

R. 14925

0

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL



Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 189 número 13 del libro
correspondiente.

Sevilla, - 1 JUN. 1987

El Jefe del Negociado de Tesis,

H. Yolanda Prat Roldán

T. D.
R/60

ACIDOS GRASOS EN EL INFARTO DE MIOCARDIO
CORRELACION BIOQUIMICO-ANGIOGRAFICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en
de la
de esta Universidad desde el día
hasta el día

Sevilla de 1987
EL DIRECTOR DE



Tesis Doctoral presentada por D. Gabriel Romero Valero, para
optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía de la
Universidad de Sevilla.

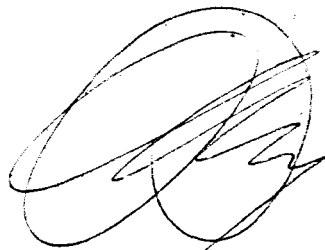
Mayo de 1.987 .

JUAN RAMON ZARAGOZA RUBIRA, CATEDRATICO DE RADIOLOGIA Y
MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA,

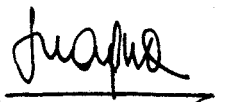
CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Acidos grasos en el infarto de miocardio, correlación bioquímico-angiográfica" ha sido realizado por D. Gabriel Romero Valero, bajo su dirección y la del Dr. José Cubero García, y reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Sevilla, 26 de Mayo de 1987.



Dr. J. Cubero García.



EL DIRECTOR

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer al Profesor Dr. J. R. Zaragoza Rubira la dirección de esta Tesis, su permanente apoyo y estímulo a las actividades investigadoras, así como la confianza depositada en mi persona.

Muy especial agradecimiento hacia el Dr. J. Cubero García, codirector de ésta tesis, al que debo mi formación científica.

Al Dr F. Fabiani, verdadero artífice de éste trabajo junto a su magnífico equipo. Gracias Fernando, gracias Ignacio, gracias Inmaculada, gracias Amparo.

Al Profesor Dr. J. Ma. Cruz Fernandez, por sus acertados consejos en los momentos más difíciles.

A los profesores de Matemáticas Dr. J. Muñoz Pérez y Dr. J. Polo Padillo, por su inestimable trabajo de proceso de datos.

A los Drs J. Calderón, F. Marcos y D. Naranjo,
compañeros de trabajo.

A las diplomadas en enfermería Marisa Moreno y Miki
Madueño, por su colaboración siempre dispuesta y
desinteresada.

A Concha Nieto y Concha Ramírez, auxiliares de clínica
y a Maite de Vicente, secretaria, por su amistad y comprensión
constantes.

A mis padres, por su continuo estímulo,
verdaderos responsables de este trabajo.

A Fátima, por su apoyo y a la que robe tantas
horas de ocio y atención.

INDICE

<u>1-INTRODUCCION</u>	1
1-1 Aterosclerosis	2
1-1-1 Concepto	2
1-1-2 Importancia del problema	2
1-1-3 Causas factores	3
1-1-3-1 Edad	4
1-1-3-2 Sexo	5
1-1-3-3 Geografía	5
1-1-3-4 Dieta	6
1-1-3-5 Hipertensión arterial	6
1-1-3-6 Nicotina	7
1-1-3-7 Diabetes	7
1-1-3-8 Obesidad	7
1-1-3-9 Lípidos séricos	8
1-1-3-10 Ácidos grasos	9
1-1-3-11 Combinación de factores	10
1-1-3-12 Otros factores	10
1-1-4 Lesiones ateroscleróticas	11
1-1-4-1 Lesiones fijas	11
1-1-4-1-1 Estría grasa	11
1-1-4-1-2 Placa fibrosa	12
1-1-4-1-3 Lesión complicada	15
1-1-4-2 Lesiones dinámicas	15
1-1-5 Patogenia de la aterosclerosis	17
1-1-5-1 Estudios "in vivo"	17

1-1-5-2 El endotelio	21
1-1-5-3 Células musculares lisas	23
1-1-5-4 Plaquetas	24
1-1-5-5 Monocitos y macrófagos	26
1-1-5-6 "FCDP"	28
1-1-6 Lipoproteínas séricas	29
1-1-6-1 Quilomicrones	29
1-1-6-1-1 Cinética de los quilomicrones	30
1-1-6-1-2 Transformación de los quilomicrones	30
1-1-6-2 VLDL	32
1-1-6-2-1 Cinética de la VLDL	33
1-1-6-3 IDL	33
1-1-6-4 LDL	33
1-1-6-4-1 Cinética de la LDL	35
1-1-6-4-2 Mecanismos de control	35
1-1-6-5 HDL	36
1-1-6-5-1 Cinética de la HDL	37
1-2 Acidos grasos	42
1-2-1 Concepto	42
1-2-2 Nomenclatura y estructura	43
1-2-3 Papel de los ácidos grasos en la aterosclerosis	45
<u>2-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	50
<u>3-MATERIAL Y METODO</u>	55
3-1 Pacientes con infarto de miocardio	56
3-2 Grupo control	57

3-3 Estudio coronariográfico	57
3-3-1 Valoración de las coronariografías	64
3-3-1-1 Baremo de Leaman	64
3-3-1-2 Baremo de Jenkins	70
3-4 Estudio bioquímico	71
3-4-1 Técnicas bioquímicas	72
3-4-1-1 Colesterol total	72
3-4-1-2 HDL-Colesterol	73
3-4-1-3 VLDL-Colesterol	73
3-4-1-4 LDL-Colesterol	73
3-4-1-5 Triglicéridos	74
3-4-1-6 Apoproteínas	75
3-4-1-6-1 Apoproteína A ₁	76
3-4-1-6-2 Apoproteína B ₁₀₀	76
3-4-1-7 Ácidos grasos	78
3-4-1-7-1 Extracción de los lípidos	79
3-4-1-7-2 Separación cromatográfica	79
3-4-1-7-3 Cromatografía gaseosa	80
3-4-1-7-4 Condiciones cromatográficas	81
3-5 Análisis estadístico	83
3-5-1 Análisis de correlación canónica	84
3-5-2 Análisis discriminante	84
3-5-2-1 Tolerancia	85
3-5-2-2 "F to enter"	85
3-5-2-3 "F to remove"	85
3-5-3 Análisis de la varianza	86

4-RESULTADOS	87
4-1 Perfil lipídico en grupo control	88
4-2 Perfil lipídico en grupo de infartos	91
4-3 Acidos grasos en grupo control (LT)	104
4-4 Acidos grasos en grupo control (FL)	107
4-5 Acidos grasos en grupo infartos (LT)	121
4-6 Acidos grasos en grupo infartos (LT) BL: 0-10	125
4-7 Acidos grasos en grupo infartos (LT) BL: >10-20	127
4-8 Acidos grasos en grupo infartos (LT) BL: >20	129
4-9 Acidos grasos en grupo infartos (LT) BJ: 0-8	130
4-10 Acidos grasos en grupo infartos (LT) BJ: >8-16	132
4-11 Acidos grasos en grupo infartos (LT) BJ: > 16	134
4-12 Acidos grasos en grupo infartos (FL)	135
4-13 Acidos grasos en grupo infartos (FL) BL: 0-10	139
4-14 Acidos grasos en grupo infartos (FL) BL: >10-20	141
4-15 Acidos grasos en grupo infartos (FL) BL: >20	143
4-16 Acidos grasos en grupo infartos (FL) BJ: 0-8	144
4-17 Acidos grasos en grupo infartos (FL) BJ: >8-16	146
4-18 Acidos grasos en grupo infartos (FL)BJ: >16-24	148
4-19 Valores de los distintos baremos coronarios	149
4-20 Análisis de correlación canónica PL-VH	155
4-21 Análisis de correlación canónica AA.GG. (LT)-VH	159
4-22 Análisis de correlación canónica AA.GG. (FL)-VH	160
4-23 Análisis multivariante de discriminación (PL)	161
4-24 Análisis multivariante de discriminación AA.GG LT	164
4-25 Análisis multivariante de discriminación AA.GG FL	165
4-26 Análisis de la varianza	167

5-DISCUSSION	173
6-CONCLUSIONES	196
7-RESUMEN	201
8-BIBLIOGRAFIA	205

1-INTRODUCCION

1-INTRODUCCION

1-1 ATEROSCLEROSIS

1-1-1 Concepto. - Se puede definir la aterosclerosis como una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias, que incluye acumulación focal de lípidos, carbohidratos complejos, sangre y sus componentes, que se acompaña de formación de tejido fibroso, calcificación y cambios asociados en la media'.

1-1-2 Importancia del problema. - La enfermedad aterosclerótica cardiovascular es la mayor causa de muerte y de jubilaciones anticipadas en la RFA así como en otros países industrializados. El impacto socio-económico que genera es evidente, dadas la frecuencia, la distribución en grupos de edad y la gravedad del proceso. Los costos achacables a la aterosclerosis alcanzan el 18% del presupuesto federal y el 4% del presupuesto nacional bruto de la República Federal Alemana, evaluándose los costos económicos anuales y pérdidas debidas a muerte cardiovascular, sin incluir indemnizaciones y pérdidas por muerte prematura, sobre 60.000 millones de marcos².

En España, el porcentaje de defunciones atribuidas a la cardiopatía isquémica alcanza el 11%, elevándose hasta un 40% si contabilizamos todas las causas de muerte cardiovascular. La cardiopatía isquémica sólo se ve superada en nuestro país por el conjunto de todos los tumores malignos y por las enfermedades cerebro-vasculares.

En cifras absolutas, en base a las publicaciones del Instituto Nacional de Estadística, en España fallecen anualmente 30000 personas, de las cuales, 20000 lo fueron por infarto de miocardio³.

Aunque las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica sigan mucho más altas en los países desarrollados, se está observando un claro descenso de la mortalidad en alguno de estos países⁴⁻⁵. No obstante, en los mismos periodos en los que se documentó dicho descenso en algunos países, en el caso de España se produjo un aumento de las tasas de mortalidad para la cardiopatía isquémica del 73%⁴.

1-1-3 Causas-factores. - Varios estudios prospectivos de larga duración han mostrado que ciertos factores de riesgo están estadísticamente ligados al desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En dichos estudios, un factor de riesgo se define como una variable que manifiesta una

correlación estadística con la subsiguiente aparición de la enfermedad, sin que sea necesariamente la causa de ella⁷⁻¹⁰.

Las estrategias principales que han empleado los distintos estudios prospectivos para establecer estos vínculos de relación, se resumen en dos:

(1) Comparación de las incidencias de enfermedad en grandes grupos de población.

(2) Observación de las características individuales de los individuos que desarrollan la enfermedad.

El grupo "The Framingham Heart Study" ha estudiado a todos los ciudadanos de ésta localidad americana, siguiéndolos durante más de 20 años. De ésta forma se pudo recoger, no sólo la incidencia real de la enfermedad, sino también las características individuales de cada uno de los sujetos que componían la población. Es por tanto, y hasta la fecha, el más importante de todos los realizados, y sobre el que nos vamos a basar para estudiar los factores de riesgo cardiovascular⁶.

1) **Edad.**- La mortalidad por enfermedad coronaria muestra una impresionante relación con la edad en cada sexo y grupo racial. Aunque se considera relativamente rara en individuos

jóvenes, constituye una importante causa de muerte en varones con edades comprendidas entre 35-44 años. No obstante, la mortalidad por enfermedad coronaria se incrementa rápidamente con la edad, de forma que entre los 55-64 años, constituye el 40% de todas las causas de muerte en el sexo masculino^{9,11,12}.

2) **Sexo.**- La mortalidad masculina por ésta enfermedad coronaria es mucho más elevada que la femenina en todos los grupos raciales, siendo 5.3 veces superior de los 35 a los 44 años, y 2.3 veces superior de los 65 a los 74 años entre individuos de raza blanca^{9,11,12}.

3) **Geografía.**- Las tasas de mortalidad para la enfermedad aterosclerótica muestran un aumento notable de la incidencia en las zonas industrializadas con respecto a las rurales. No obstante, los estudios comparativos de la incidencia de ésta enfermedad en distintos estratos socio-económicos de un mismo país, así como en familias emigradas de un país pobre a otro rico, y en Europa durante y después de la Segunda Guerra Mundial, han demostrado:

(1) La incidencia de la aterosclerosis coronaria varía directamente con la prosperidad económica.

(2) Las diferencias regionales encontradas en la incidencia y prevalencia de la enfermedad no pueden explicarse solo por las diferencias debidas a la raza,

geografía y clima. Siendo la nutrición el aspecto más importante que los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto, y que permite explicar la relación entre prosperidad y aumento de riesgo coronario¹³⁻¹⁶.

4) **Dieta.**- Las ricas en calorías totales, grasas saturadas, colesterol, azúcar refinado y en sal, constituyen un factor de riesgo importante comprobado en poblaciones que se diferencian en la composición de la dieta¹⁶.

5) **Hipertensión arterial.**- Su asociación con la aterosclerosis coronaria se encuentra fuera de duda, siendo superior la incidencia y prevalencia en hipertensos sobre normotensos.

La presión arterial se encuentra a menudo sujeta a cambios y variaciones importantes, no sólo en el transcurso de los años, sino que también puede oscilar seriamente en unos minutos como consecuencia de cambios posturales, ejercicio, tensión emocional, temperatura ambiental y otros muchos factores.

Una contribución importante de los estudios epidemiológicos, es que la medición de la presión sanguínea en condiciones habituales de trabajo o tensión, constituye una

potente predicción del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria¹⁷.

6) **Nicotina.**- Existe evidencia estadística de la asociación del hábito de fumar y el desarrollo de la aterosclerosis, con un riesgo de 2 a 6 veces superior sobre el de los no fumadores, proporcional al número de cigarrillos fumados al día. No obstante, el riesgo de fumar cigarros o pipa es sorprendentemente menos elevado; posiblemente por la menor cantidad de humo inhalado de ésta forma, aunque también se apunta una influencia de las sustancias emitidas en la combustión del papel de los cigarrillos¹⁸⁻²⁰.

7) **Diabetes.**- Se ha podido comprobar, que en los pacientes diabéticos, existe un mayor predominio de lesiones ateroscleróticas coronarias, siendo éstas más extensas, precoces y con mayor proporción de complicaciones que en la población no diabética²¹⁻²².

8) **Obesidad.**- Se considera un factor de riesgo, ya que además del aumento de la masa corporal, presentan mayor tendencia que el resto de la población a padecer hipertensión arterial, diabetes y dislipemias, estando posiblemente más relacionada la aterosclerosis coronaria con éstas circunstancias que con la misma obesidad²¹⁻²³.

9) **Lípidos séricos.** - Entre los factores de riesgo reconocidos en el desarrollo de la patología aterosclerótica, uno de los mejor documentados es la asociación entre los lípidos séricos y la enfermedad arterial coronaria. La evidencia de la correlación entre los niveles de colesterol sérico y la aterosclerosis coronaria es inequívoca, derivándose de varias fuentes:

(1) Producción de lesiones ateroscleróticas en animales por medio de dietas inductoras de hipercolesterolemia.

(2) Naturaleza y dinámica de la lesión aterosclerótica.

(3) Estudio de la hiperlipemia familiar asociada con aterosclerosis coronaria prematura.

(4) Estudios epidemiológicos de poblaciones con diferentes niveles de colesterol sérico^{20, 21, 24}.

Dada la dificultad del diagnóstico cuando la enfermedad se encuentra en fase latente o precoz, en individuos aparentemente sanos, el valor de las cifras de normalidad es muy limitado; de forma que no existe un nivel crítico de colesterol que separe a los individuos con riesgo bajo, de los que lo tienen alto. Uno de los resultados más importantes de los estudios epidemiológicos sobre los lípidos, es el alto riesgo de padecer enfermedad coronaria en los individuos con

las cifras más elevadas, así como la ausencia de inmunidad en los que presentan los niveles más bajos²⁵.

Esta situación de incertidumbre con respecto al papel de los lípidos en el desarrollo de la enfermedad, ha llevado a los científicos a buscar nuevos patrones que nos den claves más finas que el colesterol total, ya que incluso la composición en lipoproteínas séricas y apoproteínas nos resultan insuficientes para comprender el problema en su totalidad.

10) **Acidos grasos.**- Partiendo de la evidencia de la menor incidencia de aterosclerosis y cardiopatía isquémica en la población esquimal del norte de Europa, desde la década de los 60 comenzaron a desarrollarse estudios sobre las posibles causas de ésta relativa inmunidad. De ésta forma se ha puesto de manifiesto que, en general, los habitantes de las regiones más septentrionales de Europa presentan una coagulación sanguínea retardada con respecto a aquellos que habitan en zonas más templadas.

Los trabajos realizados sobre la composición lipídica de éstos individuos, muestran que las diferencias principales radican en los distintos ácidos grasos que esterifican el colesterol sérico que transportan las lipoproteínas²⁶⁻³⁰.

Miettinen³¹, en un estudio prospectivo que abarcó a más de 1.000 individuos sanos observó que existían diferencias sustanciales en cuanto a la composición en ácidos grasos del grupo omega tres (ω -3) entre los individuos que desarrollaron un infarto de miocardio y los que se mantuvieron sanos, siendo el primero que los considera como factor de riesgo independiente para la aterosclerosis coronaria.

11) **Combinación de factores.**- Distintos estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de padecer la enfermedad aterosclerótica en individuos que acumulan más de un factor de riesgo, no equivale a la suma de todos ellos separadamente, sino que resulta mucho más elevada: El hábito de fumar incrementa el riesgo de padecer enfermedad coronaria de 3 a 5 veces; mientras que los niveles de colesterol superiores a 275 mg/dl lo hace por 3. No obstante, la combinación de ambos factores en un mismo individuo aumenta el riesgo 14 veces, en lugar de las 6-8 que cabría esperar^{3, 9, 11, 12, 20}.

12) **Otros factores.**- Se han apuntado asimismo como posibles circunstancias relacionadas con la evolución de la enfermedad: el stress; la personalidad de tipo A; la baja actividad física; el ácido úrico elevado; la baja función respiratoria; el tipo corporal pícnico o mesoformo; el hematocrito elevado; el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo.

1-1-4 Lesiones ateroscleróticas.- La íntima arteriales la capa más implicada en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, aunque ocasionalmente y en casos muy avanzados, se han encontrado cambios secundarios en la media y adventicia.

La simple descripción histológica de la lesión aterosclerótica se ha visto enriquecida con nuevos procedimientos tales como la microscopia electrónica, procesos inmunohistoquímicos y radioinmunoensayo²²⁻²⁵.

1-1-4-1 Lesiones fijas.- Son las denominadas orgánicas; ocupan un espacio en la luz vascular, pudiendo dar lugar o no a la aparición de síntomas en función de su tamaño, pudiéndose desencadenar espasmos sobre ellas^{26, 27}.

1-1-4-1-1 Estria grasa.- Es la lesión más precoz y común en la aterosclerosis. Se encuentra de forma habitual en sujetos jóvenes, variando la distribución de la misma en el árbol arterial, pero se pueden encontrar en la aorta de niños de 10 años, pudiendo alcanzar del 25 al 50% de la extensión de la íntima aórtica a los 25 años de edad²⁸⁻³⁰.

La lesión se presenta como una zona amarillenta, resultado de la acumulación en la íntima de macrófagos y células

musculares lisas cargados de lípidos, no provocando obstrucción al flujo arterial, o si lo hace, es pequeña, no causando síntomas³⁶⁻³⁸ (FIGURA 1).

Con el transcurso del tiempo, prácticamente en los mismos lugares donde aparecen las estrías, se desarrollaban lesiones avanzadas, siendo confirmadas recientemente estas afirmaciones por los trabajos de McGill³⁷; que afirma además que el incremento de la superficie de las estrías grasas precede al posterior desarrollo de lesiones avanzadas.

1-1-4-1-2 Placa fibrosa. - Representa a varias formas de lesiones avanzadas; presentándose macroscópicamente como una gran placa blanquecina que protruye en la luz arterial^{36, 37}.

Los estudios de microscopía electrónica realizados por Ross³⁹ en las lesiones avanzadas de las arterias femorales superficiales, describen en la placa a varias capas de células musculares lisas cargadas de lípidos, con unas áreas lacunares en las que se encuentran proteoglicanos junto con capas alternantes de membrana basal. Entre éstas áreas se distribuyen zonas donde se concentran macrófagos y células musculares cargados de lípidos. Así mismo nos describen áreas necróticas donde se depositan cristales de colesterol y se desarrollan calcificaciones en los estadios más avanzados de la enfermedad (FIGURA 2).

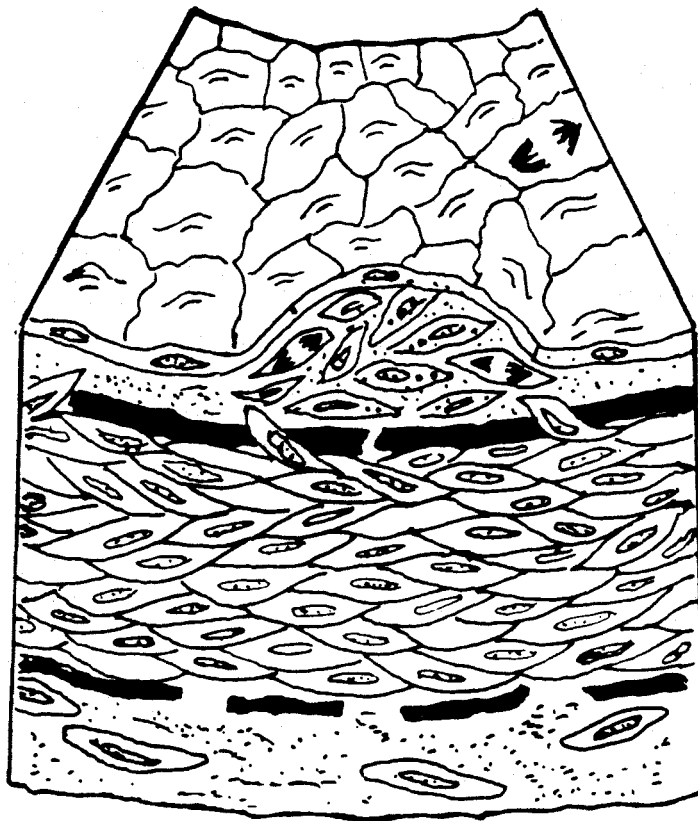


FIGURA 1: Representación esquemática de una estria grasa. Se puede apreciar la elevación discreta del endotelio, la migración celular desde la media, así como una división celular aumentada.

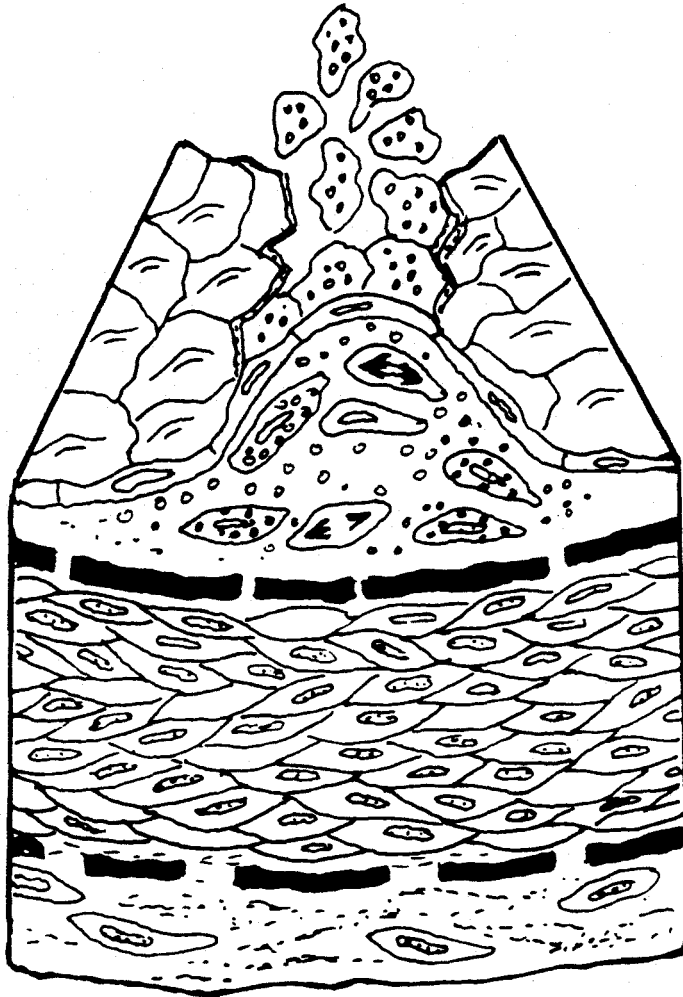


FIGURA 2: Representación esquemática de una placa fibrosa. En ella se puede observar la interrupción de la superficie endotelial, donde tiene lugar la agregación plaquetaria. También se observa un mayor acúmulo de lípidos intra y extracelulares, así como áreas acelulares.

La capacidad de proliferación de las células de las placas ateroscleróticas, "in vitro" se ve claramente disminuida con respecto a la de las células de la capa media, lo que añadido al comportamiento senescente que presentan en cultivo, hizo pensar que las células de las placas ateroscleróticas avanzadas habían perdido prematuramente su capacidad de división debido a la agresión constante a que habían estado expuestas³³.

Aún no parece suficientemente clara la proporción entre macrófagos y células musculares, ya que la apariencia de ambas se distorsiona considerablemente al acumular lípidos. No obstante, el reciente desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos para las células musculares lisas, puede darnos la clave en investigaciones posteriores⁴⁰.

1-1-4-1-3 Lesión complicada. - Es el resultado de la evolución de la placa fibrosa, alterada por los procesos de hemorragia, calcificación, necrosis celular y trombosis mural. Siendo la característica más significativa de este estadio, la presencia de calcificaciones³⁴.

1-1-4-2 Lesiones dinámicas. - La cardiopatía isquémica aterosclerótica, que es el tema central de este trabajo, puede presentarse sobre lesiones ateroscleróticas fijas, provocadas

por una lesión orgánica de la pared arterial, así como en ausencia de ésta, lo que ha originado la denominación de lesiones fijas para las provocadas por obstrucciones vasculares, y de lesiones dinámicas, que son las que disminuyen la luz del vaso de forma transitoria, bien sobre el vaso en ausencia de lesión orgánica, o sobre una lesión fija en una zona en la que el vaso conserva aún capacidad contractil.

El interés por el espasmo coronario fué renovado por Prinzmetal en 1959⁴¹, cuando describió un grupo de pacientes con angina de reposo asociada a elevación del segmento ST. Postulando que esta situación clínica, que él llamó "angina variante", era desencadenada por espasmos arteriales que tenían lugar sobre los segmentos proximales de las grandes arterias epicárdicas.

Más tarde, la angiografía coronaria demostró claramente la existencia de los espasmos coronarios⁴², con lo que se estableció firmemente la hipótesis de Prinzmetal.

Los espasmos arteriales, no sólo se presentan en la "angina de Prinzmetal", sino que también se observan en casos de angina de esfuerzo⁴³, y de reposo⁴⁴. Por otro lado, el aumento del tono vascular sobre una lesión aterosclerótica

coronaria, puede desencadenar una situación de isquemia miocárdica durante la estimulación α -adrenérgica^{45,46}.

En determinados casos de cardiopatía isquémica, sin lesiones coronarias visibles, se ha podido demostrar que la causa de la angina era una inadecuada vasodilatación de las arterias al esfuerzo, con lo que las demandas resultaban superiores a los límites de crecimiento del flujo coronario. Por otro lado, se ha podido demostrar, que en un mismo paciente con cardiopatía isquémica, las causas de las crisis de angina pueden ser distintas en episodios sucesivos⁴⁷.

1-1-5 Patogenia de la Aterosclerosis.- Los estudios de laboratorio sobre modelos animales, así como las nuevas técnicas de detección inmunológica, han roto con las corrientes históricas que dividían a los patólogos en dos sectores: el de Virchow, con su teoría de la insudación, aún en vigencia tras algunas modificaciones, y el de Rokitansky, que supeditaba el desarrollo de las lesiones directamente con la incrustación previa de un trombo plaquetario, que también se contempla en nuestros días como veremos más adelante.

1-1-5-1 Estudios "in vivo".- Los primates superiores no humanos constituyen un modelo excelente de experimentación, ya que presentan numerosas vías metabólicas comunes con el hombre⁴⁸. Faggiotto y colaboradores^{49,50} estudiaron la

evolución de las lesiones en una amplia serie de monos sometidos a dieta grasa, que elevaba los niveles séricos de colesterol a las cotas encontradas en la hipercolesteronemia familiar en su forma homocigota⁵¹⁻⁵³.

En sus trabajos observaron como a los 12 días del inicio de la dieta rica en colesterol, gran cantidad de leucocitos, fundamentalmente monocitos, se adherían a la superficie del endotelio en varias localizaciones del árbol arterial. Muchos de ellos se encontraban en las zonas de unión celular, en un claro movimiento migratorio al interior de la íntima. Unos días más tarde, éstas células se habían diferenciado en macrófagos y habían acumulado la suficiente cantidad de lípidos como para tomar la apariencia de células espumosas.

Esta acumulación subendotelial de macrófagos constituye la primera fase de la formación de la estria grasa que aparece en la especie humana^{2, 34, 35, 37}. Dicha estria va creciendo por el continuo acoplamiento y migración subendotelial de los monocitos, que se van diferenciando en macrófagos y células espumosas.

Por otro lado, la migración desde la media de las células musculares lisas, que también acumulan lípidos en su interior, así como secretan matriz de tejido conjuntivo, determina el crecimiento de la estria grasa⁵⁰.

Si se mantienen elevados los niveles de LDL y colesterol durante 5 meses, se pueden observar sobre las lesiones iniciales, como las uniones entre las células endoteliales comienzan a separarse; en algunos casos, se retraen sobre sí lo suficiente como para exponer al torrente circulatorio, los macrófagos y el tejido conectivo subendotelial, lo que determina que se adhieran las plaquetas y formen un trombo mural. Dichas alteraciones se pueden observar en varias zonas del árbol arterial, pero a los cinco meses después de la dieta grasa, sólo aparecen sobre las zonas de bifurcación de los vasos. Dos meses más tarde, estos mismos cambios aparecen sobre áreas alejadas de las ramificaciones^{49, 50}.

Otras experiencias sobre animales han confirmado la interacción entre los niveles elevados de colesterol y la acumulación de macrófagos en la íntima arterial⁵⁴⁻⁵⁶.

