto comerá de una manera tal sus alimentos que no estará pensando cuáles son los adecuados en cada comida y de esta forma se obtendrá una prevención permanente de la hiperlipidemia. Se ha propuesto el uso de una dieta básica para el manejo de todos los tipos de hiperlipidemias. Si no atendemos a esta oportuna llamada de atención corremos el riesgo de desarrollar complicaciones como son aterosclerosis, problemas circulatorios, hipertensión arterial, obesidad, etc, además de otros a mediano plazo como el infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, trombosis, embolias, etc. Es importante recordar que en ambos sexos los pacientes con cifras de colesterol o triglicéridos superiores a 200 mg/dL requieren de dieta y ejercicio, mientras que a partir de los 300 mg/dL es conveniente considerar el uso de medicamentos.

Resulta obvio que antes de intentar cualquier terapia con fármacos se debe modificar los hábitos nutricionales y la actividad física, además de

descartar la presencia de padecimientos que cursen con hiperlipidemia. Resulta inútil y en ocasiones hasta riesgoso tratar de controlar la hiperlipidemia del diabético o del hipotiroideo sin antes corregir el problema de fondo.

En términos generales la elevación de colesterol requiere de una reducción de grasas de origen animal, mientras que la elevación de triglicéridos se debe manejar con una disminución de azúcares y de alcohol:

- Disminuir: carnes rojas, leche entera, quesos, huevo, crema, manteca, grasas saturadas, pan blanco, refrescos, aderezos, bebidas alcohólicas destiladas.
- Aumentar: pescados, pechuga de pollo, leche descremada, avena, nopales, fibra vegetal, pan integral de trigo, margarina, aceites polinsaturados, aceite de oliva, vino tinto, espinaca, jugo de naranja, cereales y frijoles.

Recuerde:

1. Es más fácil cambiar los hábitos al comprar en el supermercado, que cuando ya se tienen los alimentos en el refrigerador o en la mesa.

2. El colesterol sólo se encuentra en las grasas de origen animal.
3. Mientras más saturadas están las grasas, más sólidas se encuentran a temperatura ambiente.
4. Una sola yema de huevo contiene 300 mg de colesterol que es la cantidad máxima tolerable al día.
5. Reduzca el consumo de azúcares simples como azúcar, dulces o refrescos y aumente el consumo de carbohidratos complejos como son las frutas, verduras y leguminosas.
6. En cuanto a las bebidas alcohólicas: evite la cerveza y los destilados, prefiera el vino tinto.
7. La dieta del mediterráneo, en la que se usan pastas, ensaladas, pan integral, aceite de oliva y vino tinto, frutas abundantes, representa un régimen adecuado.

El esquema incorpora un abordaje en 3 fases, en el cual el consumo de grasa es progresivamente disminuido y reemplazado por alimentos tales como frutas, vegetales y legumbres que tengan un alto contenido de carbohidratos complejos.

214

1. Se limitan alimentos ricos en colesterol y grasas saturadas tales como yema de huevo, carne roja y leche entera y quesos.
2. De forma gradual, la grasa de la dieta se irá disminuyendo de ser 40% del total de esas calorías, a 20%. El obtener la grasa de fuentes vegetales es mejor, ya que ésta es polinsaturada y tiene un efecto hipocolesterolémico.
3. Cuando el consumo total de grasa se ha reducido a 20% del total de calorías, las grasas saturadas se han reducido y la relación de polinsaturada a saturada (P/S) de la dieta se ha incrementado de 0.4 a aproximadamente 1.0.

La idea general del tratamiento dietético es lograr un nivel "normal" de colesterol plasmático y niveles de triglicéridos y lipoproteínas en forma tal que se prevenga y se trate la aterosclerosis; pre-

venir episodios de pancreatitis y corregir depósitos de xantomas en piel y tendones.

Como se ha demostrado que el uso de grasas polinsaturadas por largos periodos puede provocar un aumento en la incidencia de coleditiasis y una reducción en la concentración de HDL, se ha propuesto el uso de grasas monosaturadas como la del aceite de oliva.