Estos trabajos nos ayudan a comprender las razones de la selectividad de la enfermedad por algunos territorios del árbol vascular arterial y como las modificaciones del flujo sanguíneo laminar condiciona una agresión constante a las células endoteliales⁵⁷.

Goldstein y Brown^{51, 52} tomaron como modelo la hipercolesterolemia familiar (HF), que es una de las alteraciones genéticas más frecuentes en el hombre,

constituyendo, por tanto, un prototipo clínico donde se pueden examinar algunas vías bioquímicas en las que se ponen de manifiesto la relación existente entre la elevación de las concentraciones de LDL y la enfermedad aterosclerótica. La HF se hereda como una mutación genética única de forma autosómica dominante.

Los heterocigotos poseen desde el nacimiento niveles de LDL aproximadamente dos veces y media el nivel normal, comenzando a padecer infarto de miocardio desde los 35-45 años.

Los niveles de LDL encontrados en los enfermos homocigotos, es seis veces superior a las de la normalidad, pudiendo alcanzar los 1.000 mg/dl poco después del nacimiento. En estos casos, el desarrollo de infartos de miocardio puede ser tan temprano como a la edad de dos años.

Estos individuos son deficitarios en receptores celulares para la LDL; que es el camino que vehicula entre el 50-60% de ésta lipoproteína, escogiendo el % restante el sistema de macrófagos y otras células como las musculares lisas.

Este receptor es una proteína que se une a la apolipoproteína B, que forma parte de la LDL, posibilitando la incorporación de ésta al interior de la célula por medio de

una vesícula endocítica que se fusiona con lisosomas, éste por medio de sus enzimas hidrolíticos, degrada tanto el componente proteico, como los ésteres de colesterol, con lo que resulta la liberación de ácidos grasos.

Una importante misión del colesterol incorporado, es la de regular el número de receptores de la superficie celular, ya que, una vez satisfechas las necesidades de la célula en colesterol, se detiene la síntesis de receptores⁵³.

1-1-5-2 El endotelio. - Los cultivos de células endoteliales han permitido determinar con mayor exactitud el papel que desempeñan en la génesis de la aterosclerosis. El endotelio arterial, en condiciones de normalidad, permanece quiescente, a diferencia del comportamiento que desarrolla en cultivos celulares, donde mantiene un crecimiento lento pero constante^{58, 59}.

Estas células reconocen a las LDL y otras sustancias del plasma por medio de receptores de membrana, transportándolas al espacio subendotelial. Asimismo pueden influenciar profundamente en el comportamiento de las células musculares lisas y de los macrófagos pro medio de la producción de compuestos vasoactivos^{60, 61}, factores que favorecen el crecimiento celular⁶²⁻⁴, así como factores que lo inhiben, como la heparina⁶⁵⁻⁶⁷.

"In vitro", se ha podido aislar un factor de crecimiento derivado del endotelio, que se asemeja al "Factor de crecimiento derivado de las plaquetas" (FCDP)⁶²⁻⁶⁴.

A diferencia de las células musculares lisas y macrófagos, las endoteliales deben crecer obligadamente en una sola capa, desarrollando consecuentemente un sistema de inhibición por contacto y de unión entre células, así como de replicación que las defiende de las condiciones exteriores. No obstante, se en un lugar de la anatomía arterial, éstas son sometidas, por las condiciones del flujo, a una agresión constante, su capacidad de regeneración disminuye considerablemente. En otras palabras, si la tensión se mantiene de forma crónica, ésta reacciona con una replicación continua, lo que determina su envejecimiento prematuro^{67, 68}.

Partiendo de células endoteliales, Heimark y Schwartz⁶¹ han logrado aislar una proteína presente en las zonas de unión celular, que disminuye considerablemente a medida que la células se replica, y que desempeña una función inhibidora del crecimiento.

En las experiencias con cerdos sometidos a dieta hipercolesterolémica, Gerrity⁶⁹ demostró que sólo los monocitos de los individuos hipercolesterolémicos migran al interior de la íntima alterada por el contenido en lípidos del

plasma. De las áreas alteradas y con la permeabilidad aumentada aisló una sustancia activa no presente en las zonas sanas⁷⁰. Estos hallazgos sugieren que los acúmulos de monocitos en éstas áreas, son debidos a cambios que tienen lugar, tanto en las células endoteliales implicadas, como en los mismos monocitos, e incluso, en las células musculares lisas subyacentes, con el resultado de la agrupación de monocitos que se transforman en macrófagos y posteriormente en células espumosas, con lo que tiene lugar el nacimiento y desarrollo de la estria grasa⁵⁵.

1-1-5-3 Células musculares lisas. - Se encuentran presentes tanto en las estrias grasas como en las placas fibrosas, siendo las más numerosas en éstas últimas, por lo que constituyen una de las claves de la progresión de la enfermedad⁵⁷.

A su proliferación se añade el hecho de que secretan gran cantidad de matriz de tejido conectivo y su capacidad de almacenamiento de lípidos⁷⁰.

Estas células poseen receptores para la LDL^{71,72} y para el factor de crecimiento "FCDP"⁷³. Asimismo pueden tomar la apariencia de células espumosas⁵⁷. Las células musculares lisas pueden responder ante numerosos estímulos

quimiotácticos, lo que nos explica su acumulación en la íntima arterial⁵⁷.

Varios trabajos describen dos estados fenotípicos en las células musculares lisas⁷⁴⁻⁷⁶: el contractil y el sintético, representando distintas capacidades de respuesta ante la presencia de mitógenos u otros compuestos sanguíneos. También se ha documentado la secreción por parte de estas células de un factor de crecimiento similar o igual al "FCDF"⁷⁶ y que guarda relación con el desarrollo de estas, es decir, no está presente en el nacimiento, pero sí a los pocos meses de vida; este hecho había sido sugerido por los experimentos "in vitro" con células musculares lisas de ratas recién nacidas⁷⁷.

La posibilidad de la célula muscular lisa de sintetizar factores activos capaces de estimular la proliferación celular, cambia el enfoque clásico del problema que le otorgaba una función más pasiva en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

1-1-5-4 Plaquetas. - Se han determinado una serie de circunstancias ante las cuales las plaquetas interaccionan con el endotelio o/y el tejido conectivo. Entre éstas se incluyen la hipercolesterolemia^{49, 50}, homocistinuria^{78, 79}, tras la lesión provocada por catéteres⁷³⁻⁷⁵, o en las zonas

perianastomóticas, tras una intervención quirúrgica de by-pass arterial^{33,34}.

Cuando las plaquetas entran en contacto con el tejido conectivo subendotelial, liberan el contenido de sus gránulos³⁵. En condiciones normales, las células endoteliales se defienden de la agregación plaquetaria gracias a su capacidad de formar sustancias antitrombóticas como la heparina y la prostaciclina³⁶.

Las plaquetas contienen al menos dos mitógenos, el factor de crecimiento epidérmico³⁷ y el "FCDP"^{38,39}. Este último es especialmente importante, ya que desarrolla simultáneamente propiedades quimiotácticas^{30,31} y mitogénicas^{32,33}; pudiendo desencadenar la migración y proliferación de las células musculares lisas y fibroblastos. Senior y colaboradores⁴² han observado como las moléculas de "FCDP" desarrollan acciones distintas sobre las fibroblastos y los monocitos, sugiriendo la posibilidad de una transformación selectiva de la molécula "in vivo".

Otros compuestos liberados durante la agregación plaquetaria son el factor IV plaquetario, β -tromboglobulina y productos de la vía metabólica de la lipooxigenasa; capaces de inducir una quimiotaxis potente sobre los macrófagos y células musculares lisas^{30,31}.

1-1-5-5 Monocitos y Macrófagos. - Ha sido ampliamente documentado el papel de estas células en todas las respuestas tisulares ante la inflamación, así como su capacidad de transformación en macrófago o histiocito, capaz de servir de basurero celular, formando parte del sistema mononuclear fagocítico^{53, 54}.

Como explicamos anteriormente, uno de los primeros fenómenos que tienen lugar en la hipercolesterolemia inducida artificialmente, es la adherencia de los monocitos al endotelio arterial^{49, 54-56}.

Bevilacqua y colaboradores⁵⁵ han observado que la interleukina-1, que se encuentra en los macrófagos y células endoteliales, desencadena un incremento de la adherencia de éstos y de los neutrófilos al endotelio arterial. Asimismo, producen una de las más potentes sustancias quimiotácticas que se conocen, el leucotrieno B₄, derivado del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa⁵⁶.

Como apuntaremos más adelante, los distintos ácidos grasos de la dieta pueden intervenir, por medio de la inhibición competitiva, en la transformación de los productos finales en las vías metabólicas que conducen a la formación de las sustancias vasoactivas y quimiotácticas; de manera que se obtienen productos con mucha menor actividad por la misma vía.

Esto nos explica la gran variedad de respuestas encontradas en el comportamiento celular ante los mismos estímulos vitales. Siendo precisamente lo que sucede cuando se sustituye el ácido araquidónico (C20:4 ω -6) por otro de la familia ω -3 como el eicosapentaenoico (C20:5 ω -3), dando lugar por la misma vía de la lipooxigenasa al leucotrieno B₅ en sustitución del leucotrieno B₄, mucho más poderoso⁵⁷.

La migración y posterior transformación en células espumosas de los monocitos, al acumular lípidos y productos de desecho celulares, son parte de la función normal de estas células. Lo que no resulta tan claro, es la razón por la que se retrae la célula endotelial sobre sí misma. Posiblemente se deba a la acción de los macrófagos, que forman sustancias tóxicas, resultantes del metabolismo y oxidación de los distintos lípidos fagocitados, así como por la liberación de aniones superóxidos e hidrolasas lisosómicas⁵⁷.

En este sentido, el desarrollo de la estria grasa, podría ser considerado como una respuesta inflamatoria ante los cambios locales que tienen lugar en la arteria. Dichos cambios se encuentran asociados con diferentes factores de riesgo, como los elevados niveles de LDL sérica, la hipertensión y la diabetes⁵⁷.

Como sucede con las células endoteliales, musculares lisas y plaquetas, los macrófagos cultivados secretan un factor de crecimiento similar a los de éstas células, con actividad mitogénica y quimiotáctica^{88,89}.

1-1-5-6 "FCDP". - Esta molécula es una proteína catiónica¹⁰⁰⁻¹⁰³, que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, y muestra una alta afinidad por las células musculares lisas, fibroblastos y otras células mesenquimatosas¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, con la importante excepción de las células endoteliales¹⁰⁸.

Cuando la molécula de "FCDP" se une al receptor celular, desencadena unos cambios metabólicos celulares, que incluyen la fosforilación de una serie de proteínas de membrana y citoplásmicas, que afectan incluso a su propio receptor. Estos cambios incluyen un incremento en la síntesis de DNA, que alcanza su máximo a las 18-24 horas después de la interacción entre la célula y el "FCDP", y que se traduce en una duplicación celular, alrededor de 30 horas después¹¹⁰⁻¹¹³.

Asimismo, esta interacción entre la célula y el "FCDP" activa la fosfolipasa, la cual induce la formación y posterior de diglicéridos, seguida de liberación de ácidos grasos como araquidónico y otros^{114,115}.

La molécula de "FCDP" estimula dos fases de la formación de prostaglandinas: la primera tiene lugar en los momentos iniciales de la interacción con la célula, y consiste en una liberación de ácido araquidónico (de 5-30 minutos) y se sigue de la formación de nuevas moléculas de ciclooxigenasa por la célula¹¹⁶.

1-1-6 Lipoproteínas séricas. - Los lípidos se encuentran en la sangre en forma de lipoproteínas, que son unos complejos macromoleculares hidrosolubles, compuestos de lípidos (colesterol, triglicéridos, fosfolípidos), y una o más proteínas específicas denominadas apoproteínas.

Independientemente del tipo y composición, todas presentan una estructura común pseudomicelar, en las que las capas hidrofílicas de los fosfolípidos y apoproteínas se sitúan en la superficie, mientras que las hidrofóbicas de los ésteres de colesterol y triglicéridos, se orientan al interior¹¹⁷.

Atendiendo a su densidad, se han dividido en varias categorías:

1-1-6-1 Quilomicrones. - Su densidad es inferior a 0.95 g/ml. Se componen de un 98-99% de lípidos: aproximadamente 90% triglicéridos, 5% de fosfolípidos, 3% DE ésteres de colesterol; y un 2% de apoproteínas: A_I, A_{II}, A_{IV} y B^{11e-120}.

Son sintetizados exclusivamente por las células de la mucosa intestinal del duodeno y yeyuno, y sirven para transportar los triglicéridos procedentes de la dieta, resintetizados previamente en la pared intestinal¹²¹.

1-1-6-1-1 Cinética de los quilomicrones.- En un primer paso, ingresan en la circulación a través de los linfáticos intestinales, para posteriormente acceder a la circulación general vía conducto torácico. Una vez en el torrente sanguíneo, su vida media es muy corta, aproximadamente de 5-15 minutos, por lo que sólo se detecta, en ausencia de enfermedad, tras una comida copiosa¹²².

1-1-6-1-2 Transformación de los quilomicrones.- Después de ingresar en la circulación sanguínea, los triglicéridos de los quilomicrones son degradados por la acción de la lipoprotein lipasa (presente en músculo y tejido adiposo), siendo liberados de parte de los triglicéridos, los cuales son utilizados para la obtención de energía, o se almacenan en el tejido adiposo, por lo que las moléculas iniciales se transforman en "Quilomicron remnants" (FIGURA 3), continuando su camino hacia el hígado, enriquecidos relativamente en fosfolípidos, colesterol, y apoproteína C, siendo reconocidos por los hepatocitos y por las partículas de HDL, a las que transfiere parte de su membrana, fundamentalmente apoproteína A, y de la que toma apoproteínas C y E¹²²⁻¹²⁴.

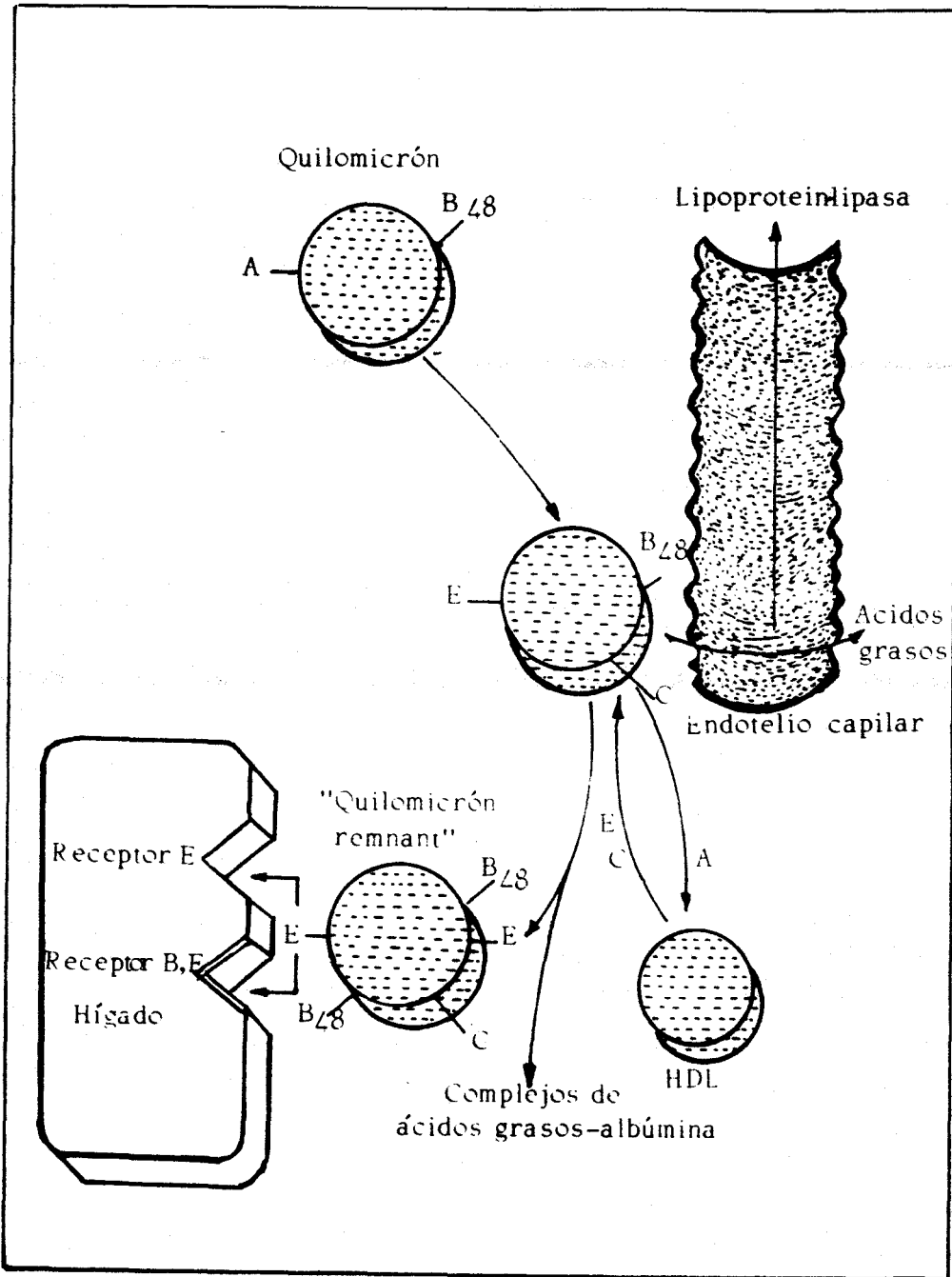


FIGURA 3: Cinética y catabolismo de los quilomicrones (explicación en el texto).

Las partículas halladas en el hígado, poseen una composición química muy similar a la de las VLDL plasmáticas. Por microscopía electrónica se ha comprobado que se tiñen como los triglicéridos y que son del tamaño de las VLDL, así como que aumentan la secreción de partículas de VLDL.

Las lipoproteínas nacientes y las lipoproteínas intestinales ricas en triglicéridos, son relativamente deficientes en apoproteínas, que adquieren después de su secreción por transferencia de las HDL¹²⁵. Cuando estas partículas son catabolizadas las moléculas de Apo-C regresan a la HDL. La transferencia de la Apo-C de la HDL a éstas lipoproteínas es de vital importancia, ya que uno de sus péptidos, la Apo-C_{II} es el cofactor que necesita la LPL para hidrolizar los triglicéridos, con lo que tiene lugar la liberación de ácidos grasos.

1-1-6-2 VLDL (very low density lipoproteins). - Su densidad es inferior a 1.006g/ml. Su origen es hepático. Sobre el 90% de los triglicéridos presentes en la sangre son sintetizados en el hígado y secretados en forma de partículas de VLDL. Su composición comprende: 60-70% triglicéridos, 10-15% fosfolípidos y colesterol, así como un 10% de proteínas¹²⁶.

1-1-6-2-1 Cinética de la VLDL.- Las partículas de VLDL, sufren una degradación plasmática por medio de la lipoproteín lipasa, localizada en la superficie luminal del endotelio capilar, principalmente en tejido adiposo y muscular, que las transforma en una proteína de densidad intermedia (IDL), y más tarde en LDL. Durante todo éste proceso, no se afecta en absoluto la naturaleza de su apoproteína B(B-100), por lo que toda la que se encuentra en la LDL procede de la VLDL^{127, 128}. Por otro lado, la apoproteína C, E, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos, son transferidos a la HDL¹²⁹ (FIGURA 4).

1-1-6-3 IDL (Intermediate-density lipoproteins).- Su densidad se encuentra comprendida entre los 1.006-1.019g/ml. Se encuentra normalmente en muy excasa cuantía. Está considerada un producto del metabolismo de la VLDL, y precursora de la LDL¹²⁹.

1-1-6-4 LDL (Low-density lipoproteins).- Su densidad se encuentra entre 1.019-1.063g/ml. Son las encargadas del transporte de la mayor parte del colesterol en la sangre (65-70% del total)¹³⁰. Resulta un producto metabólico de la VLDL^{130, 131} y su composición comprende un 75% de lípidos, fundamentalmente ésteres del colesterol, colesterol y fosfolípidos; el 25% de su masa se compone de proteínas, principalmente apoproteína B¹³¹.

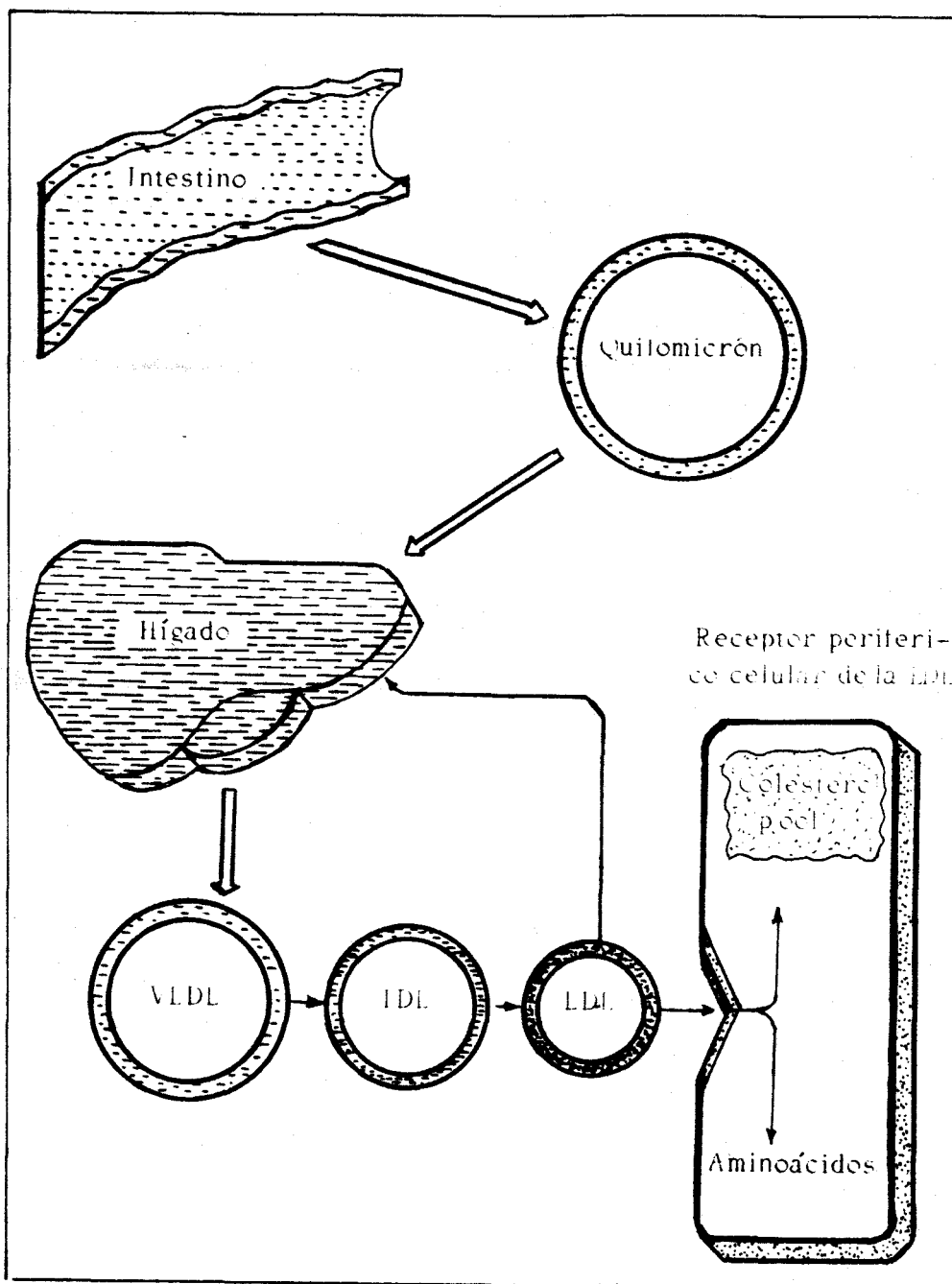


FIGURA 4: Cinética y catabolismo de la VLDL. (Explicación en el texto)

Su núcleo se encuentra formado por los ésteres del colesterol y los triglicéridos, constituyendo su porción hidrofóbica, que se rodea de los fosfolípidos polares y la apoproteína B¹⁰⁰.

1-1-6-4-1 Cinética de la LDL. - Las concentraciones séricas de las LDL se correlacionan negativamente con su velocidad de catabolización. Sniderman¹³³ demostró que la velocidad de catabolización de la LDL no decrecía, sino que mejoraba tras la hepatectomía en el cerdo, lo cual indicaba que su mejor lugar para su catabolismo era extrahepático.

La LDL se une a los receptores celulares de membrana descritos por G y B^{52, 53, 134-136}, ingresando posteriormente en el interior celular, donde sufre un proceso de hidrólisis por medio de hidrolasas lisosómicas con lo que se libera colesterol (FIGURA 5).

1-1-6-4-2 Mecanismos de control. - El incremento en la concentración celular de colesterol libre, determina la activación de tres mecanismos de regulación:

1-Inhibición de la síntesis de la enzima 3-hidroxi-metil-glutaril CoA, que regula la síntesis de novo de colesterol.

2-Incremento de la actividad de la enzima colesterol acil transferasa, con lo que se almacena el exceso de colesterol en el citoplasma.

3-Inhibición de la síntesis de receptores de membrana para la LDL, para proteger a la célula de una acumulación excesiva.

1-1-6-5 HDL (High-density lipoproteins). - Su densidad oscila en los 1.063-1.210g/ml. Es producida por el intestino y el hígado en forma de precursores que son transformados rápidamente en el plasma; es capaz de extraer el colesterol de las células y transportarlo de vuelta al hígado. Las subfracciones de HDL: HDL₁ (1.055-1.085g/ml), HDL₂ (1.063-1.15g/ml) y HDL₃ (1.15-1.21g/ml), se diferencian en base a su composición y propiedades funcionales y estructurales^{137, 138}.

En la HDL₁, el 50% de su masa está compuesta de proteínas; el 30% son fosfolípidos, entre el 10 y el 20%, ésteres de colesterol y el 5% son triglicéridos. HDL₂: 60% lípidos, 40% proteínas. HDL₃: 45% lípidos y 55% proteínas. Las apoproteínas que la componen son fundamentalmente, la Apo A₁ y la Apo A₁₁.

Como sucede con las otras lipoproteínas, los grupos de fosfatidilcolina y esfingomielinina, así como las apoproteínas,

se orientan hacia la fase acuosa, mientras que los lípidos no polares como los ésteres del colesterol y triglicéridos, se encuentran en el interior de la partícula.

La apo-A₁ es la que se encuentra en mayor proporción, y es la que participa en la reacción de la LCAT¹³⁹. Los péptidos del grupo C son varios y cada uno de ellos tiene funciones diferentes; estos péptidos hacen de lanzaderas dinámicas entre las HDL, las VLDL y las IDL que circulan en el plasma¹²⁵, ya que su péptido C₁₁ es el cofactor que necesita la LPL¹⁴⁰.

1-1-6-5-1 Cinética de las HDL. - La biosíntesis de la HDL, se encuentra directamente vinculada con la lipólisis de los quilomicrones¹⁴¹. Se ha postulado, que durante la hidrólisis de los quilomicrones, se forman partículas discoidales de HDL, sobre las que actúa la enzima lecitin: colesterol acil transferasa, que las configura mediante la esterificación del colesterol libre, presente en la superficie de la partícula discoidal formando así un núcleo hidrofóbico en el interior de la partícula que adopta progresivamente y a medida que se esterifica su colesterol libre de superficie una configuración esférica. La apoproteína A₁, también resulta transferida casi en su totalidad a las partículas de HDL desde los quilomicrones¹⁴².

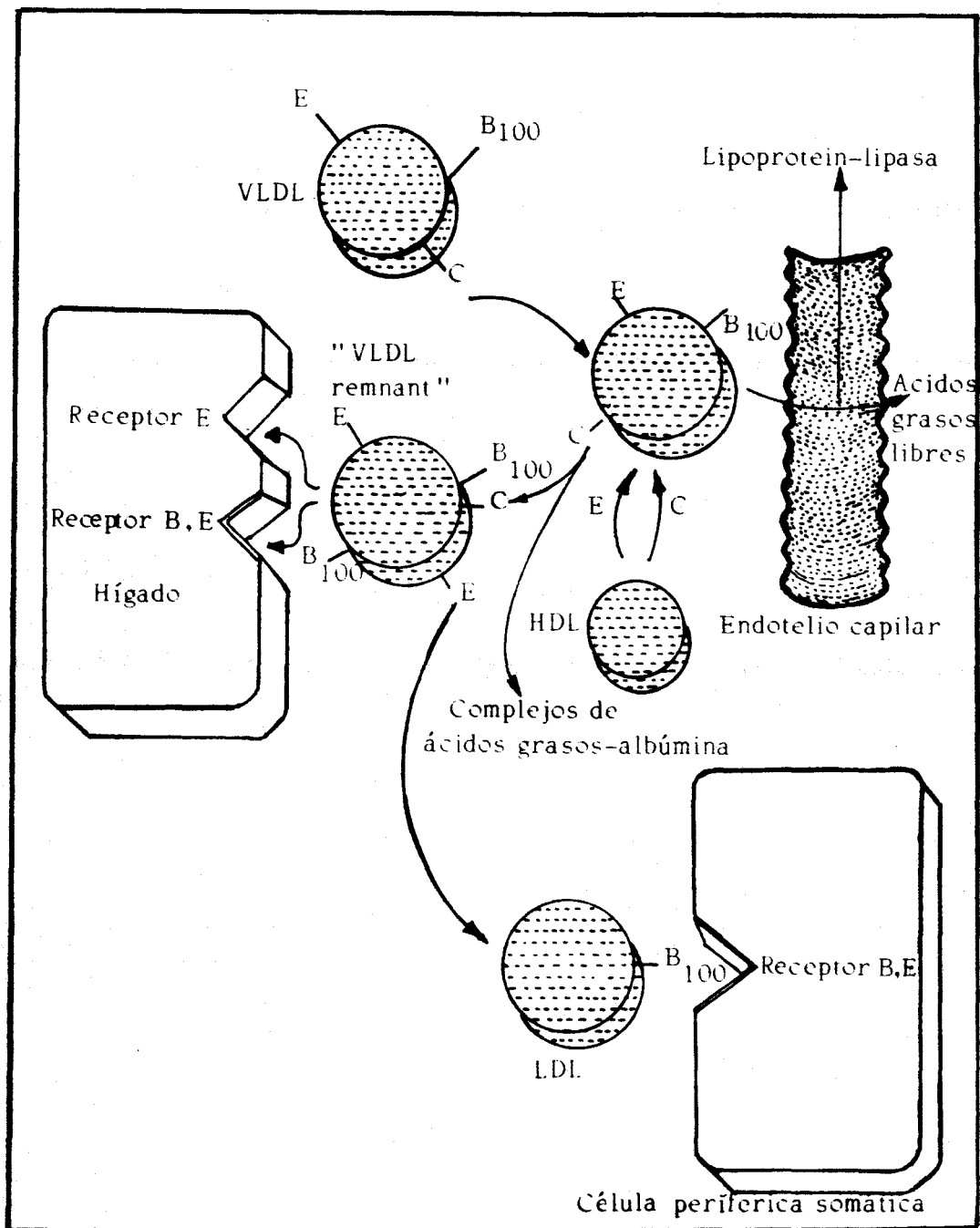


FIGURA 5: Cinética y catabolismo de la LDL. (Explicación en el texto)

La enzima LPL es la responsable de la transferencia de la apo-A_I de los quilomicrones a las HDL. Se ha comprobado, tanto "in vitro" como "in vivo", que durante la hidrólisis de los triglicéridos que desencadena ésta enzima en los quilomicrones, se transfieren lípidos superficiales de éstas partículas a la HDL^{143, 144}.