Los cambios en la economía, niveles de industrialización, disponibilidad de alimentos, formas de trabajo, etc., han transformado nuestro estilo de vida, incluyendo los hábitos de alimentación. Con el advenimiento de la era industrial, la dieta de los países en vía de desarrollo empezó a cambiar. Los alimentos que normalmente tenían un alto contenido de fibra fueron refinados, con lo que su contenido de fibra disminuyó radicalmente. El consumo de grasas saturadas se incrementó al mismo tiempo que el aporte calórico total. El consumo de carne se transformó en símbolo de opulencia entre los miembros de la sociedad. Todos estos cambios se han visto acompañados de una marcada modificación en los patrones de presentación de diversas enfermedades incluyendo el manejo de obesidad, diabetes, hiperlipidemia, aterosclerosis, gota, infarto, accidentes vasculares, cáncer de colon, cáncer de mama, etc.

Un renovado interés sobre los beneficios de la presencia de la fibra en la dieta ha surgido en años recientes. Aunque el beneficio más obvio, pero no el único, es el del funcionamiento correcto del aparato digestivo, debemos reconocer que existen muchos otros incluyendo el control de obesidad e hiperlipidemia, además de la prevención del cáncer de colon, entre otros. La evidencia científica más reciente hace recomendable un consumo de 20 a 40 gramos de fibra alimenticia por día, partiendo de una amplia variedad de alimentos. Estas fibras representan en general el material de las paredes celulares de las plantas, de las cuales podemos afirmar que existen cuando menos dos tipos fundamentales con dos diferentes efectos:

- **Fibras solubles:** Retrasan el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal. Ayudan a reducir el colesterol sanguíneo al disminuir la absorción de grasa de la dieta, además de reducir la reabsorción de las grasas de las sales biliares, lo que en suma representa una significativa reducción de lípidos. Se encuentran en la avena, leguminosas, nopales, cítricos y manzanas.
- **Fibras insolubles:** Aceleran el tránsito intestinal, reducen la digestión de los almidones con lo que disminuye la absorción de glucosa. Aumentan el peso y la consistencia de las evacuaciones con lo que contribuyen a reducir el riesgo de diversos padecimientos del colon. Se encuentra en los derivados de granos enteros, como el salvado y el pan integral de trigo.

Dado que la mayor parte de los alimentos contienen cantidades variables de ambas fibras, resulta conveniente consumir una cantidad importante y diversa de leguminosas, verduras y frutas frescas. En pacientes con problemas mixtos como osteoporosis, hiperlipidemia e intolerancia a la lactosa, es recomendable emplear leche enriquecida con calcio, fibra de avena y parcialmente hidrolizada con lactasa, la cual es procesada en México por Neolac® bajo la marca Alegria.®

Actividad física: Ejercicio

Uno de los aspectos más importantes de la medicina preventiva es el de hacer ejercicio en forma regular y metódica.⁴² Estudios realizados en más de 110 mil individuos por las compañías de seguros de los Estados Unidos, han demostrado fehacientemente que el riesgo de padecer un infarto agudo del miocardio se reduce entre 12.5% y 50% en los corredores, dependiendo del tiempo que llevan practicando el ejercicio y las distancias que recorren (la velocidad no parece ejercer un efecto protector), de ahí que hayan propuesto modificaciones en las pólizas de seguros de individuos que se ejercitan aeróbicamente, otorgándoles benefi-

Ejercicio semanal mínimo	Equivalentes
Carrera	15 km
Caminata	20 km
Bicicleta	40 km
Natación	900 m
Aerobics	3 horas

Fuente: Dr. Kenneth Cooper, Centro Aeróbico de Dallas, Tex. U.S.A.

cios. Estos resultados son comparables a los obtenidos en el Centro Aeróbico de Dallas, Texas, por el Dr. Kenneth Cooper, quien ha establecido los ejercicios mínimos equivalentes para reducir el riesgo coronario (cuadro XIII).

Actualmente se acepta que no sólo es posible detener la progresión de la aterosclerosis sino que, inclusive en ciertas condiciones de ejercicio, alimentación y medicación, se trata de un fenómeno potencialmente reversible. Está bien demostrado que por cada 10% de reducción en las cifras de colesterol, se logra una reducción de 20% en el riesgo de padecer un infarto.

El gran problema generalmente consiste en que las personas no saben qué hacer para iniciarse en la caminata para continuar con la carrera. Lo ideal es tener primero una revisión médica completa incluyendo ECG, prueba de esfuerzo y determinaciones de las cifras de colesterol para minimizar riesgos. Una vez cumplido este importante requisito se deberá seguir un programa de incremento gradual.

En la meta de transformarse en corredor, el primer objetivo es llegar a correr un kilómetro sin fatigarse (sin importar que se corra en 10 o más minutos); el segundo objetivo será el de correr el kilómetro en seis minutos. Una vez que se es capaz de correr un kilómetro en unos seis minutos, podremos iniciar el tercer objetivo que es el de ir incrementando las cargas diarias y semanales, de acuerdo al programa adjunto en el cuadro XIV.

Cuando se empieza a correr lo importante es no abandonar la meta ni tampoco lesionarse, hay

Cuadro XIV. Programa de incremento gradual de ejercicio en modalidad de carrera, considerando extensión en distancia y tiempo invertido.

Día	Lun.	Mar.	Mie.	Jue.	Vie.	Sáb.	Dom.	Total
Minutos	0	6	12	18	12	18	24	90 min
km	0	1	2	3	2	3	4	15 km

que perseverar e ir incrementando poco a poco, día tras día aumentando paulatinamente la duración y la intensidad del entrenamiento. Vale la pena permanecer en este programa por unas ocho semanas, posteriormente estará usted listo para seguir adelante.

Medicamentos

Aparte de los salicilatos en minidosis, vitaminas y antioxidantes, la mayoría de los pacientes con hiperlipidemia secundaria no requieren de medicamentos, por lo que es recomendable que el uso de drogas se restrinja a pacientes con hiperlipidemia primaria, a menos que el paciente curse con niveles francamente elevados. Los pacientes con hiperlipidemia secundaria a cualquiera de los padecimientos previamente enlistados en este trabajo deberán ser manejados en forma específica ya que la hiperlipidemia secundaria generalmente responde al control de ellos. En el caso del diabético descompensado, primero se deberá controlar la diabetes antes de intentar corregir la hiperlipidemia. La mayoría de los medicamentos para el tratamiento de la hiperlipidemia tienen una serie de efectos adversos, además que deben ser usados de por vida, por lo que deberá valorarse cuidadosamente los beneficios contra los riesgos, sobre todo cuando se combinen con otras terapias.

Referencias

Patología clínica

1. Terrés Speziale AM, et al. Utilidad del laboratorio en el individuo supuestamente Sano. *Rev Mex Patol Clin* 1987; 32: 2.

2. Statland BE. *Clinical Decision Levels For Laboratory Tests*. NJ, USA. Medical Economic Books; 1983.
3. Barnett RN. *Clinical Laboratory Statistics*. Boston, USA. Little Brown & Co.; 1971.
4. IFCC Expert panel on theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chem* 1979; 25: 1506.
5. IFCC Expert panel on theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of colle C ted reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 841.
6. IFCC Expert panel on theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 749.