Las apoproteínas más numerosas en las HDL, Apo A_I y Apo A_{II}, son adquiridas después de su secreción. Las HDL nacientes son más ricas en Apo E que en Apo A¹⁴⁵, por el contrario, las HDL plasmáticas periféricas, tanto en la rata como en el hombre, tienen preponderancia en Apo A_I. Se piensa que la maduración de la HDL implica una pérdida de Apo E y una ganancia en Apo A¹⁴⁶.

Dada la relación inversa entre los niveles de HDL y la aterosclerosis coronaria, resulta importante determinar el origen del péptido A de las HDL¹⁴⁷.

La Apo A_I y la A_{II} están presentes en los quilomicrones del conducto torácico, tanto en las ratas como en el hombre, siendo la primera de ellas sintetizada por el intestino delgado, por lo que se deduce que son los quilomicrones una importante fuente de Apo A para las HDL.

La otra enzima que interviene de forma determinante en el metabolismo de la HDL es la LCAT, la cual utilizando como cofactor la apo-A₁, es la responsable de la esterificación del colesterol en las HDL, particularmente en la HDL₂¹⁴⁸. Su ausencia, en la deficiencia familiar de LCAT está asociada con la reducción de la concentración de HDL y con una marcada alteración en la composición y estructura de las HDL¹⁴⁹.

La fracción 1 de la HDL, contiene gran cantidad de apoproteína E, por el que accede al receptor celular B-E, de esta forma, puede extraer los lípidos intracelulares para que sean catabolizados en el hígado y expulsados mediante la secreción biliar¹⁵⁰.

La implicación de los niveles séricos de colesterol en la aterosclerosis, ha sido demostrada en numerosos estudios epidemiológicos^{9, 10, 11, 16, 21, 26}; pero aún son objeto de investigación los mecanismos metabólicos implicados en el desarrollo de la lesión.

G-B mostraron como la célula se defiende del exceso de colesterol intracelular gracias a la modulación de la síntesis de receptores de membrana B-E, donde se fijan las apoproteínas B(LDL) y E(HDL)^{52, 53, 134-136}.

Los niveles elevados de LDL, conducen, si se mantienen de forma crónica, a una disminución de la maleabilidad del endotelio, lo que unido a las alteraciones del flujo que tienen lugar en las bifurcaciones de los vasos, explica la selectividad en la localización de las placas en determinadas regiones de la anatomía^{49, 50}.

Recientemente, Cathcart y cols¹⁵¹, han observado como los productos derivados de la oxidación de la LDL por los macrófagos, son tóxicos para los fibroblastos cultivados; si extrapolamos estos hechos al endotelio en condiciones de normalidad, podemos explicarnos la retracción endotelial que tiene lugar sobre las lesiones iniciales de la aterosclerosis. Hemos de tener en cuenta que no son sólo los macrófagos las únicas células que acumulan lípidos en la íntima, sino que también intervienen las células musculares lisas y fibroblastos, pudiendo adoptar todas ellas la apariencia de células espumosas.

1-2 ACIDOS GRASOS

1-2-1 Concepto. - Son moléculas hidrocarbonadas formadas por una cadena larga, de un número generalmente par de átomos de carbono y con un grupo carboxilo terminal.

La cadena puede ser saturada o bien contener uno o más enlaces dobles. Los ácidos grasos difieren, en primer lugar, en la longitud de su cadena y en el número y posición de sus enlaces no saturados¹⁵².

Generalizando, podemos decir, que casi todos poseen un número par de átomos de carbono y tienen cadenas cuyas longitudes se hallan comprendidas entre los 14 y los 22 átomos de carbono; los que poseen 16 ó 18 átomos, son con mucho, los más abundantes. En general, los ácidos grasos insaturados predominan sobre los de tipo saturado, especialmente en las grasas neutras y en las células que viven a temperaturas bajas¹⁵².

1-2-2 Nomenclatura y estructura. - En la mayoría de los ácidos grasos no saturados presentes en los organismos superiores existe un enlace doble entre los átomos de carbono 9 y 10; y pueden contener enlaces dobles adicionales entre el C₁₀ y el carboxilo terminal^{152, 153}.

Los ácidos grasos pueden configurarse en el espacio en un número infinito de conformaciones, porque cada uno de los enlaces sencillos del esqueleto carbonado posee completa libertad de rotación. Sin embargo, los dobles enlaces de la cadena, conforman rodillas rígidas imposibilitadas para el giro.

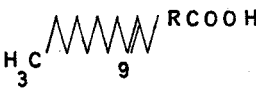


FAMILIA	ACIDO GRASO MADRE	ORIGEN	ESTRUCTURA	METABOLITOS MAS INPORTANTES
SATURADOS	Acido acético	Sint, acetato	sin dobles enlaces	C16:0 (Palmitico)
PUFA ω -9	Acido oleico C18:1 ω -9	Sint, acetato Grasas animales Grasas vegetales		C20:3 (Eicosatrienoico)
PUFA ω -6	Acido linoleico C18:2 ω -6	Grasas vegetales		C20:3 (Dihomo- γ -linolénico) C20:4 (Araquidónico)
PUFA ω -3	A, eicosapentaenoico C20:5 ω -3	Grasas marinas		C22:6 (Docosahexaenoico)

FIGURA 7: Principales familias de ácidos grasos y sus metabolitos más importantes

El primer átomo de carbono de la cadena se denomina C_1 o α , por lo que el último toma su numeración correspondiente y se le denomina en general carbono ω . Atendiendo a esta nomenclatura, el último doble enlace de la cadena se nombra en relación a éste carbono, siendo los ácidos grasos de la familia ω -3 aquellos en los que el doble enlace se encuentra a 3 carbonos de distancia del carbono ω , y los de la familia ω -5, aquellos cuyo último doble enlace se encuentra a 5 carbonos de distancia del último metilo de la cadena¹⁵³.

Estas moléculas no se suelen encontrar en estado libre, ya que, en condiciones normales se encuentran esterificando los grupos alcoholes de las distintas moléculas como el glicerol o colesterol, con lo que se da lugar a las distintas moléculas grasas.

Las principales familias de ácidos grasos, son cuatro: saturados, insaturados ω -9, insaturados ω -6 e insaturados ω -3 (FIGURA 7).

Los ácidos grasos saturados se encuentran en la mayoría de los alimentos y son sintetizados también en el cuerpo a partir de acetato.

El principal ácido grasos de la familia ω -9 es el ácido oleico ω -9, que puede ser sintetizado fácilmente a partir de

acetato y ácidos grasos saturados e incorporado a partir de las grasas animales o vegetales.

Los ácidos linoleico (C18:2 ω -6) y linolénico (C18:3 ω -3) no se pueden sintetizar en el organismo, por lo que se denominan esenciales.

Los ácidos grasos de gran longitud de cadena como araquidónico (C20:4 ω -6), eicosatrienoico (C20:3 ω -3), eicosapentaenoico (C20:5 ω -3), y docosahexaenoico (C22:6 ω -3); pueden ser obtenidos por elongación a partir del linoleico y linolénico, respectivamente, o por ingestión de alimentos que los contienen^{153, 154}.

Los ácidos grasos poliinsaturados de la familia ω -3 son sintetizados en el fitoplacton a partir de linolénico y representan la mayoría de los ácidos ω -3 de los pescados marinos¹⁵⁵.

1-2-3 Papel de los ácidos grasos en la aterosclerosis. - Los ácidos grasos son precursores de moléculas activas como los tromboxanos, leucotrienos y prostaglandinas.

El más estudiado hasta la fecha es el ácido araquidónico (C20:4 ω -6), que da lugar a la formación de prostaglandinas tanto en plaquetas como en células endoteliales. Las más

señaladas son la prostaciclina I_2 (PGI_2) y tromboxano A_2 , así como leucotrieno B_4 .

Se ha demostrado recientemente que el ácido eicosapentanoico ($C_{20:5}$ ω -3), da lugar a la formación de tromboxano A_2 , por el camino de la ciclooxigenasa, inhibiendo competitivamente la formación de TxA_2 derivado del araquidónico. Asimismo, este ácido, y el docosahexanoico ($C_{22:6}$ ω -3), dan lugar a la formación de leucotrieno B_5 por la vía de la lipooxigenasa, con mucha menor capacidad quimiotáctica y agregante que el leucotrieno B_4 derivado del araquidónico por la misma vía, con lo que se inhibe competitivamente su formación²⁷.

Bonnie, Weiner y cols¹⁵⁶ han puesto de manifiesto como una dieta enriquecida en ácidos grasos, protege del desarrollo de lesiones ateroscleróticas, incluso asociándola a dietas hipercolesterolémicas. Estos investigadores sometieron a dos grupos idénticos de cerdos de la raza Yorkshire a una dieta hipercolesterolémica, añadiendo a la dieta de uno de los grupos, un suplemento de aceite de hígado de bacalao. A los 8 meses, se procedió al sacrificio de los animales, observándose una diferencia notable en la extensión de las lesiones ateroscleróticas, mucho más extendidas y evolucionadas entre los animales que no tomaron el suplemento de ácidos grasos. En éste caso las mayor gravedad y extensión de las lesiones no

podieron ser achacadas al patrón lipoproteínico, ya que no se apreciaron diferencias entre los grupos.

Si se pudo objetivar como en las plaquetas el ácido araquidónico disminuyó claramente en el grupo que se suplementó con aceite de pescado, así como aumento claramente el ácido eicosapentanoico de las plaquetas, y disminuyeron los tromboxanos séricos en el mismo grupo. Este trabajo sugiere que los cambios se debieron a modificaciones en el metabolismo de las prostaglandinas.

Otros trabajos muestran que los ácidos grasos modifican el patrón lipoproteico de los individuos. En esta línea se sitúa el publicado por Beverley y cols¹¹⁵⁷, los cuales consiguieron reducir a niveles dentro de la normalidad los triglicéridos de 20 individuos con hipertrigliceridemia y a 10 con hiperlipidemia familiar de tipo V con un suplemento de ácidos grasos de la serie ω -3. Sin embargo, al sustituir el suplemento de ácidos grasos ω -3, por otros de origen vegetal (ω -6), los niveles de triglicéridos se volvieron a elevar a las cotas del inicio de la experiencia.

En la misma línea que el estudio de Beverley se sitúan los trabajos de Subbaiah¹⁵⁸, que muestra como los ácidos grasos ω -3 mejoran el transporte de colesterol, incrementando la esterificación del que se encuentra en forma libre. Harris y

cols han documentado una disminución de la lipemia posprandial, con descensos marcados de los niveles de VLDL y de LDL en voluntarios sanos que fueron suplementados con ácidos grasos de la familia ω -3.

Todos estos indicios nos hacen pensar en un muy activo papel desarrollado por éstas moléculas tanto sobre la síntesis de metabolitos activos, como sobre el metabolismo lipoproteico, donde pueden provocar sorprendentes cambios, con el resultado que ponen de manifiesto los distintos estudios señalados anteriormente, en la génesis de las placas eteromatosas.

2-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A lo largo de la introducción hemos revisado los conceptos actuales sobre la aterosclerosis coronaria, los distintos factores que inciden en su desarrollo, y las teorías más recientes sobre su patogenia. Asimismo hemos comentado la naturaleza, estructura y función de las lipoproteínas y de los ácidos grasos séricos.

Estudios experimentales han confirmado que cambios en la composición de los ácidos grasos pueden estimular o inhibir el desarrollo de aterosclerosis y trombosis (sustrato patológico de la enfermedad coronaria). Por otro lado, los cambios dietarios pueden inducir la regresión de las lesiones ateroscleróticas previamente formadas.

Los estudios clínicos y epidemiológicos indican que en áreas donde la ingesta de pescado es elevada, la incidencia de enfermedades cardiovasculares es muy baja¹⁵⁵⁻¹⁶³.

Los resultados obtenidos por Dyerberg^{160, 161}, examinando nativos groenlandeses, grandes consumidores de alimentos marinos, frente a daneses, indican que los esquimales presentan cifras más bajas de triglicéridos y colesterol

debido a tener niveles más bajos de VLDL, de LDL y más altos de HDL. Por el contrario, estos mismos individuos, una vez expatriados en Dinamarca, no presentaban diferencias en cuanto a los valores de lípidos plasmáticos con los daneses, descartándose la posibilidad de un origen genético en su patrón lipoproteico. Cuando se comparó la composición grasa de la dieta de los daneses y de los esquimales, se vió que éstos consumían más ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados que aquellos, y que los poliinsaturados que ingerían pertenecen principalmente a la familia ω -3^{151, 152}.

Otros estudios han demostrado que una dieta rica en ácidos grasos de la familia ω -3 induce una concentración elevada de HDL¹⁵³, lo cual se ha correlacionado ampliamente en bibliografía con una disminución del riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria.

Los estudios de intervención realizados sobre animales¹⁵⁴ nos confirman la importancia de estas sustancias en la integridad de la pared arterial.

Los conceptos actuales acerca de la patogenia de esta enfermedad, apuntan hacia un mayor protagonismo de los mediadores celulares en la respuesta del vaso a la agresión, de forma que las células que podían parecer más pasivas, como las endoteliales y musculares lisas, desempeñan un importante

papel mediante la secreción de factores activos, en los que intervendrían los ácidos grasos como precursores de tromboxanos y leucotrienos.

La posibilidad de identificar y cuantificar los distintos ácidos grasos séricos, mediante técnicas precisas como la cromatografía de gas, nos abren el camino de estudiar en nuestro medio, la real implicación de estas moléculas en la cardiopatía aterosclerótica coronaria.

La angiografía coronaria selectiva constituye una técnica diagnóstica de gran precisión, con la que podemos determinar con la mayor exactitud la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria.

A pesar de la evidencia de la implicación de los ácidos grasos en el desarrollo de la enfermedad, no disponemos de datos angiográficos que nos cuantifiquen anatómicamente, en que medida influyen en la progresión de las lesiones

El propósito de este trabajo ha sido intentar esclarecer algunas interrogantes acerca del patrón lipídico en la cardiopatía isquémica.

A tal respecto, las preguntas básicas que nos hacemos, y que intentamos responder, son las siguientes:

¿La composición en ácidos grasos de los lípidos séricos ejerce algún papel en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas?

¿Existe alguna relación entre la anatomía de las lesiones ateroscleróticas coronarias y la composición de ácidos grasos séricos?

En el caso de que exista alguna relación entre dichos ácidos y la anatomía de las lesiones, ¿cual o cuales de ellos se encuentran más directamente implicados?

La protección de que gozan los individuos con mayor proporción de ácidos grasos de la familia ω -3 con respecto a la cardiopatía isquémica ¿se debe a la acción hipolipemiante que desempeñan o ejercen otro papel en el que la protección es consecuencia de su actuación independientemente de las concentraciones de los lípidos séricos?

3-MATERIAL Y METODO

3-MATERIAL Y METODO

3-1 Pacientes con infarto de miocardio.- Entre el mes de Enero de 1985 y el de Diciembre de 1986 se practicaron en el Servicio de Hemodinámica y angiografía del Hospital Universitario de Sevilla, un total de 700 angiografías coronarias en pacientes con infarto de miocardio.

Los criterios de inclusión en el presente estudio fueron los siguientes:

- a) Edad comprendida entre 45 y 55 años.
- b) Tensión arterial sistólica <165 mmHg
- c) Tensión arterial diastólica <90 mmHg
- d) Tabaquismo <20 cigarrillos día
- e) Alcoholismo <6 grs/día
- f) Sobrepeso <20%
- g) No padecer diabetes
- h) Ausencia de tratamiento anticoagulante con heparina.
- i) Haber padecido un infarto de miocardio demostrado de forma objetiva mediante electrocardiografía y/o cambios en la CPK.

Con estas características se formó un grupo de estudio de 65 pacientes.

3-2 Grupo Control. - En el mismo periodo de tiempo fueron estudiados hemodinámicamente, 435 enfermos valvulares.

Los criterios de inclusión en el presente estudio fueron los siguientes:

- a) Edad comprendida entre 45 y 55 años.
- b) Tensión arterial sistólica <165mmHg
- c) Tensión arterial diastólica <95mmHg
- d) Tabaquismo <20 cigarrillos/día
- e) Alcoholismo <6 grs/día
- f) Sobrepeso <20%
- g) No padecer diabetes
- h) Ausencia de tratamiento anticoagulante con heparina.
- i) Arbol coronario libre de lesiones ateroscleróticas.

Con estas características se formó un grupo control de 45 pacientes.

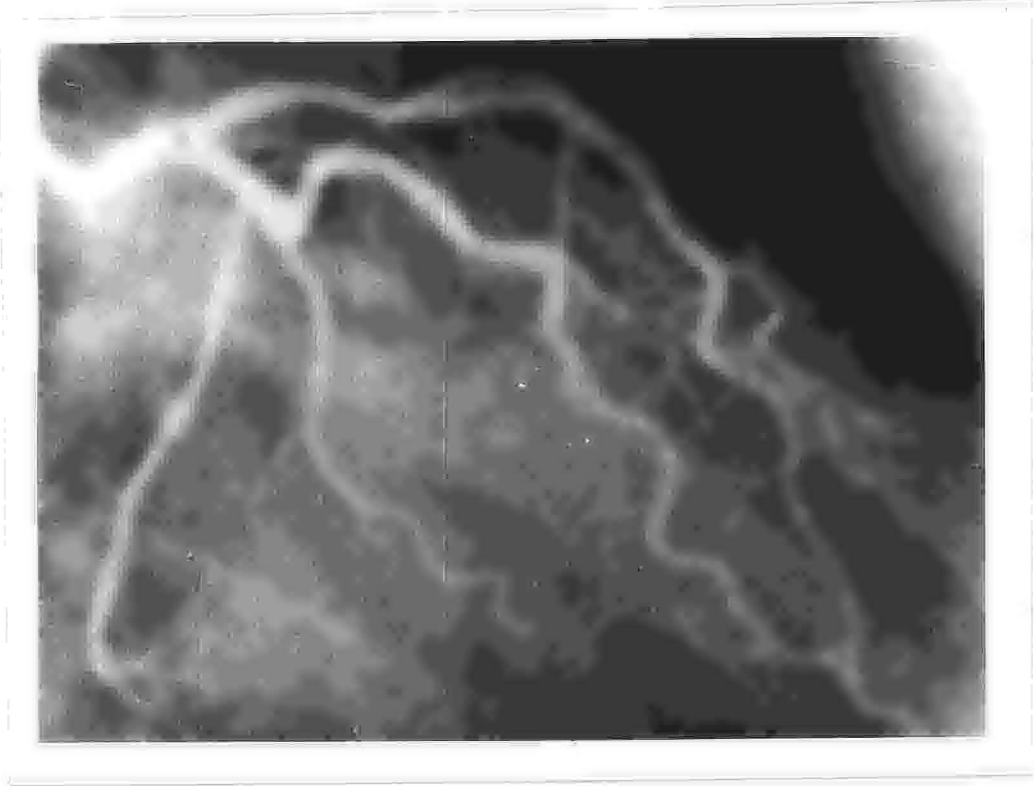
3-3 Estudio coronariográfico. - En la actualidad, la angiografía coronaria constituye un procedimiento objetivo con

el que podemos examinar la totalidad del árbol arterial coronario.

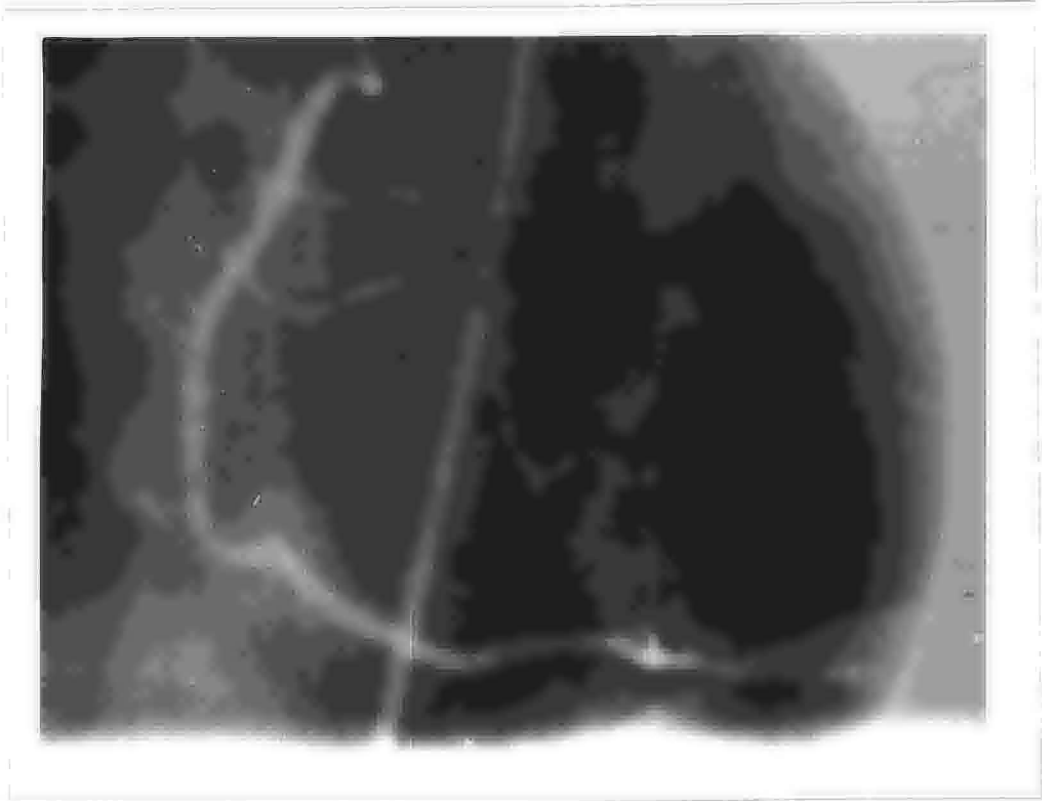
Para la práctica de cualquier procedimiento hemodinámico, es imprescindible un estudio exhaustivo previo que excluya trastornos de la coagulación o iónicos severos. El protocolo incluye un estudio radiológico del torax, así como electrocardiograma recientes. El paciente debe guardar un periodo de ayuna de al menos 12 horas, y recibir información sobre la exploración que se le va a practicar.

Si no existe contraindicación para la práctica del procedimiento, y tras la firma de la autorización preceptiva por el enfermo, se interroga y explora de nuevo al paciente. Seguidamente se administra una sedación suave con 10 mg de diazepam intramuscular.

Nuestro grupo de trabajo sigue las indicaciones internacionales en cuanto a protocolos de seguridad¹⁶⁴, por lo cual, y como procedimiento de rutina, se monitoriza al paciente y se le canaliza una vía venosa periférica, con objeto de poder administrar urgentemente la medicación que necesite. Asimismo se encuentra permanentemente conectado un carro de parada cardíaca, con el desfibrilador y un cateter electrodo con un generador de marcapasos listos para su uso inmediato.



FOTOGRAFIA 1: Cineangiograma de la arteria coronaria izquierda en proyección oblicua anterior derecha a 30°.



FOTOGRAFIA 2: Cineangiograma de la arteria coronaria derecha en proyección postero-anterior.

En nuestro laboratorio de Hemodinámica y Angiografía, empleamos la técnica de Seldinger¹⁹⁵⁵ con algunas modificaciones sobre el procedimiento original^{1953, 1957}, que por medio de una punción percutánea nos permite acceder con el cateter al interior del vaso sin necesidad de su exposición quirúrgica. La cateterización arterial puede ser practicada por vía femoral, braquial o axilar, siendo la primera, la que más usamos para la práctica de la coronariografía en nuestro laboratorio.

Una vez rasurada y desinfectada la zona con una solución de iodo, se cubre al paciente con paños estériles y se procede a la infiltración de la zona de la punción con 10-15 ml de lidocaína al 2%. El área de punción la localizamos de 1 a 3 cms por debajo del ligamento inguinal izquierdo, localizando el pulso arterial mediante palpación con los tres dedos centrales de la mano izquierda, colocando el dedo anular justo sobre el ligamento inguinal. La punción la realizamos con una aguja de Potts-Cournand de grueso calibre (14-18 G), compuesta de una cánula externa flexible y un cuerpo interno rígido y puntiagudo rematado por un pequeño depósito que se llena de sangre cuando la aguja se introduce en un vaso sanguíneo; en este momento, se retira el cuerpo rígido, con objeto de que la sangre fluya libremente al exterior y podamos canalizar el vaso mediante una guía atraumática. Una vez que se encuentra

la guía en el interior del vaso, y tras una pequeña incisión con un bisturí, tunelizamos el tejido celular subcutáneo con un mosquito cerrado.

A través de la guía se introduce un dilatador arterial para seguidamente, y después de extraído éste, enhebrar a través de la guía un cateter "Pig-Tail" de ventriculografía, que introducimos hasta ventrículo izquierdo con control fluoroscópico.

Por medio de una cápsula de cuarzo conectada a un polígrafo Hewlett-Packard, obtenemos la curva de presión intracavitaria ventricular.

En nuestro laboratorio seguimos las mismas técnicas para la ventriculografía que la mayoría de los centros de prestigio¹⁶⁸. El procedimiento es el siguiente: una vez colocado el cateter en la posición correcta, es decir en la cámara de entrada ventricular izquierda, realizamos una inyección de contraste radiopaco mediante un aparato inyector de flujo que nos permite seleccionar la volumen y la velocidad de contraste inyectado. En nuestro laboratorio empleamos 50 ml de Omnitrast® (Iohexol 75.5%) en un tiempo de inyección de 3.5 segundos, lo que nos permite la filmación de varios ciclos cardiacos en la proyección oblicua anterior derecha a 30° con

una cámara de cineangiografía 35 mm con una velocidad de filmación de 50 imágenes por segundo.

Una vez realizada la ventriculografía izquierda, volvemos a recoger el trazado de presiones intraventricular y en la raíz aórtica, con lo que descartamos gradientes de presión a través del plano valvular.

La técnica de la coronariografía que usamos en nuestro Servicio de Hemodinámica y Angiografía es la de Judkins¹⁶³, con alguna modificación¹⁷⁰, que utiliza catéteres preformados. El mismo Judkins ha declarado que los catéteres saben el camino que tienen que seguir, si no se lo impide el operador. Si la curva del cateter es la adecuada, en el 80-90% de los casos, se emplazará en el ostium coronario sin una manipulación excesiva.

Para poder cuantificar los distintos segmentos del árbol coronario es imprescindible la realización de los angiogramas en múltiples proyecciones, especialmente si nos encontramos con lesiones de carácter excéntrico. En nuestro laboratorio de Hemodinámica y Angiografía utilizamos las proyecciones postero-anterior, oblicua anterior derecha a 30°, anguladas caudo-craneal y cráneo-caudal, oblicua anterior izquierda a 60° y lateral a 90° para la arteria coronaria izquierda. Para la arteria coronaria derecha, usamos las proyecciones postero-

anterior, oblicua anterior derecha a 30°, oblicua anterior izquierda a 45 y 60° y lateral izquierda a 90°
FOTOGRAFIAS 1 y 2.

3-3-1 Valoración de las coronariografías. - El grado de estenosis se cuantifica en la cineangiografía coronaria mediante una evaluación visual del porcentaje de reducción de la luz vascular en relación con los segmentos normales adyacentes como muestra la figura 8.

Para poder comparar la severidad de la aterosclerosis coronaria en un amplio grupo de pacientes, utilizamos dos baremos distintos. El primero de ellos es el desarrollado por Leaman¹⁷¹ (FIGURA 9), que otorga distinto valor a lesiones con la misma reducción del diámetro, dependiendo del lugar que ocupen en el vaso. El otro baremo utilizado es el desarrollado por Jenkins¹⁷² (FIGURA 10), que valora las lesiones que aparecen sobre ocho segmentos proximales de la misma forma, cuantificando las que reducen la luz arterial en menos de un 50%, no contempladas en el baremo de Leaman.

3-3-1-1 Baremo de Leaman. - El sistema que utilizó Leaman, se basó en el aporte de sangre al miocardio de cada segmento del árbol arterial coronario. El flujo de sangre que recibe el ventrículo izquierdo se ha determinado aproximadamente sobre 96ml/100gr de músculo¹⁷³⁻¹⁷⁵.

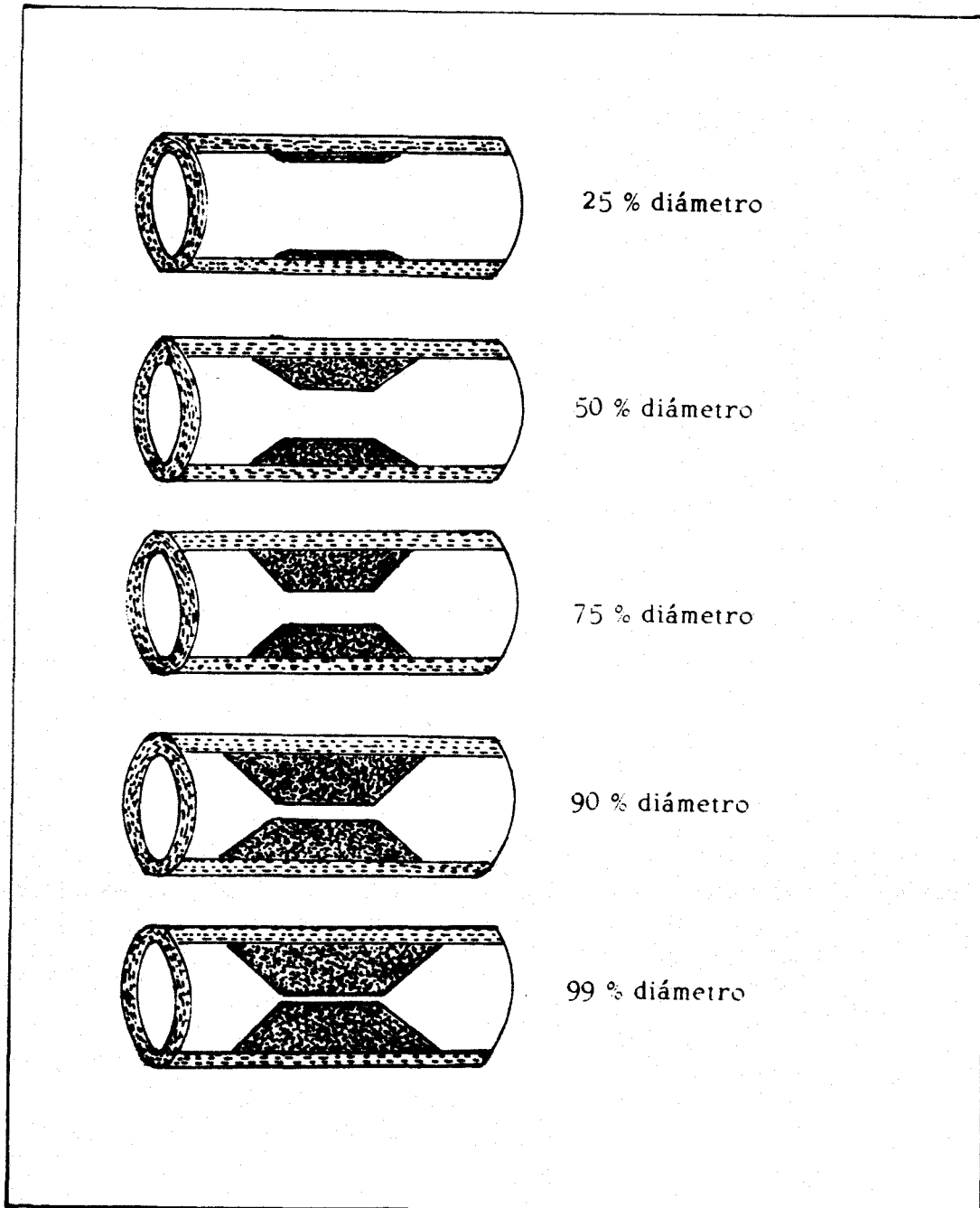


FIGURA 8: Grados de estenosis arteriales vistas según una sección longitudinal.

Arteriograma Coronario

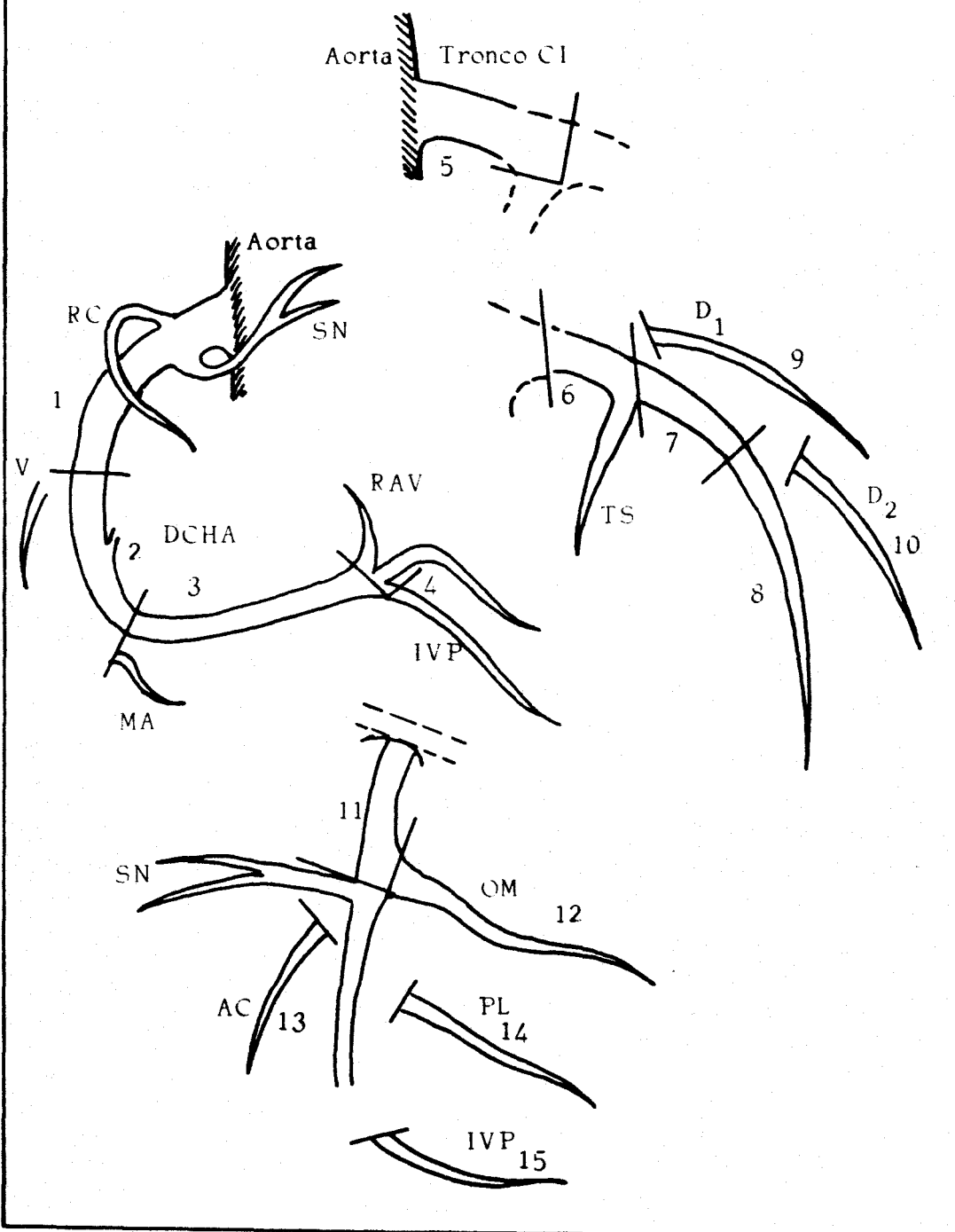


FIGURA 9: visión esquemática del árbol arterial coronario según el esquema de la American Heart Association, utilizado en el baremo de Leaman (Explicación en página siguiente)

<u>Segmento</u>	<u>Dominancia dcha</u>	<u>Dominancia izda</u>	<u>% de reducción</u>	<u>Factor de carga</u>
1	1.0	0.0	70-89	1
2	1.0	0.0	90-99	3
3	1.0	0.0	100	5
4	1.0	0.0		
5	5.0	6.0		
6	3.5	3.5		
7	2.5	2.5		
8	1.0	1.0		
9	1.0	1.0		
10	0.5	0.5		
11	1.5	2.5		
12	1.0	1.0		
13	0.5	1.5		
14	0.5	1.0		
15	0.0	1.0		

SN: Rama del nodo sinusal; RC: Rama del cono; RAV: Rama del nodo AV; IVP: Rama interventricular posterior; D₁: 1ª rama diagonal; D₂: 2ª rama diagonal; TS: Tronco septal; OM: Rama obtusa marginal; PL: Rama postero-lateral; AC: Rama auricular.

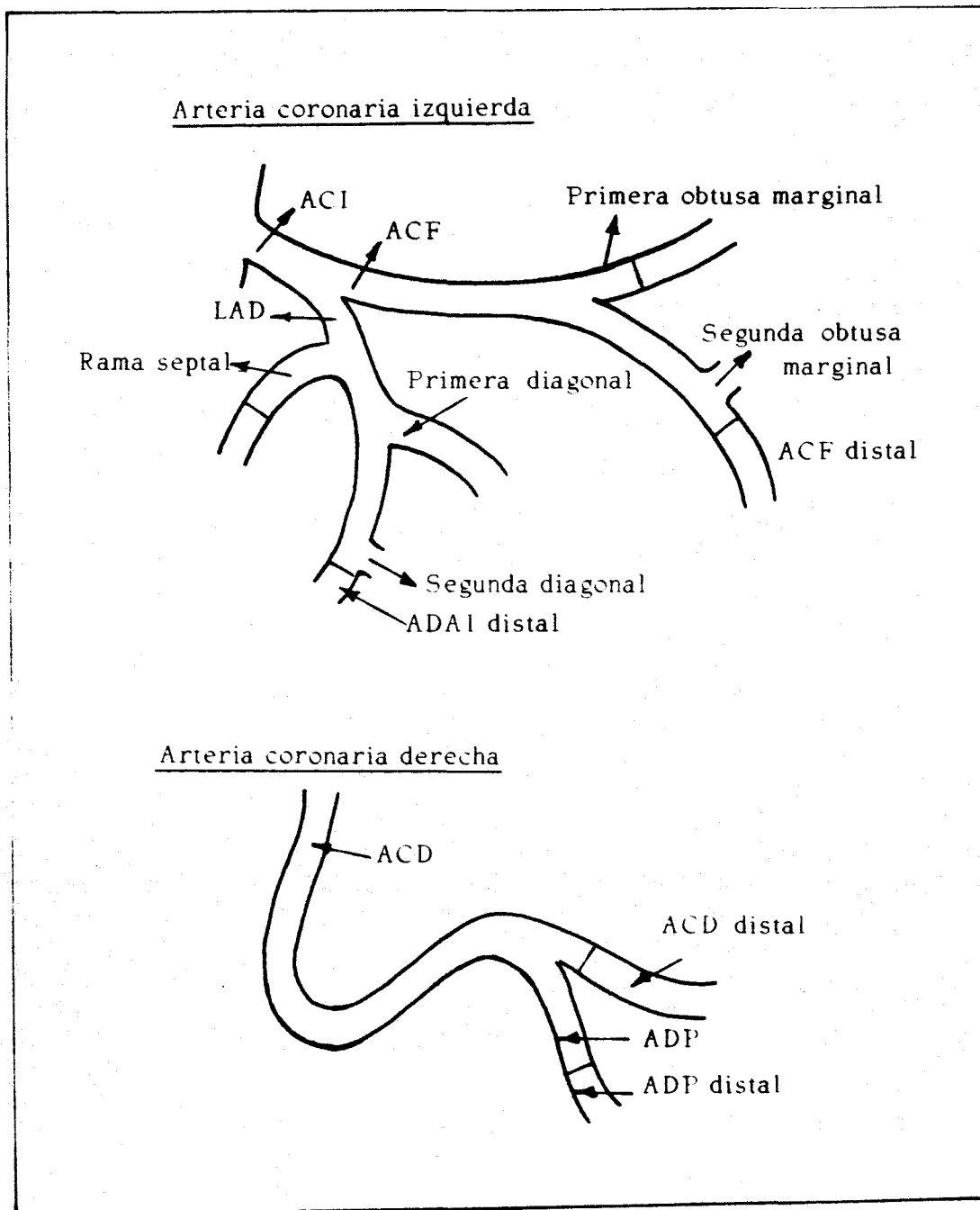


FIGURA 10: Esquema del arbol arterial coronario según Jenkins.
 ACI: Arteria coronaria izquierda. ACF: Arteria circunfleja.
 AD: Arteria descendente anterior. ACD: Arteria coronaria
 derecha. ADP: Arteria descendente posterior.

Por otro lado, se ha demostrado, que en el caso de circulación coronaria con dominancia derecha, la arteria coronaria derecha aporta el 16% de la sangre que recibe el ventrículo izquierdo, mientras que la arteria coronaria izquierda lo hace en un 84%^{17e-17e}. De ésta forma la arteria coronaria izquierda transporta cinco veces más sangre que la arteria coronaria derecha.

En el mismo caso de dominancia arterial derecha, en la arteria coronaria izquierda, el 66% del flujo arterial se vehicula a través del sistema de la arteria descendente anterior, mientras que el 33% lo hace a través de la arteria circunfleja^{17e}. Estos han sido los datos tomados en cuenta a la hora de otorgar un peso a cada uno de los distintos segmentos del arbol coronario.

Las arterias coronarias se subdividieron según el esquema de la American Heart Association^{17e} (FIGURA 9).

En el caso de dominancia izquierda, es decir, cuando la arteria descendente posterior es rama de la arteria circunfleja, el ventrículo izquierdo no recibe aporte sanguíneo de la arteria coronaria derecha, por lo que ésta no es tenida en cuenta, y los distintos segmentos de la arteria coronaria izquierda reciben un peso diferente.

Son considerados tres factores diferentes para las lesiones en función de la reducción del diámetro del vaso: para la oclusión total, el peso del segmento correspondiente se multiplica por 5.0; si la reducción del calibre arterial está comprendida entre el 90-99%, el peso del segmento se multiplica por 3.0; si la reducción del calibre arterial se comprende entre el 70-89%, el peso del segmento correspondiente se multiplica por 1.0

3-3-1-2 Baremo de Jenkins. - Jenkins no valora los segmentos arteriales distales ya que, a su criterio son de difícil evaluación. En su baremo, utiliza ocho segmentos proximales, que son los siguientes (FIGURA 10):

- 1) Tronco de la arteria coronaria izquierda.
- 2) Arteria descendente anterior, incluyendo el origen de la segunda rama diagonal.
- 3) Tercio proximal del tronco septal de la arteria descendente anterior.
- 4) Tercio proximal de la mayor rama diagonal de la arteria descendente anterior.
- 5) Arteria circunfleja, incluyendo el origen de su segunda rama obtusa.
- 6) Tercio proximal de la primera o mayor de las ramas obtusas de la arteria circunfleja.

7) Arteria coronaria derecha, incluyendo el origen de la arteria descendente posterior.

8) Tercio proximal de la arteria descendente posterior.

Todos los segmentos fueron valorados con el mismo peso. Los factores que se asignaron a los porcentajes de reducción del diámetro luminal fueron los siguientes: la obstrucción total del vaso se valora con una puntuación de 4.0; en caso de estenosis comprendidas entre el 75-99%, la puntuación era de 3.0; para lesiones comprendidas entre el 50-74%. la puntuación era de 2.0; y para las lesiones menores del 50%, la puntuación era de 1.0.

3-4 Estudio bioquímico.- A todos los componentes de ambos grupos se les practicó un perfil lipídico que incluyó los siguientes parámetros:

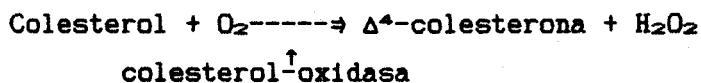
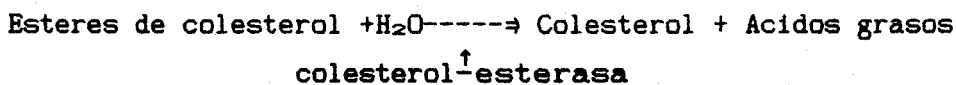
- a) Aspecto del suero tras refrigeración a 4°C durante 12 horas.
- b) Colesterol total.
- c) Colesterol unido a la HDL
- d) Colesterol unido a la LDL
- e) Colesterol unido a la VLDL
- f) Quilomicrones
- g) Triglicéridos

- h) Relación colesterol total/HDL-colesterol.
- i) Apoproteína A₁
- j) Apoproteína B₁₀₀
- k) Cromatografía de ácidos grasos de los lípidos totales y de los fosfolípidos.

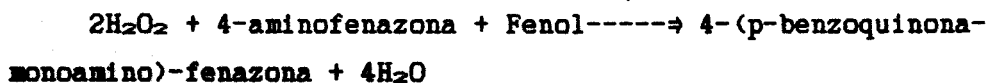
3-4-1 Técnicas bioquímicas. - La metodología empleada en las determinaciones analíticas fueron las siguientes:

3-4-1-1 Colesterol total. - Lo determinamos por el método enzimático CHOD-PAP¹⁸⁰, cuya técnica es la siguiente: a 20µl de suero se le añaden 2ml de reactivo de trabajo, compuesto por una mezcla de tampón fosfato 200 mmol/l a pH 7.9, 4-aminofenazona 1 mmol/l, fenol 5 mmol/l, 3,4 diclorofenol 5 mmol/l, colesterol-esterasa 0.1 U/ml, colestrol-oxidasa 0.14 U/ml y peroxidasa 0.12 U/ml.

El suero y el reactivo se incuban durante 12 minutos a 37°C y, procediéndose despues a su lectura a 500 nm frente a un blanco de reactivo. El fundamento de la reacción es:



↑
peroxidasa



Dicha reacción es lineal hasta 500 mg% y no influyen en ella ni la bilirrubina ni la hemólisis del suero, siempre que la concentración de hemoglobina se encuentre por debajo de los 200 mg%.

3-4-1-2 HDL-Colesterol. - La adición de 500ml de una mezcla de ácido fosfotúngstico (0.55 mmol/l) y cloruro de magnesio (25 mmol/l) a 200 µl de suero provoca la precipitación de los quilomicrones, VLDL y LDL. El sobrenadante de la centrifugación contiene las HDL, cuya concentración de colesterol es determinada por el método descrito anteriormente^{101, 102}.

3-4-1-3 VLDL-Colesterol. - Se calcula matemáticamente al ser la quinta parte del valor obtenido para los triglicéridos, en ausencia de hiperquilomicronemia o hipertrigliceridemia superior a los 400 mg%, ya que cuando los quilomicrones no están presentes, los triglicéridos derivan caso exclusivamente de las VLDL. Esta última contiene 5 veces más triglicéridos que colesterol. A concentraciones superiores, el porcentaje de colesterol en las VLDL disminuye, con lo que el método queda invalidado.

3-4-1-4 LDL-Colesterol. - Se obtiene aplicando la fórmula anterior, es decir, la ecuación de Friedewald¹⁰³:

$$\text{LDL-C} = \text{Colesterol total} - \left(\text{HDL} + \frac{\text{Triglicéridos}}{5} \right)$$

Como ocurre con las VLDL, esta ecuación solo se puede aplicar, si la concentración de triglicéridos es inferior a 400 mg% y no existen quilomicrones.

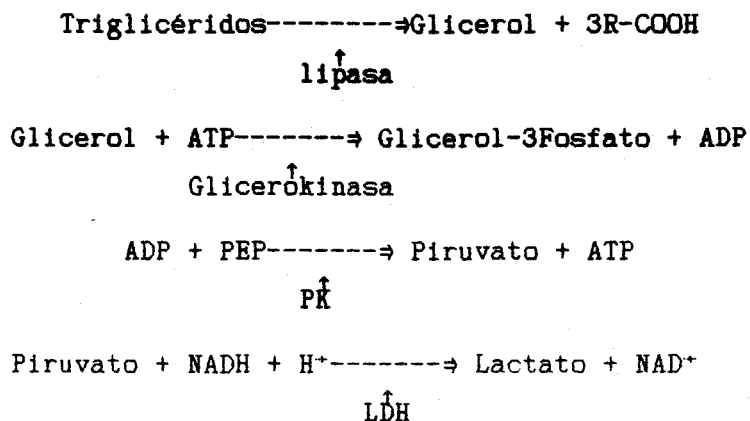
3-4-1-5 Triglicéridos. - Los determinamos por el método enzimático-colorimétrico. Se basa en la hidrólisis enzimática de los triglicéridos, determinando posteriormente, por medio de la colorimetría, el glicerol formado^{1e4}.

A 50 µl de suero se añaden 2.5 ml de una mezcla de substratos y enzimas, cuya composición es la siguiente: tampón Tris 60 mmol/l a pH 7.2, sulfato de magnesio 41 mmol/l, ácido cólico 9 mmol/l, NADH 0.2 mmol/l, lipasa 24 U/ml, esterasa 3 U/ml y PK 2.5 U/ml.

La mezcla se incuba durante 10 minutos a 20-25 °C y se preoce a leer su extinción a 340 nm. A continuación se le añaden 10 µl de glicerokinasa 100 U/ml y se incuba durante 10 minutos más a la misma temperatura, procediéndose nuevamente a su lectura.

La diferencia de extinción de las dos lecturas multiplicada por el factor 711 nos da el contenido en triglicéridos expresado en mg%.

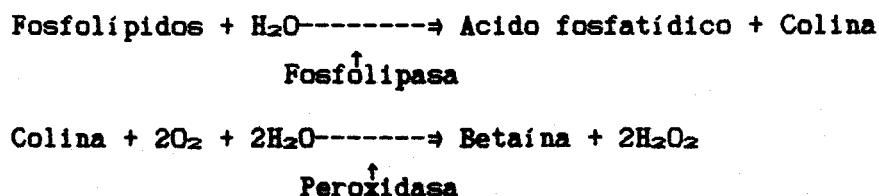
El fundamento de la reacción es el siguiente:



Las extinciones de todas las determinaciones fueron medidas en un espectrofotómetro Perkin-Elmer® modelo 550-S.

3-4-1-6 Fosfolípidos. - Los determinamos por el método enzimático-colorimétrico. Se basa en la hidrólisis enzimática de los fosfolípidos, determinando posteriormente por colorimetría, la colina formada^{es}.

El fundamento de la reacción es el siguiente:



Peroxidasa

↓

$2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Amino-4-Fenazona} + \text{Fenol} \longrightarrow (\text{monoamino-p-benzoquinona})\text{-4-fenazona} + 4\text{H}_2\text{O}$.

Las extinciones de todas las detriminaciones fueron medidas en un espectrofotómetro Perkin-Elmer® modelo 550-S.

3-4-1-7 Apo-proteínas. - Se determinan por medio de la inmunodifusión radial (RID). Este procedimiento fué desarrollado por Mancini¹⁹⁵⁵ como un método cuantitativo de un alto grado de exactitud.

El metodología del test que empleamos se basa en el principio de los precipitados que se forman al reaccionar un antígeno con su anticuerpo en el medio adecuado.

En la RID, el anticuerpo para una determinada proteína se incorpora a una placa de gel (agarosa), por lo que al añadirle el suero, la proteína a determinar se difunde en la placa de gel, y como resultado de la reacción antígeno-anticuerpo que tiene lugar, se forman una serie de anillos a los que podemos medir su diámetro, cuantificando de esta forma su concentración en el suero.

TECNICA DE "MAXIMA DIFUSION" PARA LA APO A₁

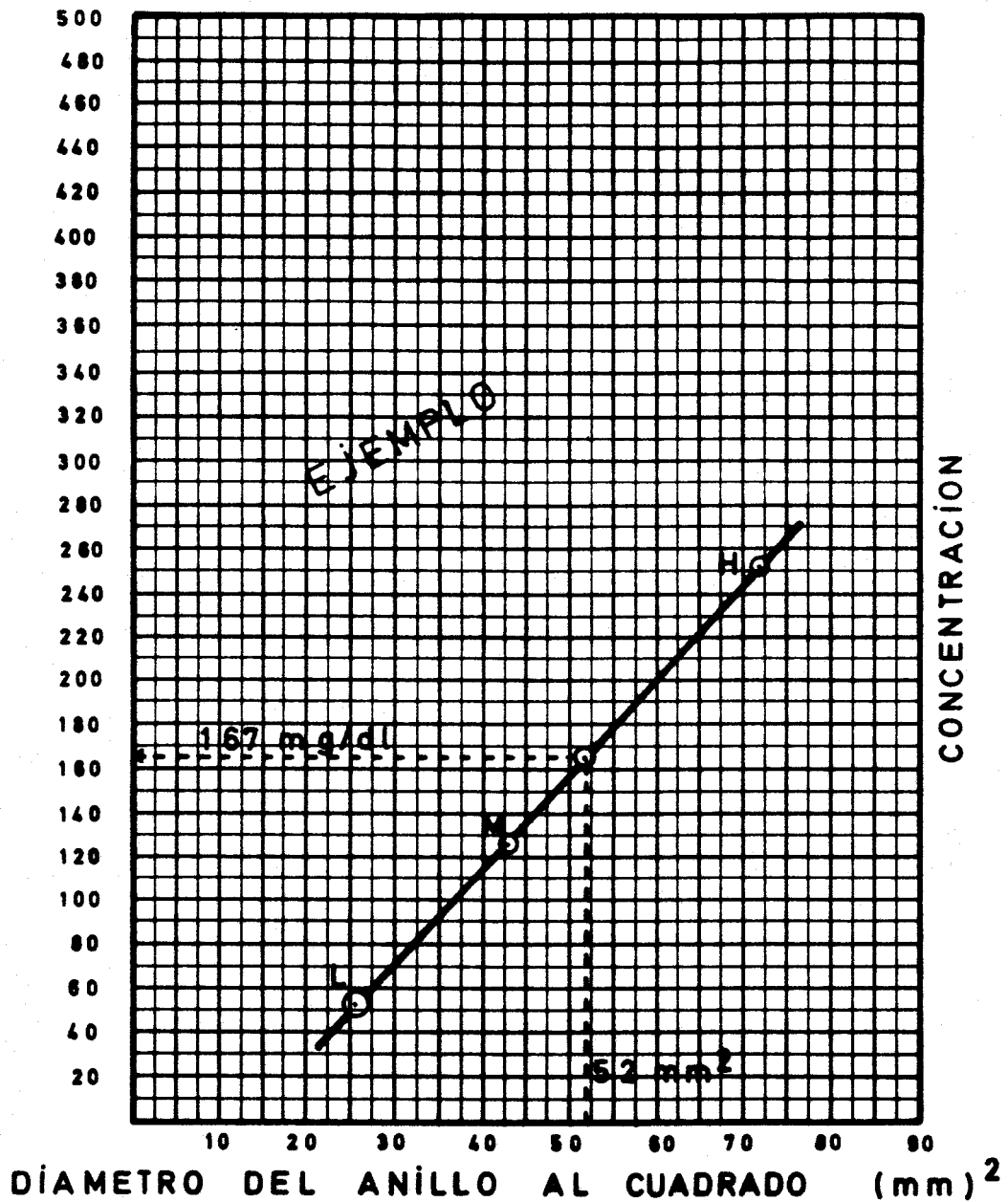


FIGURA 11

3-4-1-7-1 Apo A₁. - En nuestro laboratorio de bioquímica empleamos las placas TAGO® de la firma Boehringer Ingeheim con la referencia 1301. Las placas constan de 12 pocillos; en los tres primeros se colocan 5 µl de suero control pre diluidos para la curva estandar de concentraciones bajas, medias y altas, mientras que en el resto de los pocillos 5 µl de suero de cada paciente diluido a 1:6. A continuación se cierran las placas y se introducen en una cámara húmeda durante 48 h, procediéndose posteriormente a su lectura con un contador de anillos. Posteriormente construimos una gráfica lineal, en la que relacionando el diámetro del anillo formado con la concentración del suero, obtenemos la concentración de Apo A₁ en mg/dl¹⁰⁷. (FIGURA 11).

3-4-1-7-2 Apo B₁₀₀. - Empleamos las mismas placas TAGO® con la misma referencia. Los sueros control vienen prediluidos y diluyéndose los de los pacientes a 1:2. La máxima difusión en éste caso es a las 96 h de incubación a 37°C.

3-4-1-8 Acidos Grasos. - Los determinamos por el método de la cromatografía de gas. En el departamento de cromatografía de la cátedra de Bioquímica del Hospital Universitario de Sevilla usamos un cromatógrafo Perkin-Elmer®, modelo 910, y con

integrador 3390 A de Hewlett-Packard®. Se emplearon los siguientes reactivos de la casa Merck®:

Cloruro cálcico 2H ₂ O-----	ref: 2382
Sodio metal-----	" 6261
Fenolftaleína-----	" 7233
Yodo-----	" 4761
Acido fórmico-----	" 264
Acido sulfúrico-----	" 716
Acido clorhídrico-----	" 319
Hexano-----	" 4367
Cloroformo-----	" 2445
Metanol-----	" 6009
Etanol-----	" 983
Benceno-----	" 1783
Eter dietílico-----	" 921
Bencina de petróleo-----	" 1775
Placas silica-gel-----	" 5626
Acido heptadecanoico-----	Serva Feinbiochemica®
Metilato sódico 0.2N-----	"
Clorhídrico metanol 4%-----	"

3-4-1-8-1 Extracción de los lípidos. - Se ha empleado una variante del método Folch^{es}:

Se agita 1 cc de suero en un embudo de decantación de 250 cc provisto de llave de teflon con 500 cc de cloroformo-metanol 2:1 durante 5 minutos. El contenido se filtra a otro embudo decantación a través de un filtro previamente deslipidizado y lavado con éter. Se añade un 20% del volumen filtrado de cloruro cálcico al 0.2% y se deja decantar hasta observar dos capas perfectamente separadas.

La fase orgánica, la inferior, se trasvasa a un matraz redondo de 250 cc y se evapora el contenido a sequedad en un rotavapor. Al residuo se le añaden 10 cc de benceno-etanol 4:1 y nuevamente se evapora a sequedad. A este residuo se le añaden unos 5 ó 6 cc de cloroformo, se homogeneiza bien y se pasa a un matraz en forma de corazón de 25 cc, evaporándose nuevamente a sequedad. Este proceso se repite tres veces hasta la obtención de un residuo lipídico.

3-4-1-8-2 Separación cromatográfica. - Para la cromatografía en placa fina se han empleado placas de sílica-gel de 10x20 cm y 0.25 mm de espesor de la casa Merck®. Las placas se activan previamente introduciéndolas durante 20 minutos en una estufa a 110°C y posteriormente se pasan a un desecador.

El residuo lipídico anteriormente obtenido, se disuelve en 0.14 cc de cloroformo y de ahí, 0.10 cc se siembran en la placa para la separación de los distintos componentes

lipídicos. El resto se guarda para realizar posteriormente la cromatografía gaseosa de los lípidos totales.

La placa se introduce en un tanque de cromatografía cuyo solvente es hexano-eter dietílico-ácido fórmico 80:20:1^{es} y se deja hasta que el frente del solvente alcance unos 12 cm. Se seca a temperatura ambiente y se introduce en una cámara saturada de vapores de I₂. Este se adhiere a los dobles enlaces de los ácidos grasos tiñéndolos de amarillo.