Epidemiología

7. Cueto L, Barrios R, Pérez GC, et al. Prevención de la aterosclerosis coronaria (I) Conceptos patológicos y etiopatológicos básicos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57:531.
8. Soberón G, Kumate J, Laguna J. La salud en México. Testimonios. Biblioteca de La Salud. México, DF; 1988.
9. Cueto L, Barrios R, Pérez GC, et al. Prevención de la aterosclerosis coronaria (II) topografía y morfología de las lesiones protroyentes. Implicaciones epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987; 57: 439.
10. Cueto-García L. Editorial actualizando la magnitud del problema de la aterosclerosis en México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 7.
11. Cueto García L, Brito E, Barrera Guerrero J, Gutiérrez Ávila MC. Prevención de la aterosclerosis coronaria (III) prevalencia de factores de riesgo en burócratas de la ciudad de México DF. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 19.
12. Viniera Osario A, Cueto García L, Brito E, Barrera Guerrero J Gutiérrez Ávila MC. Prevención de la aterosclerosis coronaria (IV) prevalencia de aterosclerosis aórtica en México DF. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 415.
13. Luna Castellanos G, Cueto García L, Barrios Del Valle R, Viniera Osario A. Prevención de la aterosclerosis coronaria (V) prevalencia de rigidez ateromatosa no estenótica en hombres muertos accidentalmente en México DF. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 449.
14. Domínguez Márquez O, Camacho Solís R, Villarroel Vargas R, Tudón Garcés H, Campos Fernández MC, Moras Sandoval RM. La mortalidad de los trabajadores del IMSS de 1983 a 1987. *Salud Pub Mex* 1992; 34: 58-68.
15. Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas. México. Dirección General de Epidemiología S.S.; 1993.
16. Camacho Hernández RC, Corona Muñiz I, Vázquez Martínez JI, Martínez Rodríguez F, Escobedo de La Peña J. Factores de riesgo para cardiopatía isquémica en México: un estudio de casos clínicos y testigos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996; 65: 315-332.
17. González Villalpando C, Martínez Díaz S, Arredondo Pérez B, González Villalpando ME, Rivera Martínez D, Stern M. Factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de México. Estudio en población abierta. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 461-466.

Hiperlipidemia

18. Fredrickson DS, Lees RS. A System for Phenotyping Hiperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31: 321.
19. Levy RI, Fredrickson DS. Diagnosis and management of hiperlipoproteinemia. *Am J of Cardiology* 1968; 22: 576.

20. Havel RJ. Approach to the patient with hiperlipidemia. In: *The Medical Clinics of North American* 1972; 66(2): 319.
21. Friedewald W, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499.
22. Miller GJ, et al. HDL-C and the development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975; 1: 16.
23. Castelli WP. HDL-C and other lipids in CHD. *Circulation* 1977; 55: 767.
24. Tavia G, et al. High density lipoprotein as a protective factor against CHD. *The Am J of Medicine* 1977; 62: 707.
25. Castelli WP. HDL-C and other lipids in CHD. *Circulation* 1977; 55: 767.
26. Grundy SM. Hypertriglyceridemia: mechanisms, clinic significance and treatment. In *The Medical Clinics of North America* 1982; 66(2): 519.
27. Mahley RW. Atherogenic hyperlipoproteinemia. In: *The Medical Clinics Of North America* 1982; 66(2): 375.
28. Bierman EL, Glomset J. A disorders of lipid metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology 7a*. Ed: W.B. Saunders Company; 1985:1118-1136.
29. Levy RI. Decling mortality in CHD. *Arteriosclerosis* 1985; 1: 312.
30. Arky RA, Permian AJ. Hyperlipoproteinemia. In: *Medicine 1, Scientific American*; 1986:9(11).
31. NIH: Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36.
32. Bachorik PS, Levy RI, Rifkind BM. Lipids and dyslipoproteinemia. In: J Bernard Henry. *Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods*. 18th Edition WB Saunders Company Philadelphia; 1991.
33. Terrés-Speziale AM, González-Marmolejo R, González-Cruz M, Sánchez Girón F. Evaluación de los lípidos sanguíneos como índice de riesgo coronario. *Rev Mex Patol Clin* 1986; 33: 135.
34. Terrés-Speziale AM, Sáenz De Miera A. Hiperlipoproteinemias. *Clinicas Médicas Mexicanas AMIM*. 1987; 1: 1.
35. Garber AM, Harold CS, Littenberg B. Screening asymptomatic adults for cardiac risk factors the serum cholesterol level. *Ann Int Med* 1989; 11: 622.
36. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *Nejm* 1991; 325: 373.
37. Terrés Speziale AM, González Cruz M, González Solís R Evaluación de aterogénesis en 5 grupos de pacientes. *Rev Mex Patol Clin* 1991; 38: 126.
38. Terrés Speziale AM, et al. Evaluación del riesgo aterogénico por medio de los lípidos sanguíneos. *Anales Médicos HABC* 1991; 36: 118-125.
39. Terrés Speziale AM, Gutiérrez Reyes M. Evaluación del riesgo aterogénico, comparación de dos metodologías. *Rev Mex Patol Clin* 1993; 40: 58-61.
40. Terrés Speziale AM, Gutiérrez Reyes GM. Evaluación de riesgo aterogénico con carga oral de glucosa. *Rev Mex Patol Clin* 1994; 41: 128-134.
41. Terrés Speziale AM, Canahuati Rock L. Aterogénesis y glicosilación de las proteínas en diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 1996; 43: 67-79.
42. Terrés Speziale AM; Bello Madrigal NM. Lípidos: aplicación de niveles de decisión clínica y evaluación de su cronobiología en México. *Rev Med IMSS* 2001, En Prensa.
43. Von Kaulla E, Droegemuller W, et al. At-III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 609.
44. Sagar S, Thomas DP, Stamakis JD. Oral contraceptive at-III activity and deep vein thrombosis. *Lancet* 1976; 1: 509.
45. Gruchow HW, Anderson AJ, et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954.
46. High KA. Antithrombin III, protein C and protein S: natural occurring anticoagulant proteins. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 28.
47. Terrés Speziale AM, Rubio Lotvin B, Kuttohara A, Rodríguez MC, Kauffer HM. Desogestrel/etinil estradiol: efectos sobre el metabolismo de los lípidos y riesgos coronarios: estudio comparativo. *Investigación Médica Internacional*. 1988; 14: 225.
48. Terrés Speziale AM, Rubio Lotvin B. Efectos comparativos de tres anticonceptivos orales en los lípidos sanguíneos. Estudio prospectivo durante 5 años. *Rev Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad* 1991; 5: 23.