El orden de separación de los distintos componentes lipídicos es de abajo a arriba^{190, 191}:

Fosfolípidos

Colesterol

Acidos grasos libres

Triglicéridos

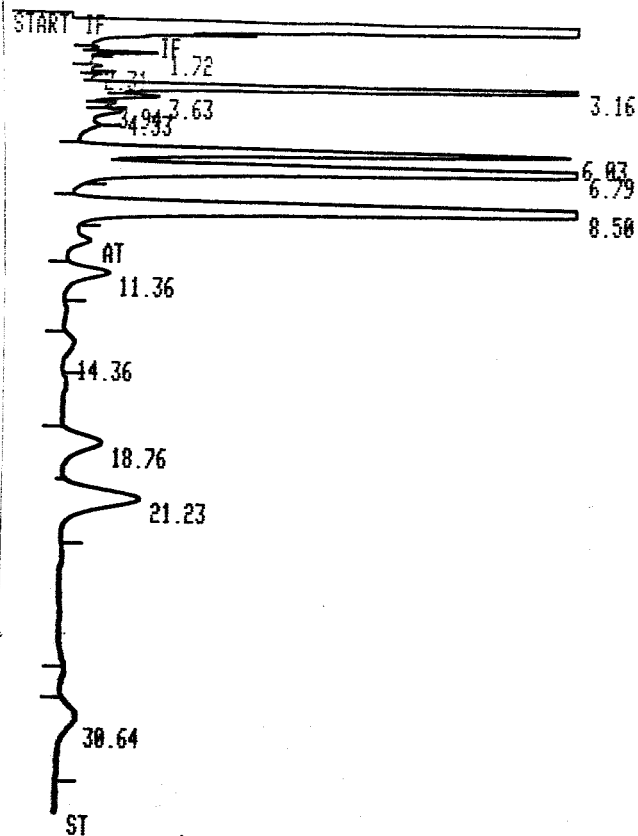
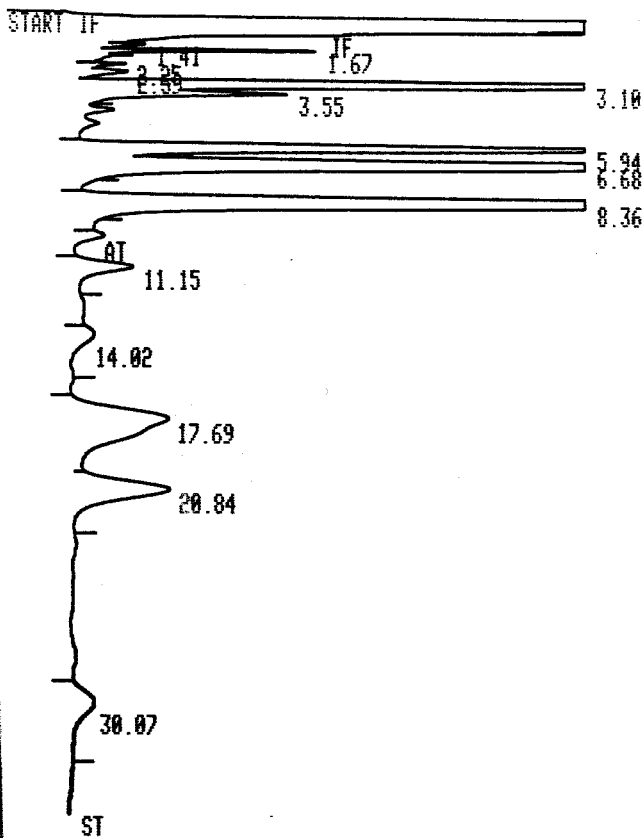
Esteres del colesterol

3-4-1-2-3 Cromatografía gaseosa. - Las distintas bandas lipídicas se marcan con un lapiz, y una vez evaporado el I₂, se raspan y se introduce cada una de ellas en un matraz para efectuar la metilación. En otro matraz se introduce los 0.44 cc del extracto lipídico.

A cada uno de los matraces se le añade 1 cc de ácido heptadecanoico, 10 cc de metilato sódico y un trozo de porcelana porosa. Se le adapta una varilla de reflujo de 1 m de longitud y se mantiene en ebullición durante 10 minutos. Transcurridos éstos, se enfrían bajo chorro de agua fría, se añade una gota de fenolftaleína y metano-clorhídrico hasta la desaparición del color rosado, procediéndose nuevamente a mantenerlos en ebullición otros 10 minutos¹⁹².

Una vez enfriado el contenido del matraz, se añaden 0.2 cc de eter de petróleo, se agita y posteriormente se añade agua hasta el cuello del matraz, quedando los ésteres metílicos de los ácidos grasos disueltos en la capa sobrenadante de éter de petróleo. Posteriormente se inyecta en el cromatógrafo 1 µl.

3-4-1-2-4 Condiciones cromatográficas. - Empleamos columnas de vidrio de 2 m de longitud, con un diámetro interno de 1/8 de pulgada, relleno D.E.G.S. al 2.5% sobre Chromosorb. W de 80-100 mallas; detector F.I.D. Temperatura horno: Isotermo a 170°C; temperatura detector 250°C; temperatura inyector 250°C; flujo de N₂: 25 ml/min; flujo de aire: 300ml/min; velocidad del papel: 5 cm/min; atenuación: 2x10.



RUN # 16 MAY/25/87 12:02:22

RUN # 15 MAY/22/87 13:25:26

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
1.41	2668	BP	0.121	0.143
1.67	16277	PB	0.091	0.869
2.25	3350	BV	0.115	0.179
2.59	7627	VP	0.224	0.407
3.10	522860	PV	0.167	27.925
3.55	41687	VB	0.240	2.227
5.94	177460	PV	0.310	9.478
6.68	393430	VB	0.343	21.013
8.36	438610	PB	0.385	23.426
11.15	27593	BB	0.550	1.474
14.02	6207	BB	0.493	0.332
17.69	126120	PV	1.463	6.736
20.84	84139	VB	0.979	4.494
30.07	24313	PB	1.221	1.299

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
1.72	5460	PB	0.092	0.482
2.31	777	PB	0.089	0.069
3.16	181700	PB	0.165	16.053
3.63	6994	BP	0.174	0.618
3.94	1860	PB	0.107	0.164
4.33	1737	PB	0.107	0.154
6.03	138710	PV	0.312	12.255
6.79	303170	VB	0.348	26.785
8.50	346680	PB	0.392	30.629
11.36	22710	BB	0.583	2.006
14.36	7331	PB	0.754	0.648
18.76	30803	PV	0.861	2.721
21.23	65453	VB	0.922	5.783
30.64	18498	PB	1.168	1.634

FIGURA 12: Ejemplo de cromatogramas de los ácidos grasos en los lípidos totales y en los fosfolípidos obtenidos en el integrador Hewlett Packard®.

Los cálculos de las áreas y porcentajes de los distintos ácidos grasos se han calculado por un integrador modelo PEP-1, Perkin-Elmer®.

Las muestras de sangre se extrajeron en todos los casos después de, al menos 8 horas de ayuna.

La figura 12 muestra un cromatograma.

3-5 Análisis estadístico. - La valoración estadística la realizamos mediante tres análisis distintos, con objeto, en primer lugar, de determinar la o las variables de mayor peso sobre la afectación coronaria, en segundo lugar, para determinar, la o las variables que más distinguieron a los pacientes del grupo de estudio, de los del grupo control, y por último, determinar la variación de la composición en ácidos grasos en función de grupos formados en base a los valores de los baremos coronarios.

El procesamiento de los análisis de correlación y discriminación paso a paso corrió a cargo del Prof. Dr. José Muñoz Perez, del Departamento de Estadística e Investigación Operativa dirigido por el Prof. Dr. Rafael Infantes, de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de Sevilla. El análisis de la varianza para los distintos grupos de pacientes

con infarto, formados a partir de la variación en los baremos coronarios, corrió a cargo del Prof. Dr Juan Polo Padillo, del Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Sevilla.

3-5-1 Análisis de correlación canónica.- Este método de análisis estadístico determina las relaciones lineales entre las distintas variables a estudiar, de forma que siempre la máxima relación lineal será la de la variable consigo misma¹³³. El programa que ha hecho posible su aplicación en éste trabajo, ha sido desarrollado por el Departamento de Biomatemática de la Universidad de California¹³⁴, y remodelado para su aplicación sobre ordenadores del tipo VAX-11, instalados en el Centro de Cálculo de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de Sevilla.

3-5-2 Análisis discriminante.- La separación de los grupos estudiados en función de las variables analíticas, fué posible mediante la aplicación del análisis discriminante paso a paso, "stepwise discriminant analysis"¹³⁵. El programa que ha hecho posible su aplicación en éste trabajo, ha sido desarrollado por el Departamento de Biomatemáticas de la Universidad de California¹³⁶, y remodelado para su aplicación sobre ordenadores del tipo VAX-11, instalados en el Centro de Cálculo de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de Sevilla.

El análisis discriminante utiliza unas condiciones mínimas de selección:

3-5-2-1 Tolerancia.- El test de la tolerancia está diseñado para preservar la exactitud del cómputo¹⁹⁷. La tolerancia para una variable no seleccionada es igual a la unidad menos el cuadrado de la correlación múltiple entre la variable en cuestión y el resto de las variables analizadas.

3-5-2-2 F-to-enter.- Es un valor resultante de un análisis multivariante parcial, que examina la discriminación adicional introducida por la variable a considerar, después de tener en cuenta la discriminación alcanzada por cada una del resto de las variables analizadas¹⁹⁸.

Si el valor de la "F-to-enter" es pequeño, no podemos seleccionar la variable, ya que no aporta una discriminación significativa entre los grupos a analizar.

3-5-2-3 F-to-remove.- Es un valor resultante de un análisis parcial multivariante, pero que en este caso examina la disminución de la discriminación en el caso de que la variable a analizar sea extraída del resto de las variables¹⁹⁹. La "F-to-remove" nos da el rango de importancia de cada variable con suficiente poder de discriminación como para ser analizada, siempre dentro del conjunto de las demás variables,

no teniendo necesariamente que poseer el mismo rango, todas las variables analizadas por la "F-to-remove", ya que el análisis de la medida de dicho valor estadístico, nos da la medida de la discriminación total, sin considerar, la parte que le corresponde compartir al resto de las variables.

3-5-3 Analisis de la varianza. - Con objeto de comprobar si se producían diferencias en la composición de ácidos grasos dentro del grupo de infartos en función de la mayor gravedad de afectación de los vasos por la aterosclerosis, dividimos a este grupo en seis distintos en función de tres grados de severidad por cada baremo. De ésta forma para el baremo de Leaman fueron 24 los individuos con un tanteo entre 0 y 10, 27 los comprendidos entre >10 y 20 y 14 los que se encontraban con baremos superiores a 20. Para el baremo de Jenkins, la división se realizó entre 0 y 8 con 32 individuos, entre >8 y 16 con 22, y entre >16 y 24 con 11. Para el análisis de estos datos empleamos el análisis de la varianza²⁰⁰.

4-RESULTADOS

4-RESULTADOS**TABLA I****VALORES DEL PERFIL LIPIDICO EN EL GRUPO CONTROL**

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4111	194	28	144	22	13	220	6.93	0.83	0.98
4112	225	63	133	29	144	263	3.57	1.62	0.95
4114	194	42	130	22	109	227	4.62	1.10	0.90
4115	132	46	75	11	54	165	2.87	0.88	0.39
4117	233	51	158	24	119	233	4.57	1.54	1.04
4120	164	58	94	12	60	219	2.83	1.35	0.56
4121	225	63	133	29	144	263	3.57	1.62	0.95
4122	194	28	144	22	13	220	6.93	0.83	0.98
4123	200	24	131	45	225	215	8.33	0.83	1.72
4124	163	25	112	26	131	177	6.52	0.77	1.04
4125	181	25	144	12	59	208	7.24	0.76	0.88
4127	194	42	130	22	109	227	4.62	1.10	0.90
4129	252	57	183	12	59	250	4.40	1.12	0.88
4135	276	51	194	31	157	294	5.41	1.25	1.22
4138	245	28	182	35	178	240	8.75	1.12	1.28
4142	198	50	127	21	104	84	3.96	1.23	1.22
4143	162	36	112	14	69	153	4.50	1.08	1.10

TABLA I (CONT)

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4145	195	42	141	12	59	180	4.64	1.02	1.13
4147	287	31	239	17	84	221	9.25	1.10	1.10
4149	226	55	155	16	80	210	4.11	0.84	0.84
4155	209	45	142	22	111	219	4.64	1.25	1.00
4156	186	38	18	30	152	219	4.89	1.21	1.04
4157	180	50	115	15	77	180	3.60	1.54	0.75
4158	159	55	84	20	102	215	2.89	1.30	0.81
4160	240	62	165	13	65	203	3.87	1.23	0.96
4163	289	43	131	15	78	245	6.72	1.09	1.15
4165	202	49	131	22	111	236	4.12	1.21	0.90
4167	235	24	207	21	100	170	9.79	1.58	1.17
4174	164	58	94	12	60	219	2.83	1.35	0.56
4179	200	24	131	45	225	215	8.33	0.83	1.72
4182	181	25	144	12	59	208	7.24	0.76	0.88
4183	163	25	112	26	131	177	6.52	0.77	1.04
4184	252	57	183	12	59	250	4.40	1.12	0.88
4187	276	51	194	31	157	294	5.41	1.25	1.22
4189	198	50	127	21	104	84	3.96	1.23	1.22
4193	245	28	182	35	178	240	8.75	1.12	1.28
4194	226	55	155	16	80	210	4.11	0.84	0.84
4198	162	36	112	14	69	153	4.50	1.08	1.10

TABLA I (CONT)

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4199	180	50	115	15	77	180	3.60	1.54	0.75
4251	195	42	141	12	59	180	4.64	1.02	1.13
4255	287	31	239	17	84	221	9.25	1.10	1.10
4256	159	55	84	20	102	215	2.89	1.30	0.81
4257	240	62	165	13	65	203	3.87	1.23	0.96
4260	235	24	207	21	100	170	9.79	1.58	1.17
4261	202	49	131	22	111	236	4.12	1.21	1.17

X	209.1	42.8	137.9	20.7	100	209.7	5.32	1.15	1.00
σ^2	1697.4	151.3	2143.7	68.0	2144	1689	4.16	0.06	0.06
σ	41.2	12.3	46.3	8.25	46.3	41.1	2.04	0.25	0.25

TABLA II

VALORES DEL PERFIL LIPIDICO EN EL GRUPO DE INFARTOS

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4110	242	23	190	29	144	212	10.52	0.99	1.58
4113	153	31	89	33	168	186	4.94	0.70	0.95
4116	217	28	170	19	96	280	7.75	0.99	1.40
4118	323	30	181	25	448	257	10.76	1.40	2.20
4119	189	29	143	17	84	180	6.52	0.76	0.95
4126	271	45	205	21	108	303	6.02	1.31	1.06
4128	194	33	138	23	114	222	5.88	0.88	0.88
4130	196	25	151	20	97	216	7.84	0.65	1.22
4131	183	26	145	12	58	281	7.04	0.61	1.14
4132	193	28	167	15	236	250	6.89	1.00	1.36
4133	240	31	178	31	156	232	7.74	1.12	1.40
4134	204	27	158	19	95	195	7.56	1.00	1.28
4136	245	28	182	35	178	240	8.75	1.12	1.28
4137	298	30	240	28	142	247	9.93	1.08	1.52
4139	239	31	182	26	129	227	7.71	1.10	1.14
4140	337	40	233	64	323	284	8.43	1.36	1.86
4141	250	28	166	56	282	224	8.93	1.18	1.51
4144	288	34	229	25	127	217	8.47	1.06	1.42
4146	237	42	179	16	81	222	5.64	1.31	1.06

TABLA II (CONT)

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4148	231	34	169	28	140	231	6.79	1.20	1.25
4150	282	32	220	30	151	205	8.81	0.90	1.19
4151	280	32	203	45	228	272	8.75	1.23	1.48
4152	246	30	198	18	93	200	8.20	1.00	1.12
4153	180	38	121	21	109	188	5.45	1.08	0.89
4154	229	36	156	37	185	204	6.36	1.06	1.15
4159	145	20	92	33	167	174	7.25	0.70	0.94
4161	220	40	150	30	150	139	5.50	1.20	1.10
4162	244	35	188	21	105	222	6.97	1.00	1.09
4164	202	27	161	14	71	169	7.48	1.00	0.89
4166	285	25	115	18	378	226	11.40	0.88	1.72
4168	195	28	137	25	121	195	6.96	0.87	1.01
4169	201	32	126	14	89	176	6.28	0.90	1.15
4170	167	19	145	29	101	189	8.78	0.57	0.65
4171	247	25	93	17	110	218	9.88	0.67	0.57
4172	218	36	126	20	121	230	6.05	1.02	1.07
4173	298	30	240	28	142	247	9.93	1.08	1.52
4175	323	30	181	25	448	257	10.76	1.40	2.20
4176	271	45	205	21	108	303	6.02	1.31	1.06
4177	242	23	190	29	144	212	10.52	0.99	1.58
4180	189	29	143	17	84	180	6.52	0.76	0.95

TABLA II (CONT)

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4181	153	31	89	33	168	186	4.94	0.70	0.95
4185	194	33	138	23	114	222	5.88	0.88	0.88
4186	217	28	170	19	96	280	7.75	0.99	1.40
4188	196	25	151	20	97	216	7.84	0.65	1.22
4190	218	36	126	20	121	230	6.05	1.02	1.07
4191	250	28	166	56	282	224	8.93	1.18	1.51
4192	183	26	145	12	58	281	7.04	0.61	1.14
4195	204	27	158	19	95	195	7.56	1.00	1.28
4196	193	28	167	15	136	250	6.89	1.00	1.36
4197	245	28	182	35	178	240	8.75	1.12	1.28
4250	280	32	203	45	228	272	8.75	1.23	1.48
4252	282	32	220	30	151	205	8.81	0.90	1.19
4253	239	31	182	26	129	227	7.71	1.10	1.14
4254	288	34	229	25	127	217	8.47	1.06	1.42
4258	237	42	179	16	81	222	5.64	1.31	1.06
4259	244	35	188	21	105	222	6.97	1.00	1.09
4262	285	25	115	18	378	226	11.40	0.88	1.72
4263	195	28	137	25	121	195	6.96	0.87	1.10
4264	201	32	126	14	89	176	6.28	0.90	1.15
4265	167	19	145	29	101	189	8.78	0.57	0.65
4266	247	25	93	17	110	218	9.88	0.67	0.57

TABLA II (CONT)

	<u>C_T</u>	<u>HDL-C</u>	<u>LDL-C</u>	<u>VLDL-C</u>	<u>TG</u>	<u>FL</u>	<u>C_T/HDL-C</u>	<u>Apo A₁</u>	<u>Apo B</u>
Referencia									
4267	246	30	198	18	93	200	8.20	1.00	1.12
4268	202	27	161	14	71	169	7.48	1.00	0.89
4269	180	38	121	21	109	188	5.45	1.08	0.89
4270	220	40	150	30	150	139	5.50	1.20	1.10

X	230.6	30.8	163.6	26.1	154	218	7.66	0.99	1.21
σ^2	2088.5	33.6	1497.7	127.7	7569	1521	2.56	0.04	0.10
σ	45.7	5.8	38.7	11.3	87	39	1.60	0.21	0.32

VALORES DEL COLESTEROL TOTAL

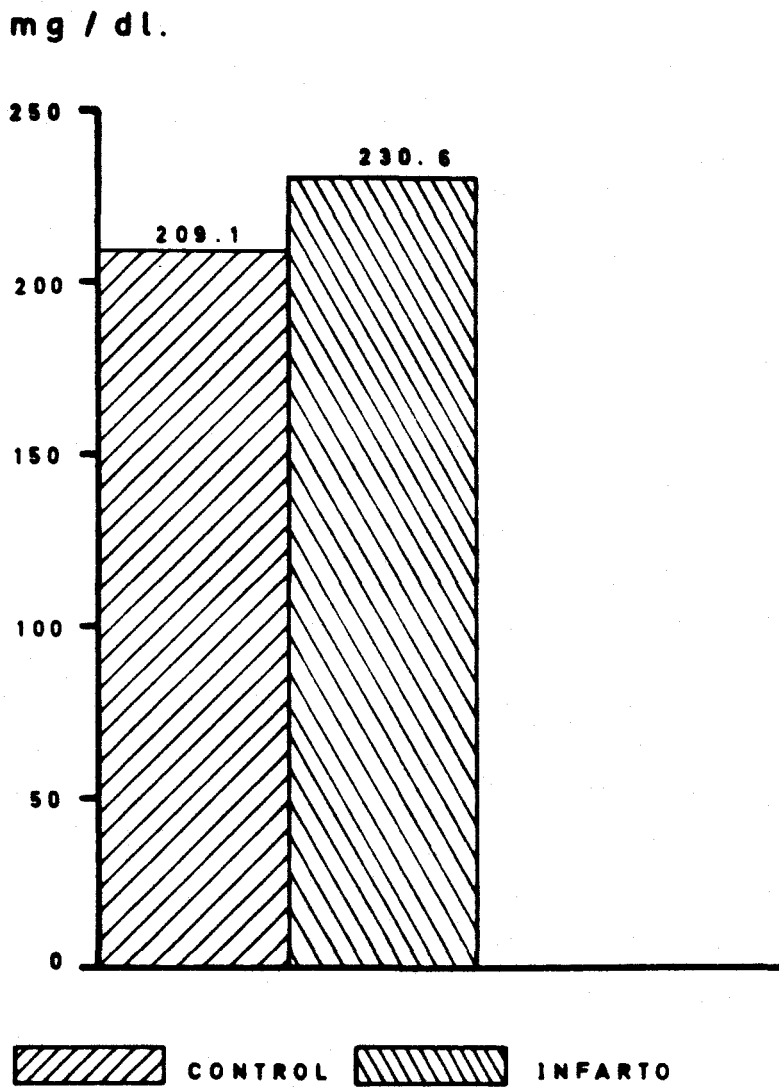


FIGURA 13

VALORES DE LA HDL

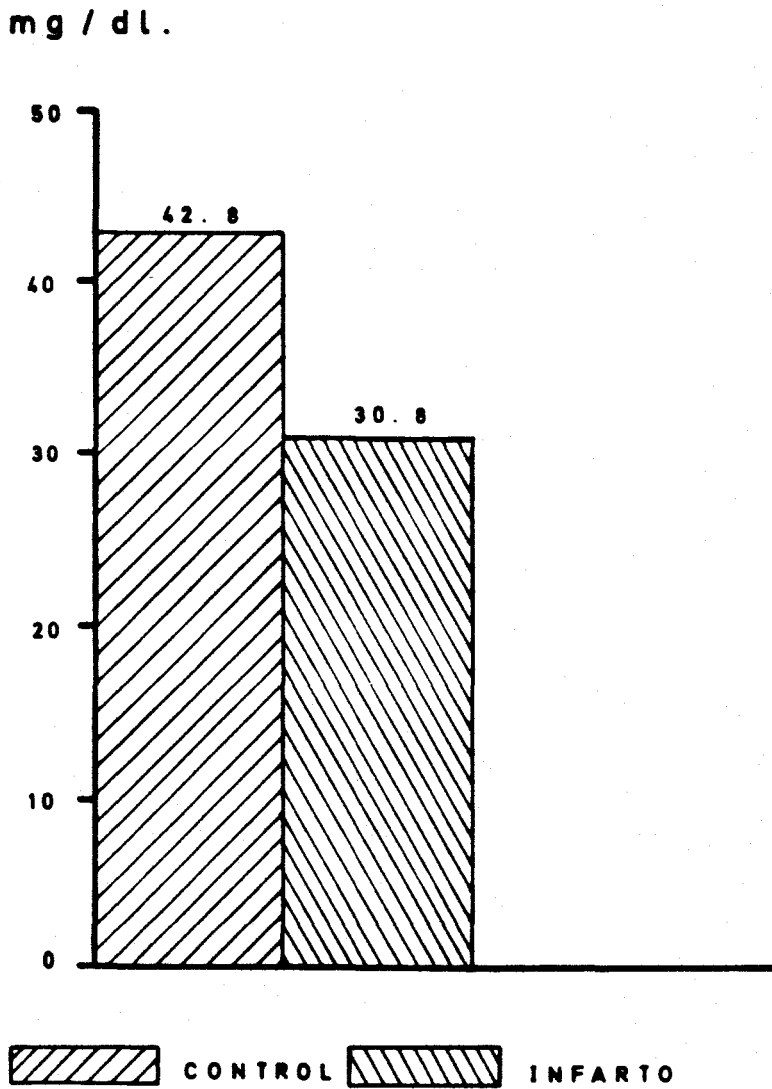


FIGURA 14

VALORES DE LA LDL

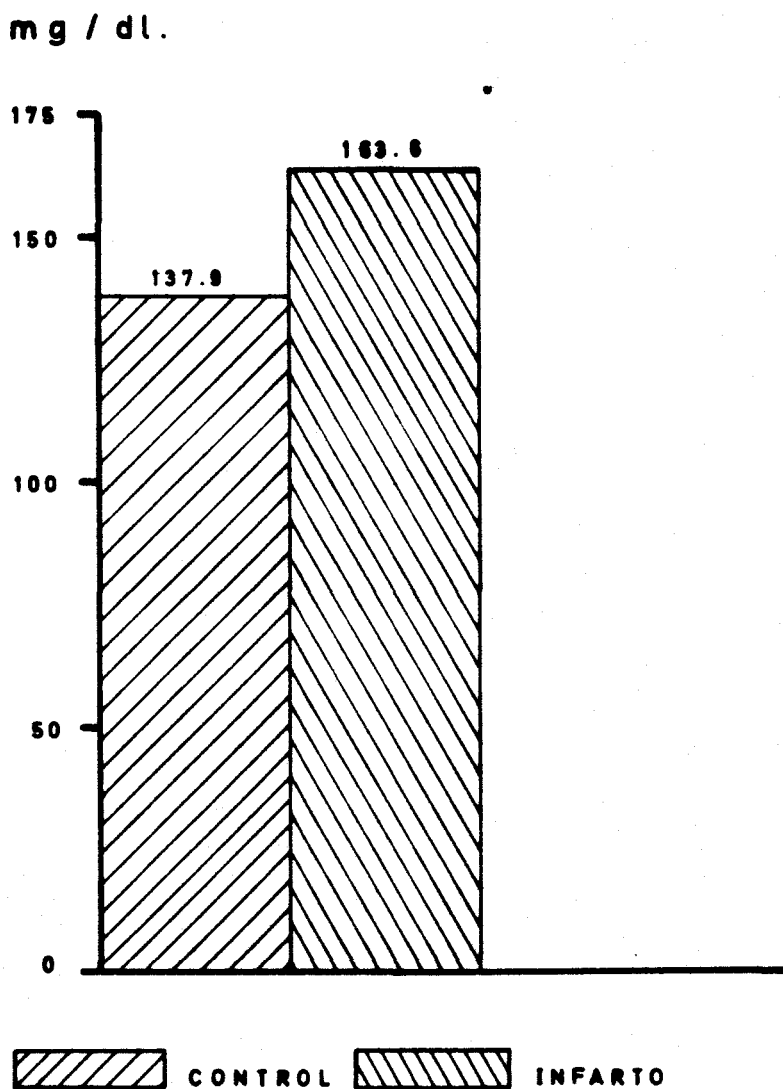


FIGURA 15

VALORES DE LA VLDL

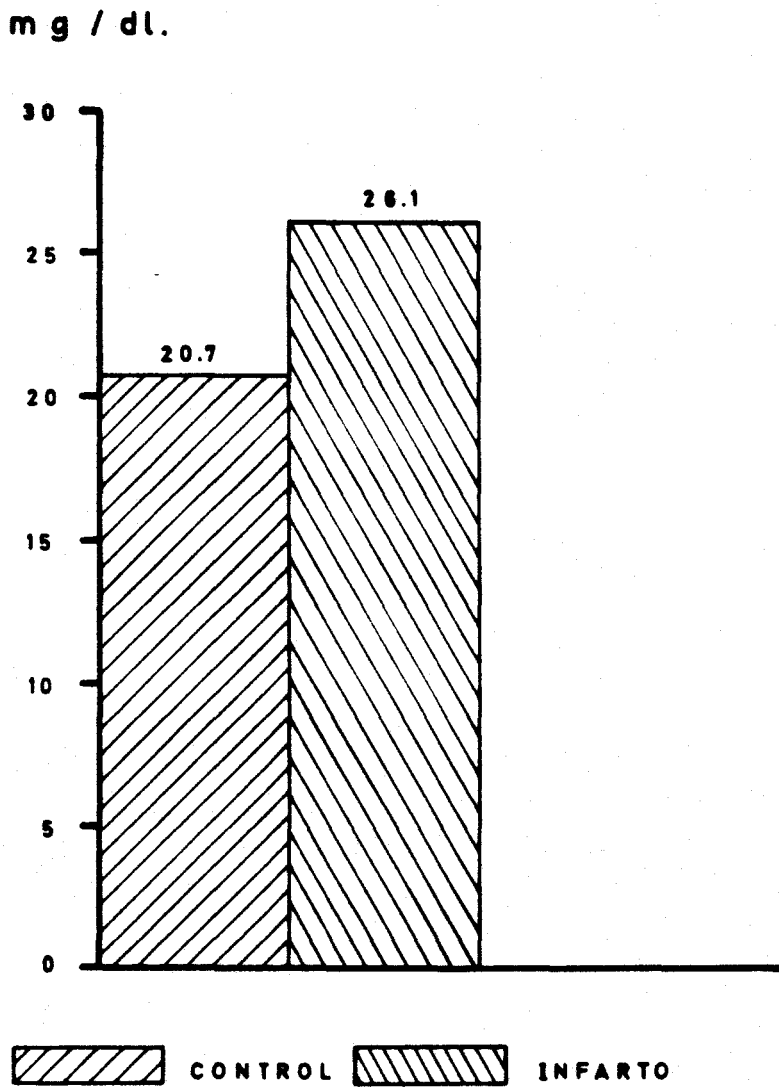


FIGURA 16

VALORES DE LOS TRIGLICERIDOS

mg / dl.

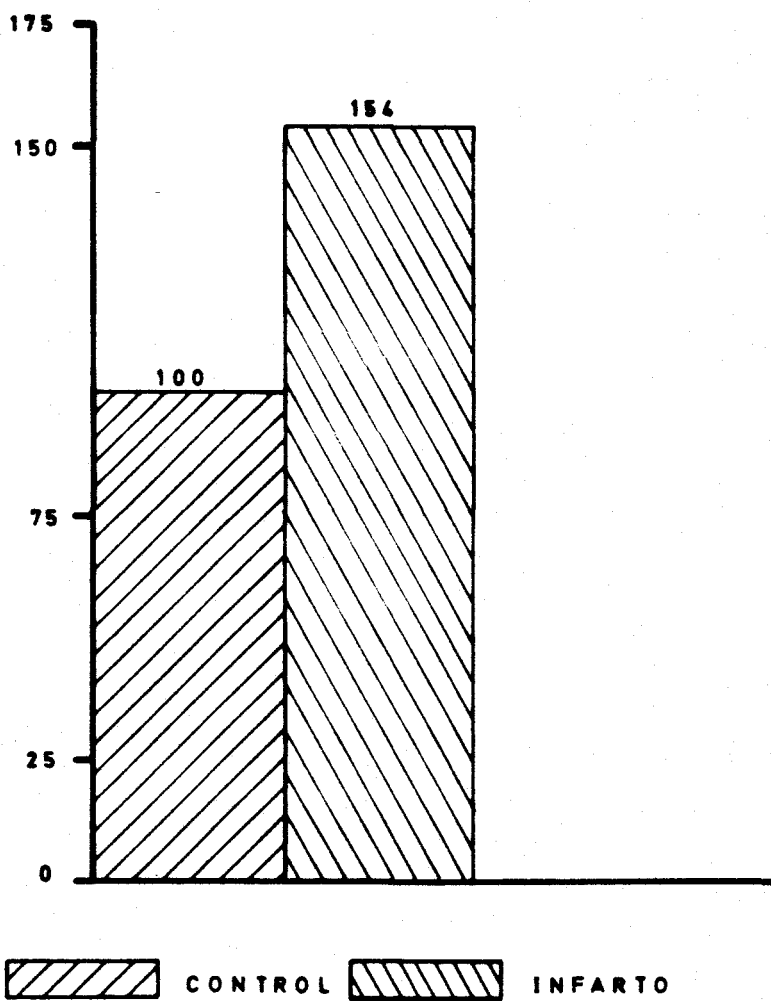


FIGURA 17

VALORES DE LOS FOSFOLÍPIDOS

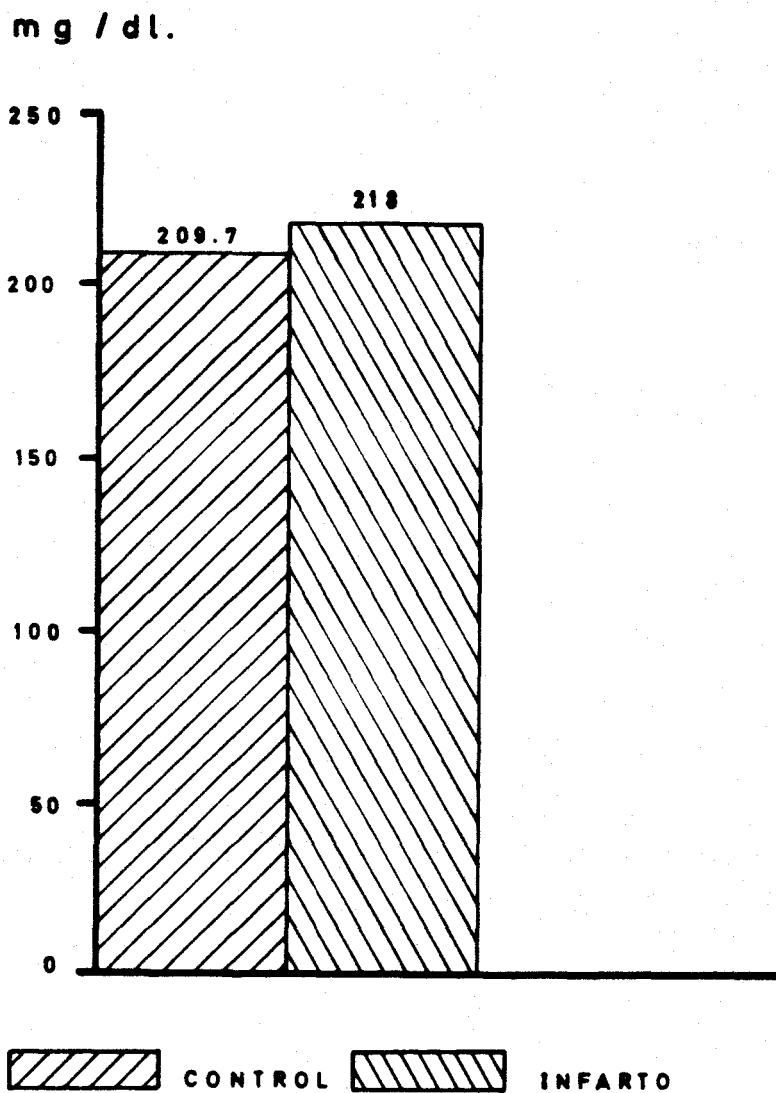


FIGURA 18

VALORES DEL COCIENTE C_T/HDL

mg / dl.

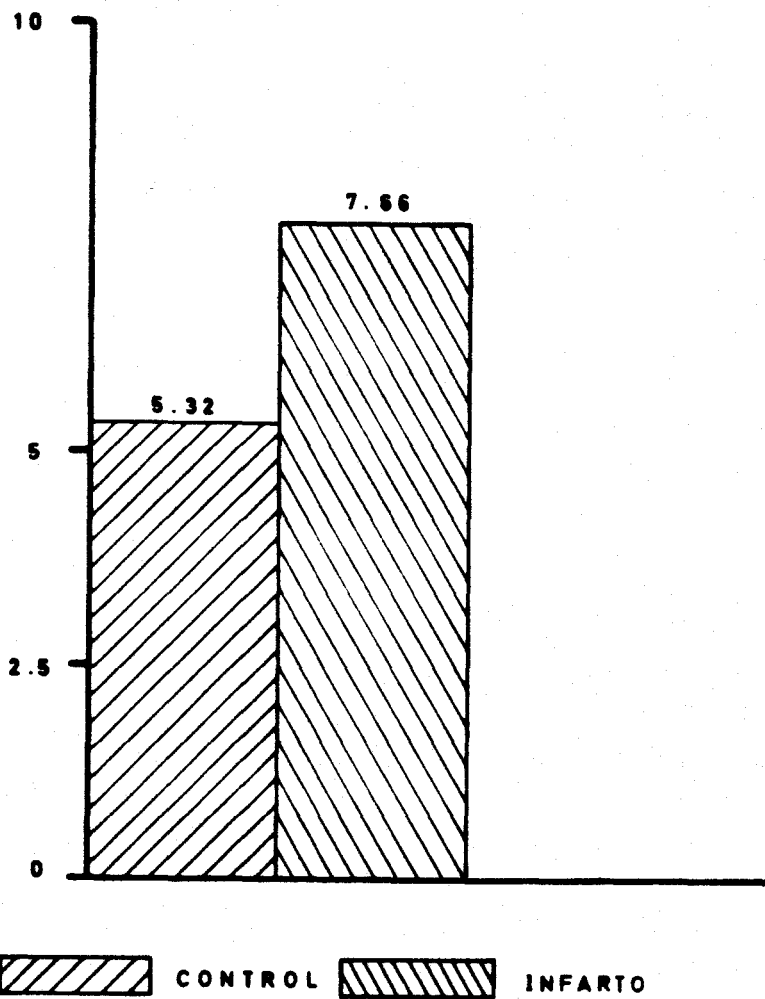


FIGURA 19

VALORES DE LA Apo A₁

mg / dl.

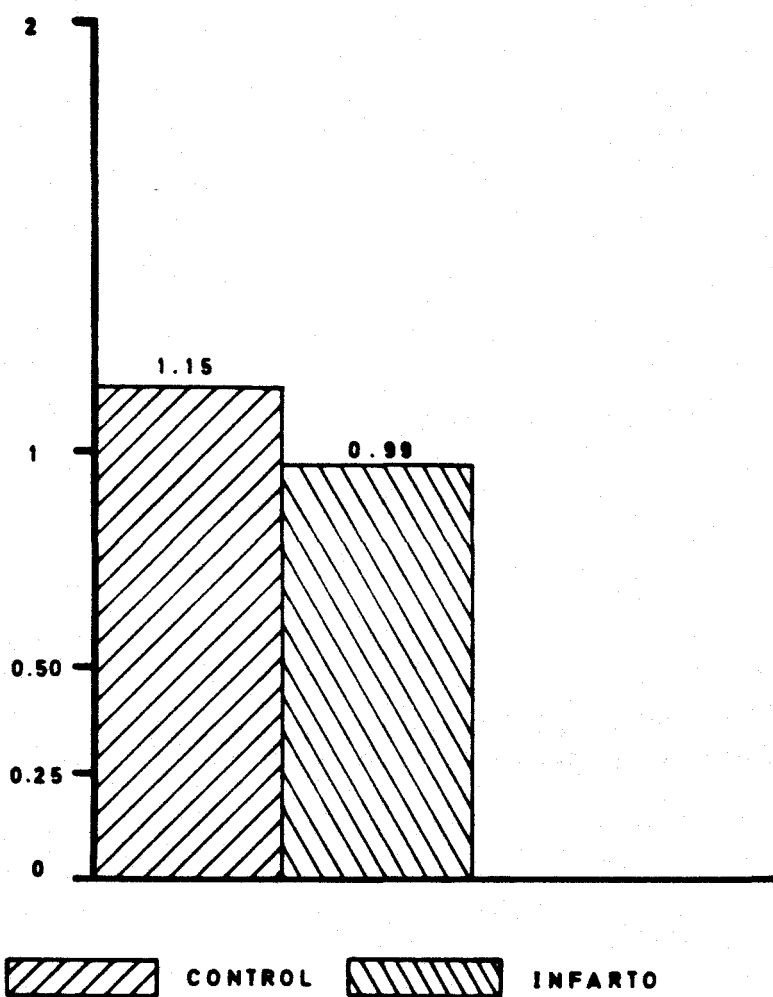


FIGURA 20

VALORES DE LA Apo B₁₀₀

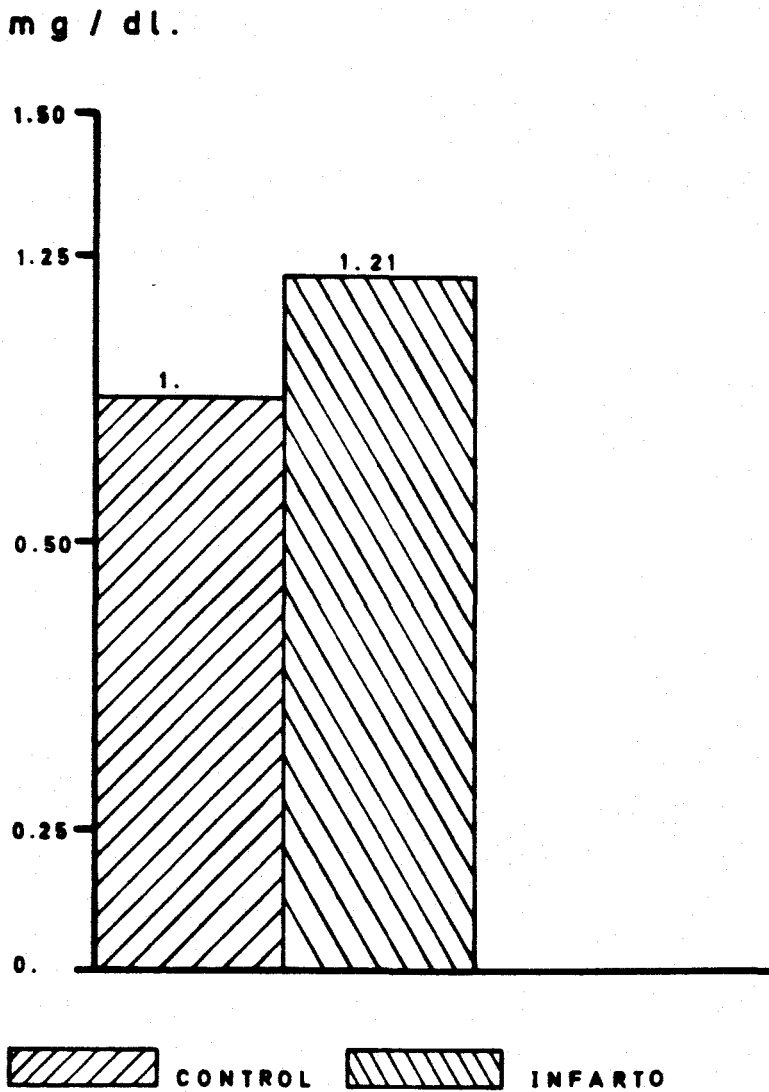


FIGURA 21



TABLA III

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES (GRUPO CONTROL)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4111	1,10	22,42	3,93	6,18	26,22	26,35	0,50	1,28	8,30	1,02	0,37
4112	1,85	23,22	2,86	6,66	23,94	25,47	0,41	2,26	6,64	0,23	1,32
4114	6,14	17,59	2,90	6,70	22,36	20,19	0,19	2,63	6,33	0,37	1,35
4115	2,91	21,19	3,18	10,21	16,41	28,02	0,16	3,15	6,26	0,01	1,22
4117	1,34	20,08	3,85	8,34	25,70	28,23	0,38	1,32	7,26	0,32	0,86
4120	0,84	20,76	2,36	8,65	19,15	30,57	0,16	2,42	8,56	0,57	0,97
4121	1,85	23,22	2,86	6,66	23,94	25,47	0,41	2,26	6,64	0,23	1,32
4122	1,10	22,42	3,93	6,18	26,22	26,35	0,50	1,28	8,30	1,02	0,37
4123	0,74	21,97	3,60	4,95	29,51	26,22	0,51	1,33	8,55	0,33	0,65
4124	1,81	21,75	3,17	6,94	23,78	26,71	0,24	1,35	5,85	1,03	0,93
4125	1,16	20,20	2,51	8,03	28,04	25,37	0,18	1,77	5,26	0,81	1,77
4127	6,14	17,59	2,90	6,70	22,36	20,19	0,19	2,63	6,33	0,37	1,35
4129	1,22	20,67	3,96	7,99	23,65	27,68	0,28	2,05	6,92	0,63	0,76
4135	1,16	24,60	3,55	7,90	30,34	22,91	0,23	1,69	3,15	0,67	0,97
4138	1,29	27,69	3,91	8,13	26,69	20,82	0,26	1,13	3,21	0,14	0,03
4142	0,99	23,89	1,99	7,02	22,15	32,51	0,15	1,74	4,81	0,05	0,35
4143	0,81	20,42	2,87	7,18	21,16	33,86	0,22	2,98	6,28	0,90	1,03
4145	1,44	20,25	2,12	6,81	19,49	31,23	0,32	1,05	8,06	0,31	1,53
4147	0,44	18,96	1,77	7,61	19,32	36,14	0,29	2,05	8,99	0,83	1,96

TABLA III (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4149	0,71	21,62	4,32	6,30	24,51	28,51	0,18	1,46	9,20	0,39	0,79
4155	0,82	20,35	2,57	7,34	23,51	31,06	0,37	1,79	7,43	1,48	1,89
4156	1,01	23,24	3,18	9,59	25,95	25,46	0,56	1,49	4,95	0,36	0,01
4157	1,10	20,60	2,61	7,78	22,83	32,44	0,47	1,67	6,27	0,01	0,01
4158	0,99	19,86	2,73	6,61	22,74	30,88	0,38	1,41	10,32	0,01	0,01
4160	1,25	19,11	2,32	8,17	20,01	35,03	0,32	1,61	8,23	0,10	0,02
4163	0,64	20,81	1,48	6,13	22,35	29,43	0,28	1,67	8,44	2,93	0,84
4165	0,92	21,78	3,18	10,24	15,31	30,61	0,53	2,96	11,55	0,01	0,01
4167	0,66	21,52	2,42	6,93	20,47	33,42	0,54	1,80	7,49	0,09	0,61
4174	0,84	20,76	2,36	8,65	19,15	30,57	0,16	2,42	8,56	0,57	0,97
4179	0,74	21,97	3,60	4,95	29,51	26,22	0,51	1,33	8,55	0,33	0,65
4182	1,16	20,20	2,51	8,03	28,04	25,37	0,18	1,77	5,26	0,81	1,77
4183	1,81	21,75	3,17	6,94	23,78	26,71	0,24	1,35	5,85	1,03	0,93
4184	1,22	20,67	3,96	7,99	23,65	27,68	0,28	2,05	6,92	0,63	0,76
4187	1,16	24,60	3,55	7,90	30,34	22,91	0,23	1,69	3,15	0,67	0,97
4189	0,99	23,89	1,99	7,02	22,15	32,51	0,15	1,74	4,81	0,05	0,35
4193	1,29	27,69	3,91	8,13	26,69	20,82	0,26	1,13	3,21	0,14	0,03
4194	0,71	21,62	4,32	6,30	24,51	28,51	0,18	1,46	9,20	0,39	0,79
4198	0,81	20,42	2,87	7,18	21,16	33,86	0,22	2,98	6,28	0,90	1,03
4199	1,10	20,60	2,61	7,78	22,83	32,44	0,47	1,67	6,27	0,01	0,01
4251	1,44	20,25	2,12	6,81	19,49	31,23	0,32	1,05	8,06	0,31	1,53

TABLA III (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4255	0.44	18.96	1.77	7.61	19.32	36.14	0.29	2.05	8.99	0.83	1.96
4256	0.99	19.86	2.73	6.61	22.74	30.88	0.38	1.41	10.32	0.01	0.01
4257	1.25	19.11	2.32	8.17	20.01	35.03	0.32	1.61	8.23	0.10	0.02
4261	0.92	21.78	3.18	10.24	15.31	20.61	0.53	2.96	11.55	0.01	0.01

\bar{x}	1.33	21.38	2.94	7.54	23.02	28.76	0.32	1.84	7.13	0.54	0.81
σ^2	1.20	4.03	0.53	1.52	13.18	16.57	0.01	0.33	3.86	0.38	0.36
σ	1.09	2.00	0.73	1.23	3.63	4.07	0.13	0.57	1.96	0.62	0.60

TABLA IV

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS (GRUPO CONTROL)

<u>Referencia</u>	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
4111	2,36	27,58	2,20	19,76	14,24	11,65	0,17	1,17	2,64	0,01	0,69
4112	1,09	33,42	1,50	17,65	12,21	17,68	0,82	3,23	9,24	2,35	0,25
4114	2,12	36,50	1,73	21,28	8,77	13,25	1,94	7,57	2,86	1,15	0,95
4115	2,43	33,18	1,83	24,26	11,71	13,42	0,17	2,02	2,74	0,62	1,05
4117	2,50	26,71	1,89	17,50	12,72	18,22	0,21	3,09	11,61	0,58	0,76
4120	1,41	28,92	1,67	15,61	11,33	19,89	0,70	3,37	11,52	0,96	2,50
4121	1,09	33,42	1,50	17,65	12,21	17,68	0,82	3,23	9,24	2,35	0,25
4122	2,36	37,58	2,20	19,76	14,24	11,65	0,17	1,17	2,64	0,01	0,69
4123	1,87	30,36	2,27	17,75	10,20	16,29	0,11	2,84	13,23	1,76	1,59
4124	1,34	32,14	1,56	17,40	11,09	17,69	0,06	2,73	11,34	0,89	1,10
4125	1,36	28,01	1,47	16,12	16,26	15,48	0,27	3,67	7,66	0,49	1,56
4127	2,12	36,50	1,73	21,28	8,77	13,25	1,94	7,57	2,86	1,15	0,95
4129	2,54	30,35	2,03	18,33	12,01	17,78	0,06	2,94	8,89	0,33	1,15
4135	1,28	35,07	2,38	15,44	16,36	16,47	1,18	3,46	5,02	0,15	0,67
4138	1,09	42,14	1,98	19,29	12,71	11,14	0,20	1,26	2,83	1,39	0,30
4142	1,46	28,15	1,59	12,89	11,57	20,49	1,01	2,72	6,07	1,20	0,71
4143	0,60	27,56	1,26	14,90	10,84	21,32	0,08	4,89	8,18	0,65	1,21
4145	2,41	43,16	0,39	20,89	12,86	7,24	0,18	0,69	2,92	0,13	0,24
4147	1,19	28,73	1,47	16,91	10,06	22,79	0,14	3,63	10,76	0,85	0,87

TABLA IV (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4149	1,36	30,55	0,60	14,09	11,35	17,31	0,01	3,12	12,36	0,16	3,70
4155	1,54	32,27	0,03	21,36	14,60	13,82	0,11	1,80	4,47	0,61	1,21
4156	0,88	30,58	2,04	14,96	14,36	21,11	0,04	3,00	9,07	0,53	0,73
4157	2,15	28,97	1,71	16,54	11,41	22,17	1,48	17,91	8,65	0,01	2,37
4158	3,05	47,12	0,13	25,70	17,74	0,66	0,45	0,02	1,37	0,02	2,22
4160	2,47	41,40	0,04	26,77	13,52	3,40	0,48	0,72	4,72	0,83	0,16
4163	2,86	40,31	0,39	20,70	10,86	9,78	0,06	1,41	3,99	1,44	1,19
4165	2,31	43,38	0,12	22,80	10,86	5,22	0,54	0,66	7,50	2,17	1,23
4167	2,67	45,91	0,16	25,77	11,72	2,32	0,06	0,74	1,98	0,21	0,95
4174	1,41	28,92	1,67	15,61	11,33	19,89	0,70	3,37	11,52	0,96	2,50
4179	1,87	30,36	2,27	17,75	10,20	16,29	0,11	2,84	13,23	1,76	1,59
4182	1,36	28,01	1,47	16,12	16,26	15,48	0,27	3,67	7,66	0,49	1,56
4183	1,34	32,14	1,56	17,40	11,09	17,69	0,06	2,73	11,34	0,89	1,10
4184	2,54	30,35	2,03	18,33	12,01	17,78	0,06	2,94	8,89	0,33	1,15
4187	1,28	35,07	2,28	15,44	16,36	16,47	1,18	3,46	5,02	0,15	0,67
4189	1,46	28,15	1,59	12,89	11,57	20,49	1,01	2,72	6,07	1,20	0,71
4193	1,09	42,14	1,98	19,29	12,71	11,14	0,20	1,26	2,83	1,39	0,30
4194	1,36	30,55	0,60	14,09	11,35	17,31	0,01	3,12	12,36	0,16	3,70
4198	0,60	27,56	1,26	14,90	10,84	21,32	0,08	4,89	8,18	0,65	1,21
4199	2,15	28,97	1,71	16,54	11,41	22,17	1,48	17,89	8,65	0,01	2,37
4251	2,41	43,16	0,39	20,89	12,86	7,24	0,18	0,69	2,92	0,13	0,24

TABLA IV (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4255	1,19	28,73	1,47	16,91	10,06	22,79	0,14	3,63	10,76	0,85	0,87
4256	3,05	47,12	0,13	25,70	17,74	0,66	0,45	0,02	1,37	0,02	2,22
4257	2,47	41,40	0,04	26,77	13,52	3,40	0,48	0,72	4,72	0,83	0,16
4260	2,67	45,91	0,16	25,77	11,72	2,32	0,06	0,74	1,98	0,21	0,95
4261	2,31	43,38	0,12	22,80	10,86	5,22	0,54	0,66	7,50	2,17	1,23

X	1,85	34,62	1,30	19,00	12,45	14,26	0,42	2,50	6,86	0,78	1,17
σ^2	0,45	30,30	0,61	14,29	4,40	39,56	0,24	2,49	13,20	0,40	0,63
r	0,67	6,20	0,78	3,78	2,09	6,29	0,50	1,57	3,63	0,63	0,79