Anticonceptivos y trombosis

43. Von Kaulla E, Droegemuller W, et al. At-III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 609.

LP-a, oxidación, homocisteína

49. Schaeffer EJ. Lp- (a) levels and risk of CHD in men. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
50. Terres W. Rapid progression of coronary artery disease in patients with elevated Lp-a. *Circulation* 1995; 91: 948-50.
51. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia: an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 709-722.
52. Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem* 1996; 42: 498-506.
53. Cordoba-Porras A, Sanchez-Quesada JL, Gonzalez-Sastre F, Ordonez-Llanos J, Blanco-Vaca F. Susceptibility of plasma low- and high-density lipoproteins to oxidation in patients with severe hyperhomocysteinemia. *J Mol Med* 1996; 74: 771-776.
54. Raitakari OT, Pitkanen OP, Lehtimaki T, Lahdenpera S, et al. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 97-102.
55. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein is a major risk factor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997; 52: 272-280.
56. Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D, et al. In search of biological markers of high-risk carotid artery atherosclerotic plaque: enhanced ldl oxidation. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 1-9.
57. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. *Arch Int Med* 1998; 158: 1301-1306.
58. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 48: 31-62.
59. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1833-1843.

Tratamiento

60. Kane JP, Malloy MJ. Treatment of hypercholesterolemia. In: *The Medical Clinics of North America* 1982; 66(2): 537.
61. Connor WE, Connor SL. The dietary treatment of hyperlipemia. In: *The Medical Clinics of North American* 1982; 66(2): 485.
62. NIH: Consensus Conference: Treatment of Hypertriglyceridemia. *Jama* 1984; 251: 1196.
63. The Lipid Research Clinics. Coronary primary prevention trial results I: reduction in the incidence of CHD. *Jama* 1984; 251: 351.

64. The Lipid Research Clinics, Coronary Primary Prevention Trial Results II: The relationship of reduction in incidence of CHD to cholesterol lowering. *Jama* 1984; 251: 365.
65. Harlan WR. An educational view of a national initiative to lower plasma lipid levels. *Jama* 1985; 253: 2087.
66. Consensus Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *Jama* 1985; 253: 2080.
67. Kashyap ML. Basic considerations in the reversal of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 56.
68. Assmann G. At what levels of total, low or high density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated. *European Guidelines. Am J Cardiol* 1990; 1878-1882.
69. SMNE: Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipidemias en México. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Ac. Rev Mex Cardiol* 1991; 213: 97-105.
70. Luengas Escudero M, Mejía Arranguré JM, Cruz Ruiz M, Aguirre Gas H, Carreño Mejía E, Lerdo De Tejada A. La dislipidemia asociada con los alimentos. *Gac Med Méx* 1997; 133: 295-299.