VALORES DEL ACIDO C14:0 EN AMBOS GRUPOS

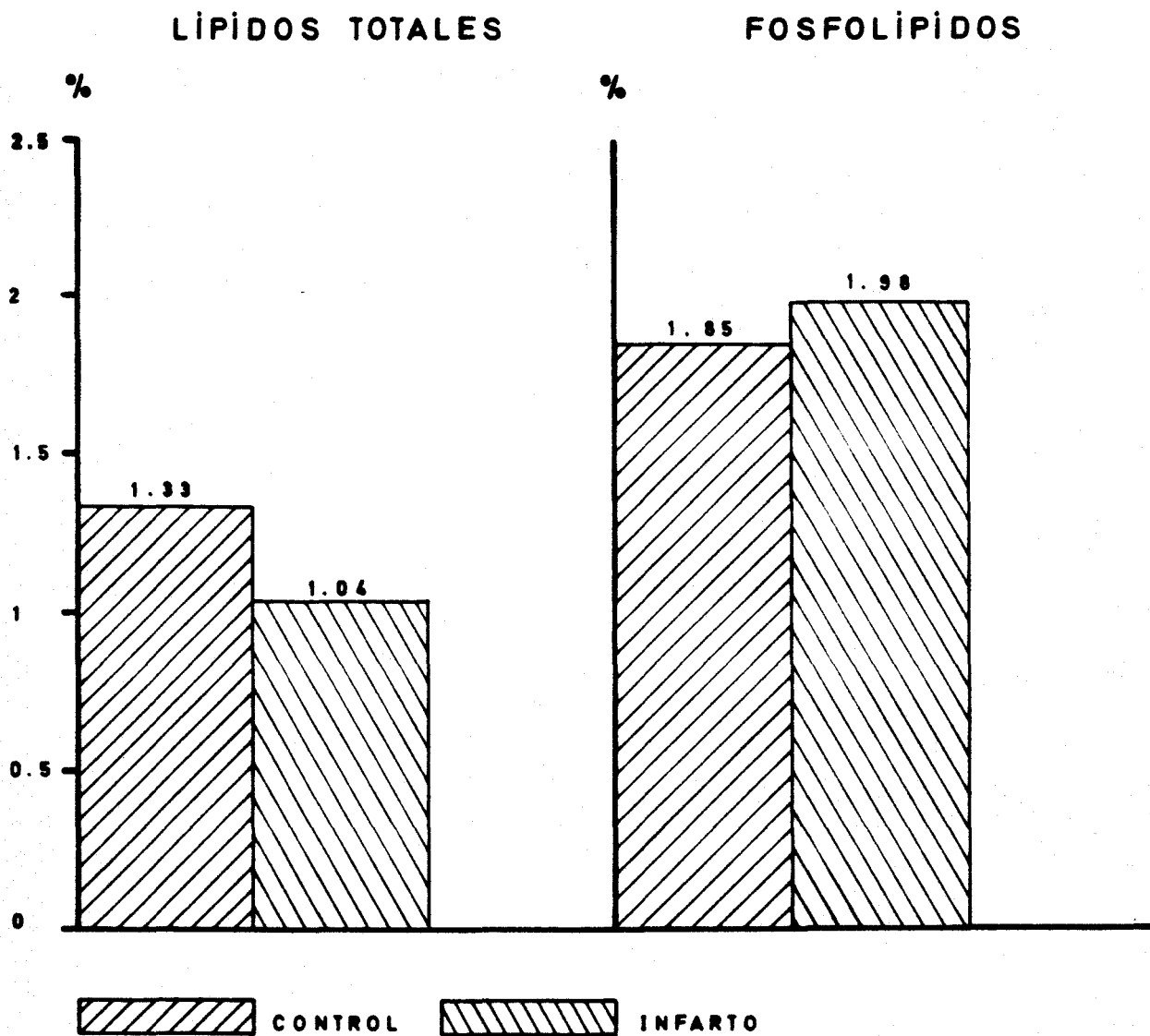


FIGURA 22

VALORES DEL ACIDO C16:0 EN AMBOS GRUPOS

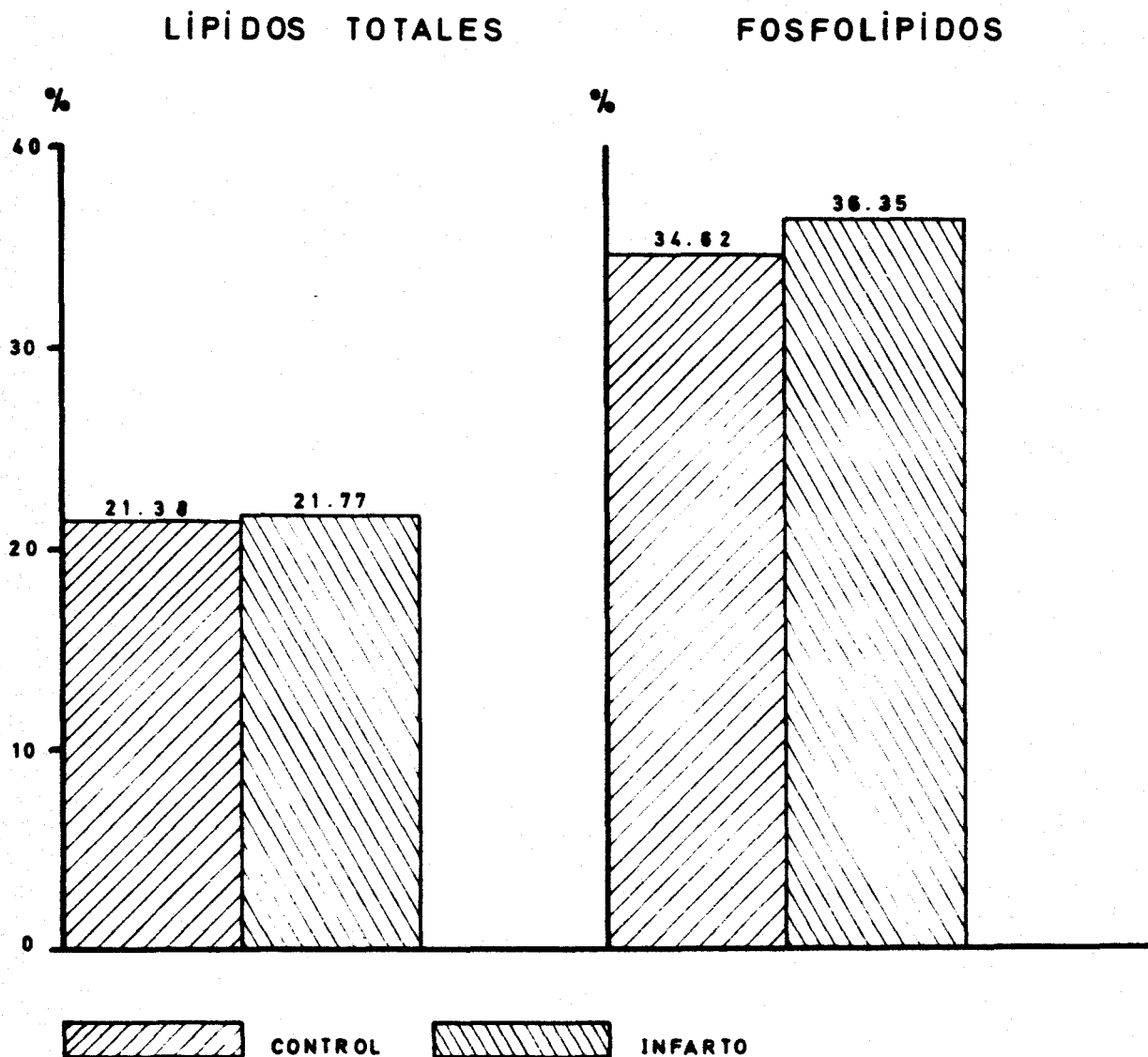


FIGURA 23

VALORES DEL ACIDO C16:1 EN AMBOS GRUPOS

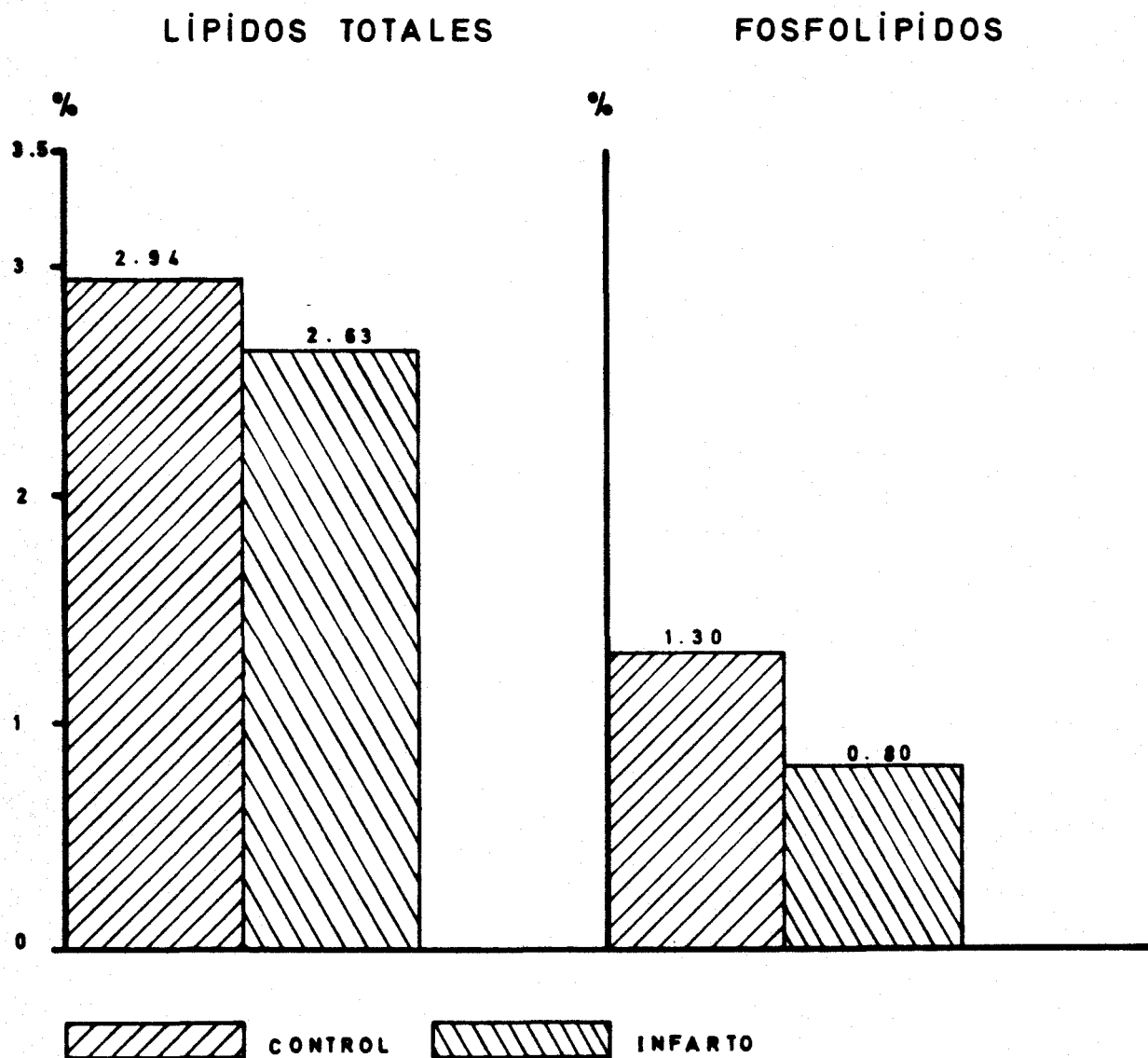


FIGURA 24

VALORES DEL ACIDO C18:0 EN AMBOS GRUPOS

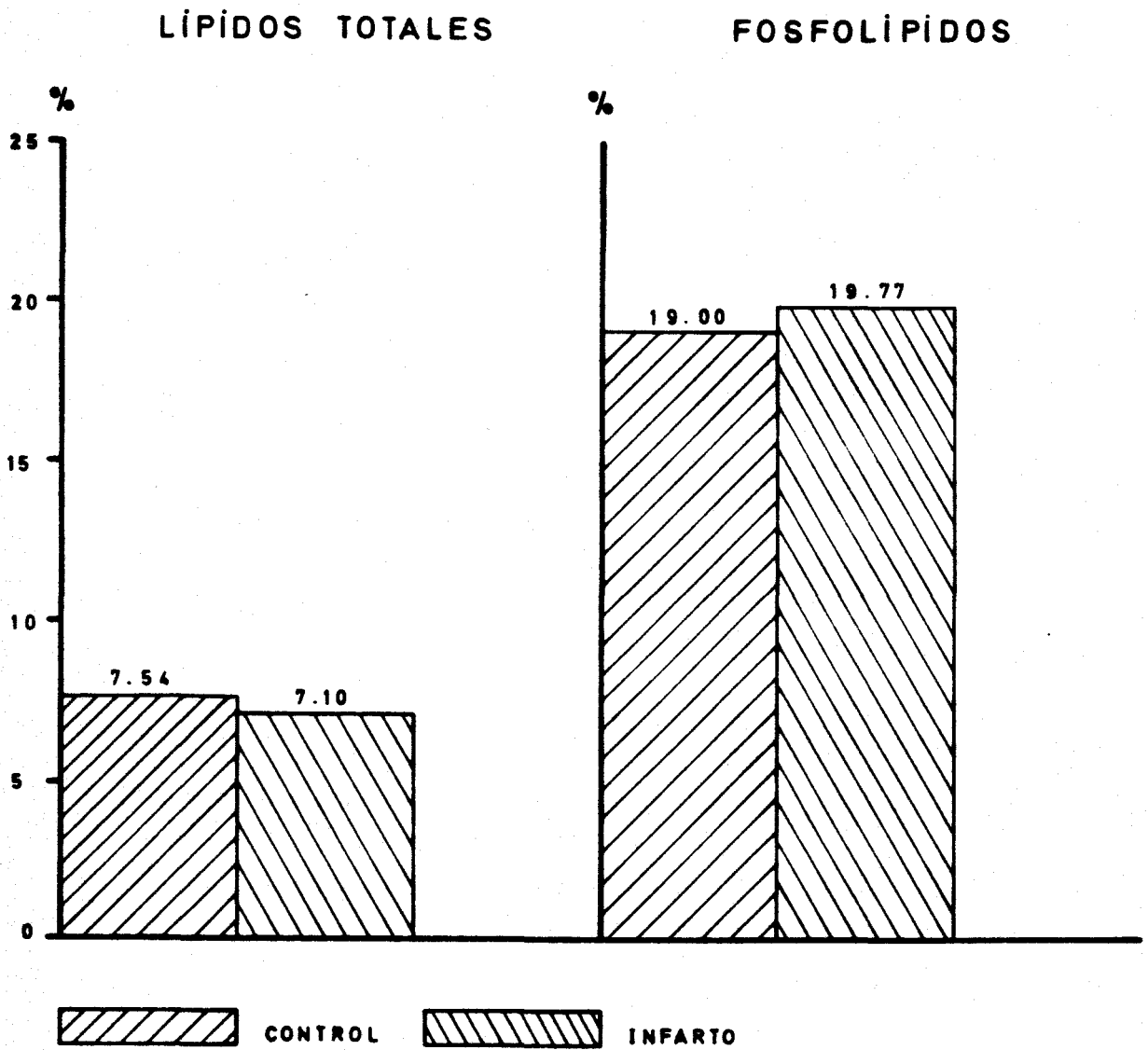


FIGURA 25

VALORES DEL ACIDO C18:1 EN AMBOS GRUPOS

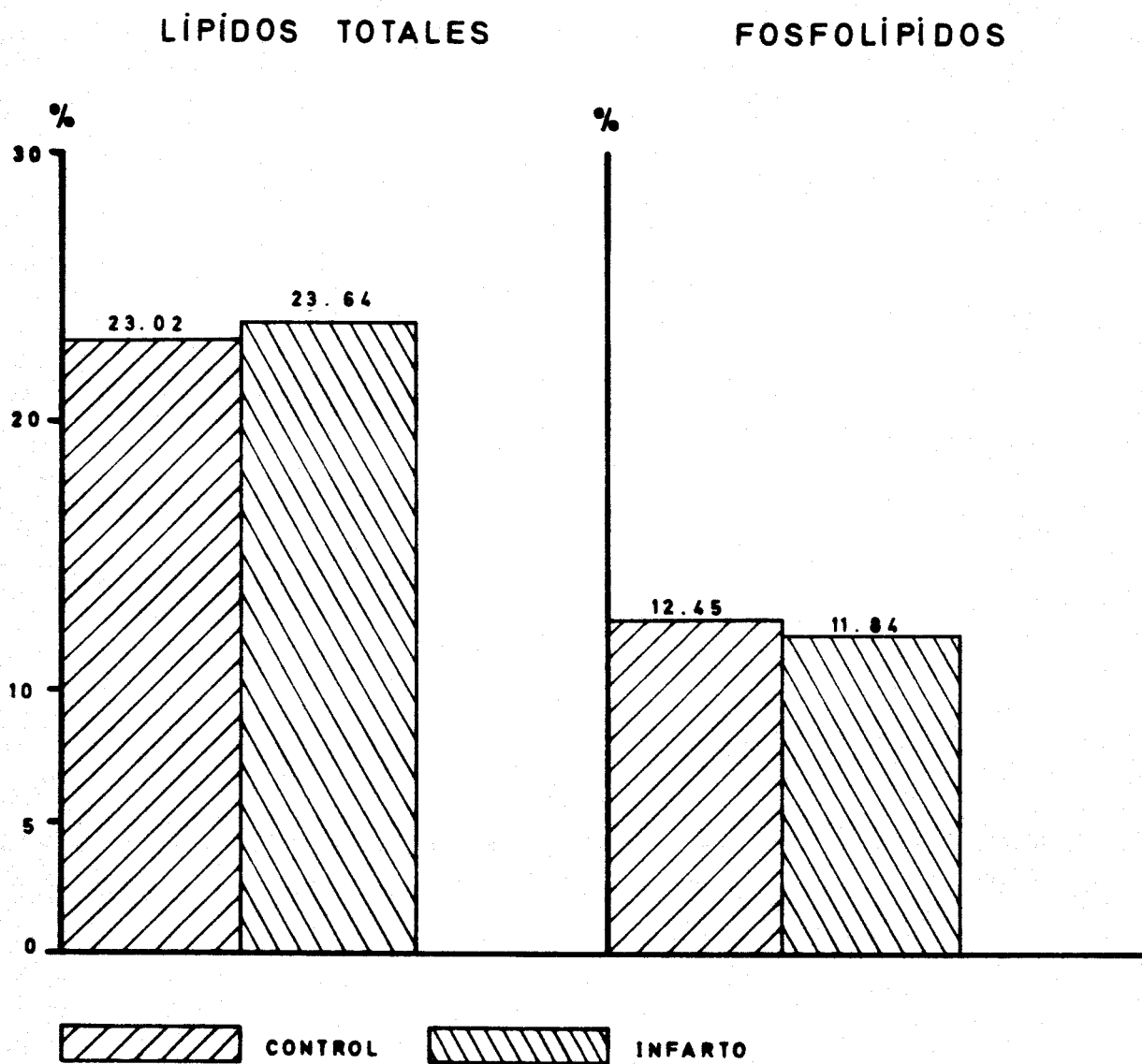


FIGURA 26

VALORES DEL ACIDO C18:2 EN AMBOS GRUPOS

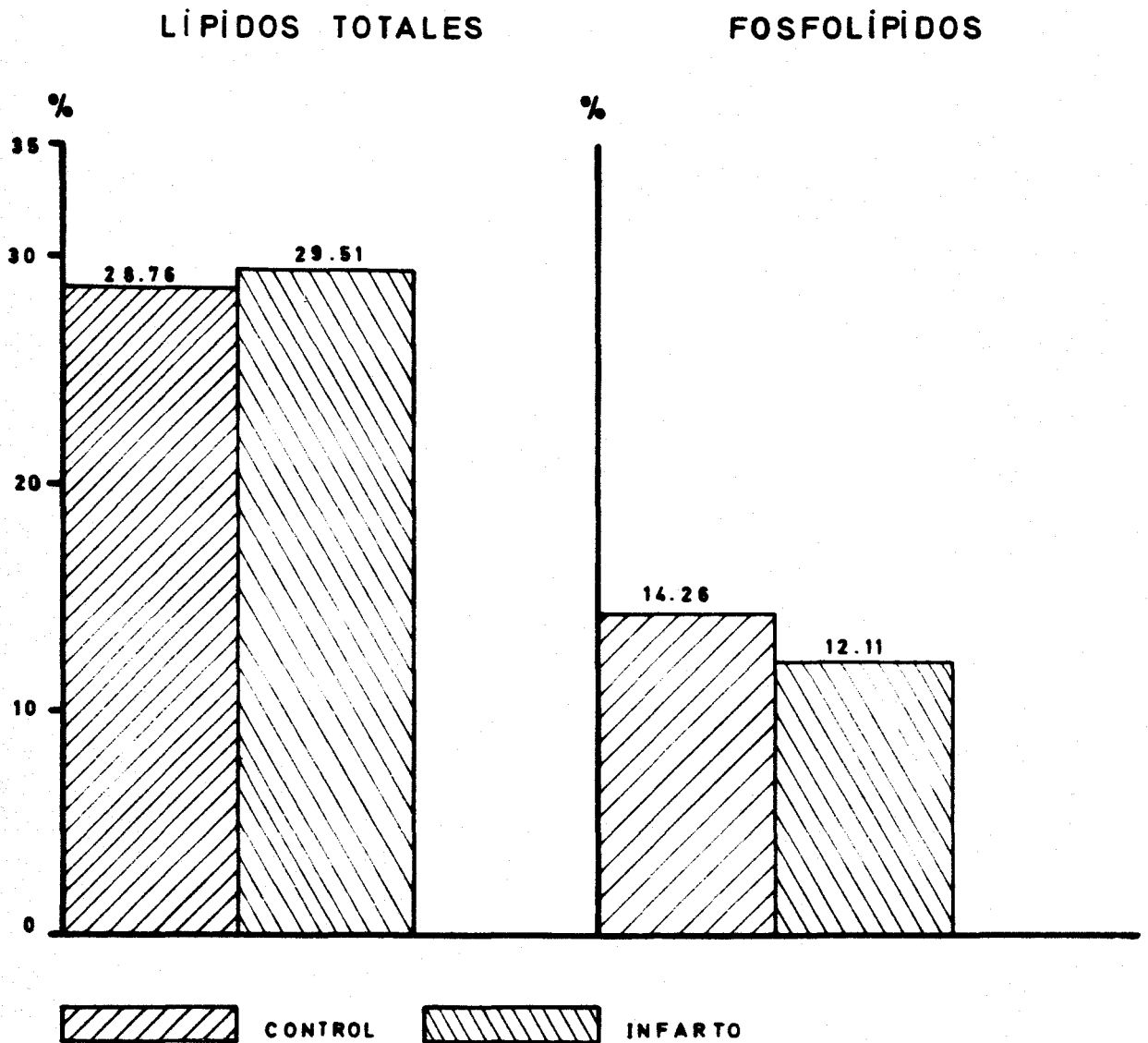


FIGURA 27

VALORES DEL ACIDO C 18:3 EN AMBOS GRUPOS

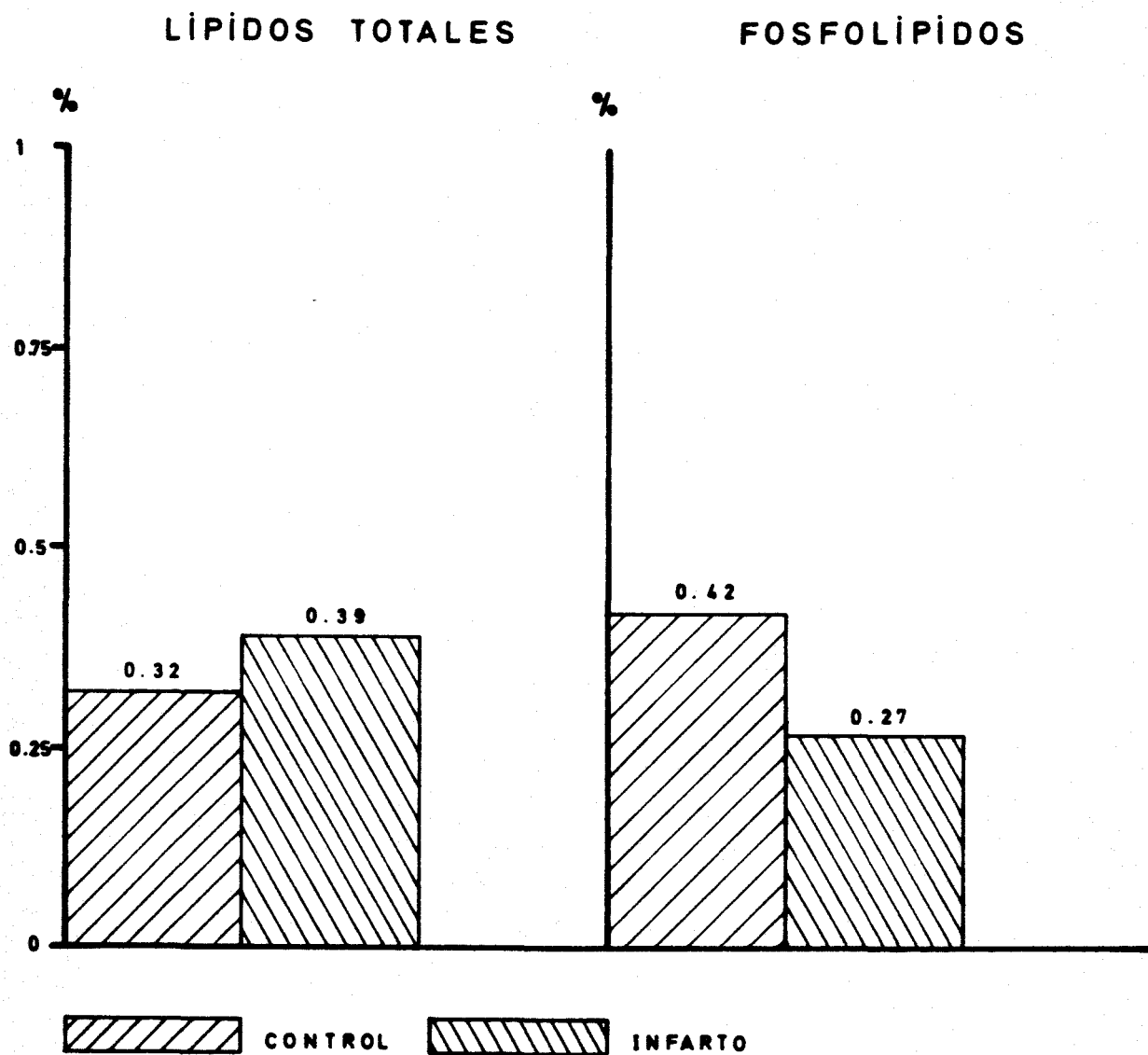


FIGURA 28

VALORES DEL ACIDO C20:3 EN AMBOS GRUPOS

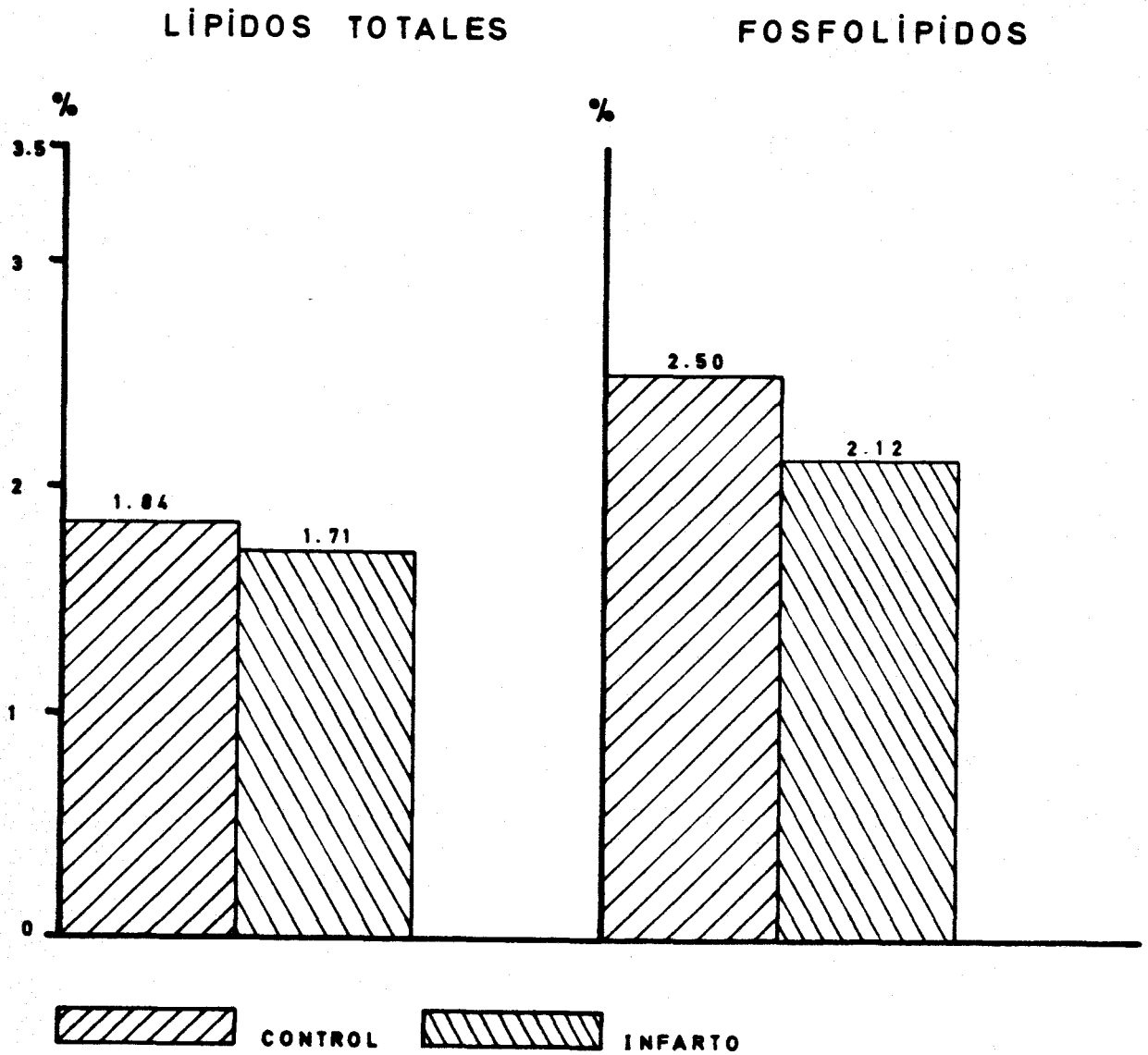


FIGURA 29

VALORES DEL ACIDO C 20:4 EN AMBOS GRUPOS

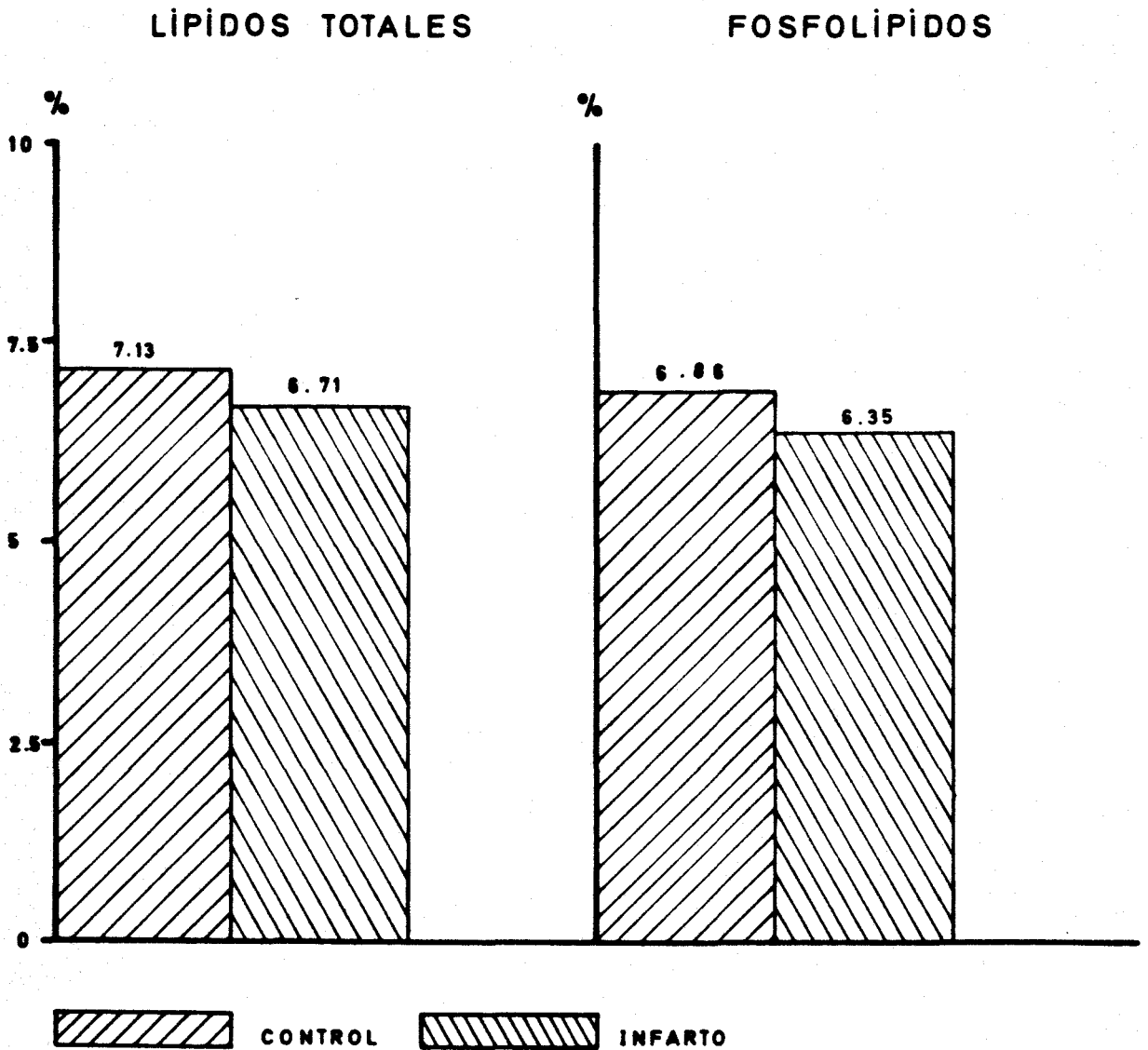


FIGURA 30

VALORES DEL ACIDO C 20:5 EN AMBOS GRUPOS

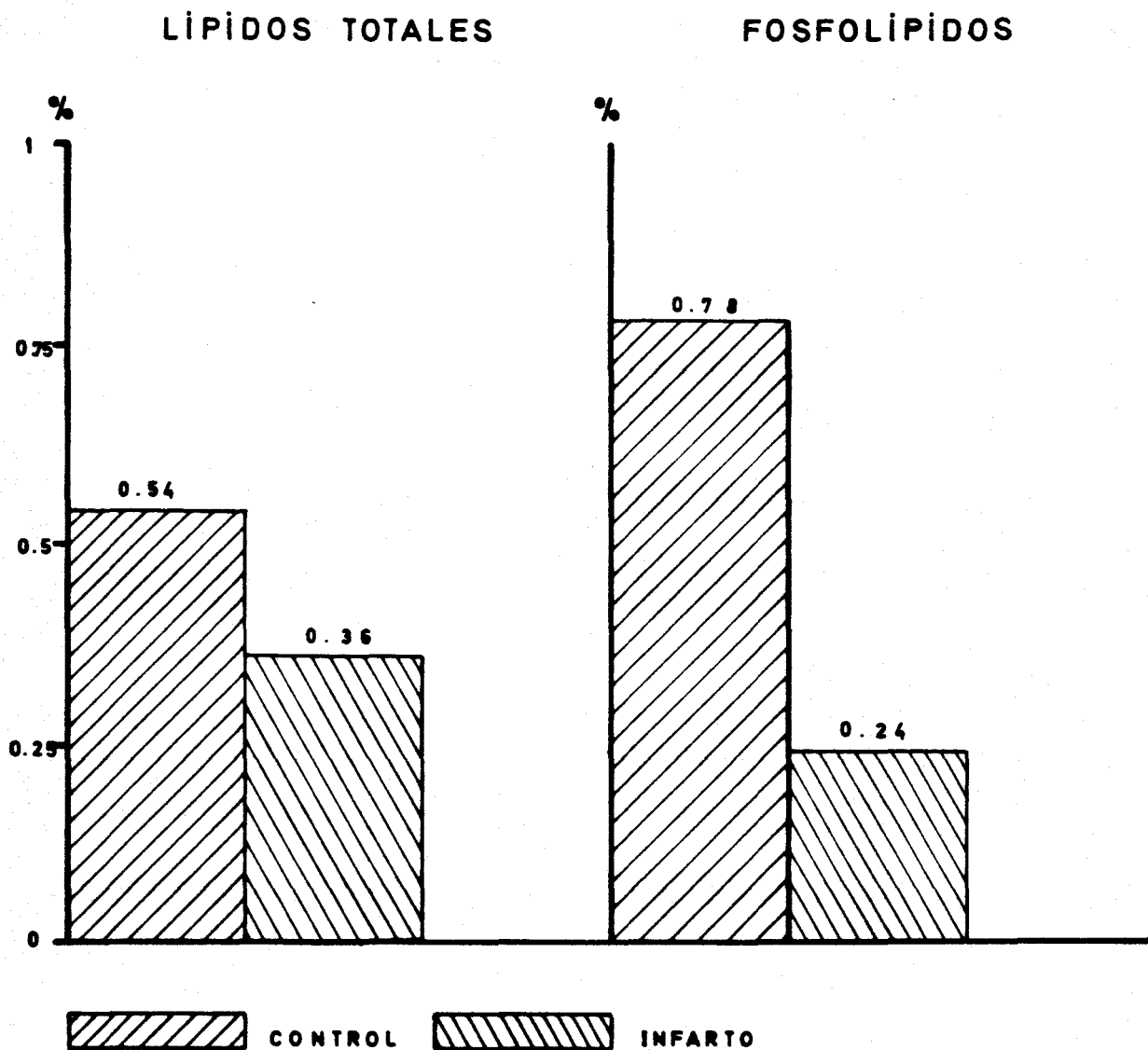


FIGURA 31

VALORES DEL ACIDO C 22:6 EN AMBOS GRUPOS

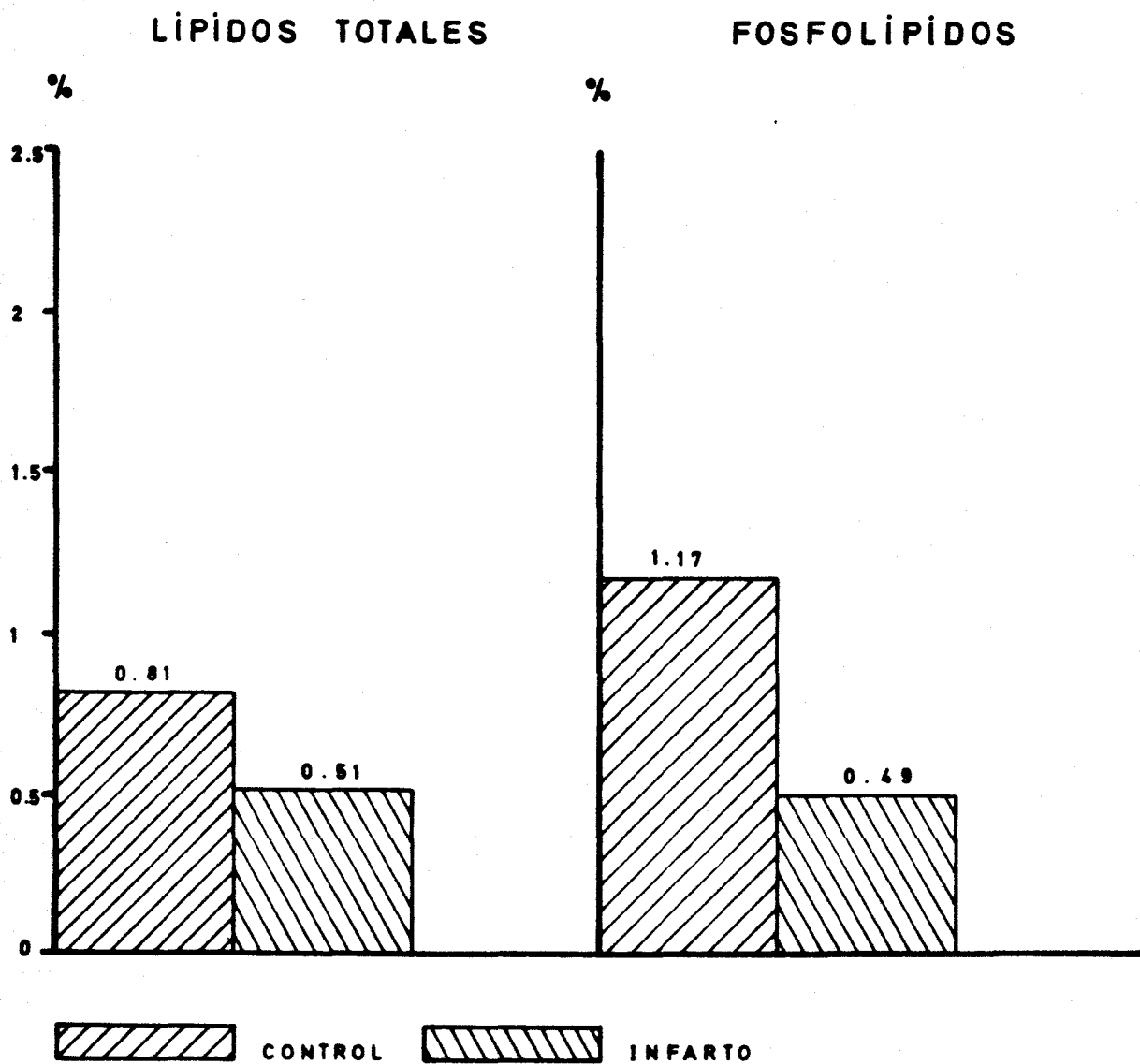


FIGURA 32

TABLA V

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES (GRUPO DE INFARTOS)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4110	0,74	20,23	3,04	6,93	20,04	32,48	0,14	1,82	5,69	2,22	0,00
4113	1,28	21,54	2,74	7,53	20,71	33,91	1,60	2,00	5,21	0,17	0,00
4116	1,65	22,13	3,43	9,90	20,00	23,50	1,80	3,08	3,28	0,36	0,00
4118	1,60	27,60	4,94	4,70	33,67	16,90	0,46	1,41	4,65	0,00	0,00
4119	2,93	21,68	4,00	9,78	21,80	26,22	0,30	1,91	5,40	0,28	0,54
4126	0,86	23,77	2,92	6,61	22,07	28,19	0,10	1,24	7,09	0,31	1,21
4128	0,80	20,89	3,08	7,40	25,91	26,00	0,18	2,14	8,92	1,17	2,17
4130	1,12	20,84	2,92	7,43	21,40	32,26	0,37	1,65	5,26	0,00	0,00
4131	0,83	21,88	2,62	5,55	26,35	27,82	0,59	1,98	7,18	0,12	0,05
4132	1,22	22,71	3,60	6,20	30,65	21,68	0,51	1,60	5,97	0,07	0,35
4133	0,79	22,12	3,53	6,50	23,13	32,66	0,08	1,45	4,88	0,34	0,27
4134	0,66	21,13	2,66	6,07	23,86	34,42	0,13	0,94	5,70	0,14	0,67
4136	0,73	24,72	2,06	6,95	23,56	28,84	0,42	1,59	6,83	0,00	0,00
4137	0,73	18,57	2,25	7,39	22,62	39,22	0,25	0,85	3,48	0,07	0,19
4139	1,45	21,04	2,46	7,26	22,76	27,91	0,11	2,01	7,58	0,16	0,02
4140	1,01	20,75	3,10	6,80	24,52	33,57	0,48	1,12	5,10	0,71	0,00
4141	1,03	24,56	3,48	5,13	30,35	25,26	0,10	1,60	5,74	1,36	0,00
4144	0,82	23,25	2,85	6,17	23,42	28,92	0,15	1,68	7,12	0,64	0,00
4146	1,48	21,14	3,03	9,96	20,31	25,78	0,19	2,36	11,34	0,40	0,00

TABLA V (CONT)

<u>Referencia</u>	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
4148	0,93	23,23	2,29	6,22	22,34	24,83	0,42	1,88	9,97	0,83	0,98
4150	0,68	23,32	3,24	6,87	26,49	26,26	0,10	1,80	7,93	0,39	1,27
4151	1,19	22,17	3,24	7,09	21,52	30,28	0,47	1,29	7,98	0,89	0,87
4152	1,00	21,32	2,60	7,00	21,06	35,78	0,24	1,29	6,27	0,45	1,51
4153	1,40	22,72	1,63	7,03	26,40	21,22	0,39	1,42	8,45	0,67	0,96
4154	0,86	20,79	2,71	6,40	24,13	30,45	0,43	1,26	6,80	0,00	0,00
4159	1,94	21,49	2,16	7,81	29,38	25,93	0,11	2,51	5,44	0,00	0,00
4161	1,08	19,21	0,05	11,83	18,72	37,07	0,03	1,33	6,43	0,10	0,05
4162	0,68	20,52	2,54	7,18	20,88	33,34	0,23	1,96	9,67	0,20	0,01
4164	0,60	20,43	1,09	6,98	21,34	31,81	0,43	2,93	7,42	0,37	1,71
4166	0,76	20,85	1,06	7,07	23,81	30,94	0,47	1,78	6,90	0,05	0,02
4168	0,60	19,61	2,88	6,74	23,75	28,53	0,58	2,26	6,92	0,25	2,19
4169	1,21	22,92	2,40	6,94	24,24	31,85	0,42	1,57	4,86	0,00	0,00
4170	0,61	21,62	2,34	6,10	22,12	32,05	0,60	1,70	7,02	0,00	0,00
4171	0,41	20,52	1,32	6,64	17,30	42,12	0,24	1,12	5,95	0,00	0,18
4172	0,73	21,29	1,90	6,55	26,58	24,56	0,64	1,56	10,40	0,05	0,71
4173	0,73	18,57	2,25	7,39	22,62	39,22	0,25	0,85	3,48	0,07	0,19
4175	1,60	27,60	4,94	4,70	33,67	16,90	0,46	1,41	4,65	0,00	0,00
4176	0,86	23,77	2,92	6,61	22,07	28,19	0,10	1,24	7,09	0,31	1,21
4177	0,74	20,23	3,04	6,93	20,04	32,48	0,14	1,82	5,69	2,22	0,00
4180	2,93	21,68	4,00	9,78	21,80	26,22	0,30	1,91	5,40	0,28	0,54

TABLA V (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4181	1,28	21,54	2,74	7,53	20,71	33,91	1,60	2,00	5,21	0,17	0,00
4185	0,80	20,89	3,08	7,40	25,91	26,00	0,18	2,14	8,92	1,17	2,17
4186	1,65	22,13	3,43	9,90	20,00	23,50	1,80	3,08	3,28	0,36	0,00
4188	1,12	20,84	2,92	7,43	21,40	32,26	0,37	1,65	5,26	0,00	0,00
4190	0,73	21,29	1,90	6,55	26,58	24,56	0,64	1,56	10,40	0,05	0,71
4191	1,03	24,56	3,48	5,13	30,35	25,26	0,10	1,60	5,74	1,36	0,00
4192	0,83	21,88	2,62	5,55	26,35	27,82	0,59	1,98	7,18	0,12	0,05
4195	0,66	21,13	2,66	6,07	23,86	24,42	0,13	0,94	5,70	0,14	0,67
4196	1,22	22,71	3,60	6,20	30,65	21,68	0,51	1,60	5,97	0,07	0,35
4197	0,73	24,72	2,06	6,95	23,56	28,84	0,42	1,59	6,83	0,00	0,00
4250	1,19	22,17	3,24	7,09	21,52	30,28	0,47	1,29	7,98	0,89	0,87
4252	0,68	23,32	3,24	6,87	26,49	26,26	0,10	1,80	7,93	0,39	1,27
4253	1,45	21,04	2,46	7,26	22,76	27,91	0,11	2,01	7,58	0,16	0,02
4254	0,82	23,25	2,85	6,17	23,42	28,92	0,15	1,68	7,12	0,64	0,00
4258	1,46	21,14	3,03	9,96	20,31	25,78	0,19	2,36	11,34	0,40	0,00
4259	0,68	20,52	2,54	7,18	20,88	33,34	0,23	1,96	9,67	0,20	0,01
4262	0,76	20,85	1,06	7,07	23,81	30,94	0,47	1,78	6,90	0,05	0,02
4263	0,60	19,61	2,88	6,74	23,75	28,53	0,58	2,26	6,92	0,25	2,19
4264	1,21	22,92	2,40	6,94	24,24	31,85	0,42	1,57	4,86	0,00	0,00
4265	0,61	21,62	2,34	6,10	22,12	32,05	0,60	1,70	7,02	0,00	0,00
4266	0,41	20,52	1,32	6,64	17,30	42,12	0,24	1,12	5,95	0,00	0,18

TABLA V (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4267	1,00	21,32	2,60	7,00	21,06	35,78	0,24	1,29	6,27	0,45	1,51
4268	0,60	20,43	1,09	6,98	21,34	31,81	0,43	2,93	7,42	0,37	1,71
4269	1,40	22,72	1,63	7,03	26,40	21,22	0,39	1,42	8,45	0,67	0,96
4270	1,08	19,21	0,05	11,83	18,72	37,07	0,03	1,33	6,43	0,10	0,05

\bar{x}	1,04	21,77	2,63	7,10	23,64	29,51	0,39	1,71	6,71	0,36	0,51
σ^2	0,22	2,79	0,79	1,81	11,92	26,56	0,13	0,25	3,29	0,22	0,47
σ	0,47	1,67	0,89	1,36	3,45	5,15	0,36	0,50	1,81	0,46	0,68

TABLA VI

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES

BAREMO DE LEAMAN ENTRE 0 Y 10

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4110	0,74	20,23	3,04	6,93	20,04	32,48	0,14	1,82	5,69	2,22	0,00
4118	1,60	27,60	4,94	4,70	33,67	16,90	0,46	1,41	4,65	0,00	0,00
4119	2,93	21,68	4,00	9,78	21,80	26,22	0,30	1,91	5,40	0,28	0,54
4128	0,80	20,89	3,08	7,40	25,91	26,00	0,18	2,14	8,92	1,17	2,17
4132	1,22	22,71	3,60	6,20	30,65	21,68	0,51	1,60	5,97	0,07	0,35
4133	0,79	22,12	3,53	6,50	23,13	32,66	0,08	1,45	4,88	0,34	0,27
4141	1,03	24,56	3,48	5,13	30,35	25,26	0,10	1,60	5,74	1,36	0,00
4146	1,48	21,14	3,03	9,96	20,31	25,78	0,19	2,36	11,34	0,40	0,00
4150	0,68	23,32	3,24	6,87	26,49	26,26	0,10	1,80	7,93	0,39	1,27
4151	1,19	22,17	3,24	7,09	21,52	30,28	0,47	1,29	7,98	0,89	0,87
4164	0,60	20,43	1,09	6,98	21,34	31,81	0,43	2,93	7,42	0,37	1,71
4168	0,60	19,61	2,88	6,74	23,75	28,53	0,58	2,26	6,92	0,25	2,19
4175	1,60	27,60	4,94	4,70	33,67	16,90	0,46	1,41	4,65	0,00	0,00
4176	0,86	23,77	2,92	6,61	22,07	28,19	0,10	1,24	7,09	0,31	1,21
4177	0,74	20,23	3,04	6,93	20,04	32,48	0,14	1,82	5,69	2,22	0,00
4180	2,93	21,68	4,00	9,78	21,80	26,22	0,30	1,91	5,40	0,28	0,54
4185	0,80	20,89	3,08	7,40	25,91	26,00	0,18	2,14	8,92	1,17	2,17
4191	1,03	24,56	3,48	5,13	30,35	25,26	0,10	1,60	5,74	1,36	0,00

TABLA VI (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4196	1,22	22,71	3,60	6,20	30,65	21,68	0,51	1,60	5,97	0,07	0,35
4250	1,19	22,17	3,24	7,09	21,52	30,28	0,47	1,29	7,98	0,89	0,87
4252	0,68	23,32	3,24	6,87	26,49	26,26	0,10	1,80	7,93	0,39	1,27
4258	1,46	21,14	3,03	9,96	20,31	25,78	0,19	2,36	11,34	0,40	0,00
4263	0,60	19,61	2,88	6,74	23,75	28,53	0,58	2,26	6,92	0,25	2,19
4268	0,60	20,43	1,09	6,98	21,34	31,81	0,43	2,93	7,42	0,37	1,71

TABLA VII

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES

BAREMO DE LEAMAN >10-20

<u>Referencia</u>	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
4116	1,65	22,13	3,43	9,90	20,00	23,50	1,80	3,08	3,28	0,36	0,00
4126	0,86	23,77	2,92	6,61	22,07	28,19	0,10	1,24	7,09	0,31	1,21
4131	0,83	21,88	2,62	5,55	26,35	27,82	0,59	1,98	7,18	0,12	0,05
4136	0,73	24,72	2,06	6,95	23,56	28,84	0,42	1,59	6,83	0,00	0,00
4139	1,45	21,04	2,46	7,26	22,76	27,91	0,11	2,01	7,58	0,16	0,02
4140	1,01	20,75	3,10	6,80	24,52	33,57	0,48	1,12	5,10	0,71	0,00
4144	0,82	23,25	2,85	6,17	23,42	28,92	0,15	1,68	7,12	0,64	0,00
4148	0,93	23,23	2,29	6,22	22,34	24,83	0,42	1,88	9,97	0,83	0,98
4152	1,00	21,32	2,60	7,00	21,06	35,78	0,24	1,29	6,27	0,45	1,51
4153	1,40	22,72	1,63	7,03	26,40	21,22	0,39	1,42	8,45	0,67	0,96
4162	0,68	20,52	2,54	7,18	20,88	33,34	0,23	1,96	9,67	0,20	0,01
4166	0,76	20,85	1,06	7,07	23,81	30,94	0,47	1,78	6,90	0,05	0,02
4169	1,21	22,92	2,40	6,94	24,24	31,85	0,42	1,57	4,86	0,00	0,00
4170	0,61	21,62	2,34	6,10	22,12	32,05	0,60	1,70	7,02	0,00	0,00
4172	0,73	21,29	1,90	6,55	26,58	24,56	0,64	1,56	10,40	0,05	0,71
4186	1,65	22,13	3,43	9,90	20,00	23,50	1,80	3,08	3,28	0,36	0,00
4190	0,73	21,29	1,90	6,55	26,58	24,56	0,64	1,56	10,40	0,05	0,71
4192	0,83	21,88	2,62	5,55	26,35	27,82	0,59	1,98	7,18	0,12	0,05

TABLA VII (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4197	0,73	24,72	2,06	6,95	23,56	28,84	0,42	1,59	6,83	0,00	0,00
4253	1,45	21,04	2,46	7,26	22,76	27,91	0,11	2,01	7,58	0,16	0,02
4254	0,82	23,25	2,85	6,17	23,42	28,92	0,15	1,68	7,12	0,64	0,00
4259	0,68	20,52	2,54	7,18	20,88	33,34	0,23	1,96	9,67	0,20	0,01
4262	0,76	20,85	1,06	7,07	23,81	30,94	0,47	1,78	6,90	0,05	0,02
4264	1,21	22,92	2,40	6,94	24,24	31,85	0,42	1,57	4,86	0,00	0,00
4265	0,61	21,62	2,34	6,10	22,12	32,05	0,60	1,70	7,02	0,00	0,00
4267	1,00	21,32	2,60	7,00	21,06	35,78	0,24	1,29	6,27	0,45	1,51
4269	1,40	22,72	1,63	7,03	26,40	21,22	0,39	1,42	8,45	0,67	0,96

TABLA VIII

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES

BAREMO DE LEAMAN >20

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4113	1,28	21,54	2,74	7,53	20,71	33,91	1,60	2,00	5,21	0,17	0,00
4130	1,12	20,84	2,92	7,43	21,40	32,26	0,37	1,65	5,26	0,00	0,00
4134	0,66	21,13	2,66	6,07	23,86	34,42	0,13	0,94	5,70	0,14	0,67
4137	0,73	18,57	2,25	7,39	22,62	39,22	0,25	0,85	3,48	0,07	0,19
4154	0,86	20,79	2,71	6,40	24,13	30,45	0,43	1,26	6,80	0,00	0,00
4159	1,94	21,49	2,16	7,81	29,38	25,93	0,11	2,51	5,44	0,00	0,00
4161	1,08	19,21	0,05	11,83	18,72	37,07	0,03	1,33	6,43	0,10	0,05
4171	0,41	20,52	1,32	6,64	17,30	42,12	0,24	1,12	5,95	0,00	0,18
4173	0,73	18,57	2,25	7,39	22,62	39,22	0,25	0,85	3,48	0,07	0,19
4181	1,28	21,54	2,74	7,53	20,71	33,91	1,60	2,00	5,21	0,17	0,00
4188	1,12	20,84	2,92	7,43	21,40	32,26	0,37	1,65	5,26	0,00	0,00
4195	0,66	21,13	2,66	6,07	23,86	24,42	0,13	0,94	5,70	0,14	0,67
4266	0,41	20,52	1,32	6,64	17,30	42,12	0,24	1,12	5,95	0,00	0,18
4270	1,08	19,21	0,05	11,83	18,72	37,07	0,03	1,33	6,43	0,10	0,05

TABLA IX

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES

BARRO DE JENKINS 0-8

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
<u>Referencia</u>											
4110	0,74	20,23	3,04	6,93	20,04	32,48	0,14	1,82	5,69	2,22	0,00
4119	2,93	21,68	4,00	9,78	21,80	26,22	0,30	1,91	5,40	0,28	0,54
4126	0,86	23,77	2,92	6,61	22,07	28,19	0,10	1,24	7,09	0,31	1,21
4128	0,80	20,89	3,08	7,40	25,91	26,00	0,18	2,14	8,92	1,17	2,17
4136	0,73	24,72	2,06	6,95	23,56	28,84	0,42	1,59	6,83	0,00	0,00
4139	1,45	21,04	2,46	7,26	22,76	27,91	0,11	2,01	7,58	0,16	0,02
4141	1,03	24,56	3,48	5,13	30,35	25,26	0,10	1,60	5,74	1,36	0,00
4144	0,82	23,25	2,85	6,17	23,42	28,92	0,15	1,68	7,12	0,64	0,00
4146	1,48	21,14	3,03	9,96	20,31	25,78	0,19	2,36	11,34	0,40	0,00
4148	0,93	23,23	2,29	6,22	22,34	24,83	0,42	1,88	9,97	0,83	0,98
4150	0,68	23,32	3,24	6,87	26,49	26,26	0,10	1,80	7,93	0,39	1,27
4151	1,19	22,17	3,24	7,09	21,52	30,28	0,47	1,29	7,98	0,89	0,87
4152	1,00	21,32	2,60	7,00	21,06	35,78	0,24	1,29	6,27	0,45	1,51
4153	1,40	22,72	1,63	7,03	26,40	21,22	0,39	1,42	8,45	0,67	0,96
4164	0,60	20,43	1,09	6,98	21,34	31,81	0,43	2,93	7,42	0,37	1,71
4168	0,60	19,61	2,88	6,74	23,75	28,53	0,58	2,26	6,92	0,25	2,19
4171	0,41	20,52	1,32	6,64	17,30	42,12	0,24	1,12	5,95	0,00	0,18
4177	0,74	20,23	3,04	6,93	20,04	32,48	0,14	1,82	5,69	2,22	0,00

TABLA IX (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4180	2,93	21,68	4,00	9,78	21,80	26,22	0,30	1,91	5,40	0,28	0,54
4185	0,80	20,89	3,08	7,40	25,91	26,00	0,18	2,14	8,92	1,17	2,17
4191	1,03	24,56	3,48	5,13	30,35	25,26	0,10	1,60	5,74	1,36	0,00
4197	0,73	24,72	2,06	6,95	23,56	28,84	0,42	1,59	6,83	0,00	0,00
4250	1,19	22,17	3,24	7,09	21,52	30,28	0,47	1,29	7,98	0,89	0,87
4252	0,68	23,32	3,24	6,87	26,49	26,26	0,10	1,80	7,93	0,39	1,27
4253	1,45	21,04	2,46	7,26	22,76	27,91	0,11	2,01	7,58	0,16	0,02
4254	0,82	23,25	2,85	6,17	23,42	28,92	0,15	1,68	7,12	0,64	0,00
4263	0,60	19,61	2,88	6,74	23,75	28,53	0,58	2,26	6,92	0,25	2,19
4266	0,41	20,52	1,32	6,64	17,30	42,12	0,24	1,12	5,95	0,00	0,18
4267	1,00	21,32	2,60	7,00	21,06	35,78	0,24	1,29	6,27	0,45	1,51
4268	0,60	20,43	1,09	6,98	21,34	31,81	0,43	2,93	7,42	0,37	1,71
4269	1,40	22,72	1,63	7,03	26,40	21,22	0,39	1,42	8,45	0,67	0,96

TABLA X

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES

BAREMO DE JENKINS >8-16

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
<u>Referencia</u>											
4113	1,28	21,54	2,74	7,53	20,71	33,91	1,60	2,00	5,21	0,17	0,00
4116	1,65	22,13	3,43	9,90	20,00	23,50	1,80	3,08	3,28	0,36	0,00
4118	1,60	27,60	4,94	4,70	33,67	16,90	0,46	1,41	4,65	0,00	0,00
4130	1,12	20,84	2,92	7,43	21,40	32,26	0,37	1,65	5,26	0,00	0,00
4131	0,83	21,88	2,62	5,55	26,35	27,82	0,59	1,98	7,18	0,12	0,05
4132	1,22	22,71	3,60	6,20	30,65	21,68	0,51	1,60	5,97	0,07	0,35
4133	0,79	22,12	3,53	6,50	23,13	32,66	0,08	1,45	4,88	0,34	0,27
4134	0,66	21,13	2,66	6,07	23,86	34,42	0,13	0,94	5,70	0,14	0,67
4140	1,01	20,75	3,10	6,80	24,52	33,57	0,48	1,12	5,10	0,71	0,00
4154	0,86	20,79	2,71	6,40	24,13	30,45	0,43	1,26	6,80	0,00	0,00
4161	1,08	19,21	0,05	11,83	18,72	37,07	0,03	1,33	6,43	0,10	0,05
4172	0,73	21,29	1,90	6,55	26,58	24,56	0,64	1,56	10,40	0,05	0,71
4175	1,60	27,60	4,94	4,70	33,67	16,90	0,46	1,41	4,65	0,00	0,00
4176	0,86	23,77	2,92	6,61	22,07	28,19	0,10	1,24	7,09	0,31	1,21
4181	1,28	21,54	2,74	7,53	20,71	33,91	1,60	2,00	5,21	0,17	0,00
4186	1,65	22,13	3,43	9,90	20,00	23,50	1,80	3,08	3,28	0,36	0,00
4188	1,12	20,84	2,92	7,43	21,40	32,26	0,37	1,65	5,26	0,00	0,00
4190	0,73	21,29	1,90	6,55	26,58	24,56	0,64	1,56	10,40	0,05	0,71

TABLA X (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4192	0,83	21,88	2,62	5,55	26,35	27,82	0,59	1,98	7,18	0,12	0,05
4195	0,66	21,13	2,66	6,07	23,86	24,42	0,13	0,94	5,70	0,14	0,67
4196	1,22	22,71	3,60	6,20	30,65	21,68	0,51	1,60	5,97	0,07	0,35
4270	1,08	19,21	0,05	11,83	18,72	37,07	0,03	1,33	6,43	0,10	0,05

TABLA XI

**ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES
BAREMO DE JENKINS >16-24**

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
<u>Referencia</u>											
4137	0,73	18,57	2,25	7,39	22,62	39,22	0,25	0,85	3,48	0,07	0,19
4159	1,94	21,49	2,16	7,81	29,38	25,93	0,11	2,51	5,44	0,00	0,00
4162	0,68	20,52	2,54	7,18	20,88	33,34	0,23	1,96	9,67	0,20	0,01
4166	0,76	20,85	1,06	7,07	23,81	30,94	0,47	1,78	6,90	0,05	0,02
4169	1,21	22,92	2,40	6,94	24,24	31,85	0,42	1,57	4,86	0,00	0,00
4170	0,61	21,62	2,34	6,10	22,12	32,05	0,60	1,70	7,02	0,00	0,00
4173	0,73	18,57	2,25	7,39	22,62	39,22	0,25	0,85	3,48	0,07	0,19
4259	0,68	20,52	2,54	7,18	20,88	33,34	0,23	1,96	9,67	0,20	0,01
4262	0,76	20,85	1,06	7,07	23,81	30,94	0,47	1,78	6,90	0,05	0,02
4264	1,21	22,92	2,40	6,94	24,24	31,85	0,42	1,57	4,86	0,00	0,00
4265	0,61	21,62	2,34	6,10	22,12	32,05	0,60	1,70	7,02	0,00	0,00

TABLA XII

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS (GRUPO DE INFARTOS)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4110	1,16	37,90	0,27	19,91	10,77	17,48	0,15	2,17	5,30	0,00	0,00
4113	1,98	36,55	1,12	19,77	11,85	12,11	0,27	2,12	6,33	0,00	0,00
4116	1,42	34,72	0,16	19,26	12,17	17,31	0,11	2,28	6,66	0,22	0,00
4118	1,39	46,61	2,45	19,00	17,51	3,64	0,20	0,27	2,26	0,45	0,73
4119	2,02	32,52	1,91	19,39	12,61	15,15	0,13	3,77	6,86	0,42	2,77
4126	1,41	38,62	0,29	14,59	11,89	16,35	0,02	2,27	7,70	0,10	0,87
4128	1,97	35,97	0,65	20,85	12,05	12,11	0,28	2,12	6,34	0,37	0,66
4130	1,51	27,74	1,64	20,40	10,73	20,66	0,08	5,12	9,96	0,00	0,00
4131	0,52	31,30	0,41	18,44	14,66	14,79	0,24	4,43	8,56	0,00	0,65
4132	2,67	30,31	1,50	16,86	11,61	14,99	0,10	5,07	11,02	0,34	0,36
4133	3,73	41,71	2,02	24,12	12,05	7,65	0,21	0,65	1,25	0,06	0,46
4134	1,88	41,74	1,31	20,20	12,21	10,12	0,01	0,95	2,97	0,09	0,01
4136	1,23	30,03	1,45	15,49	11,71	19,75	0,04	3,25	10,78	0,22	0,00
4137	1,09	30,01	0,18	19,31	11,42	24,02	0,09	1,18	6,89	0,28	0,67
4139	2,44	36,53	0,16	18,60	13,76	13,95	0,22	1,30	6,19	0,08	0,00
4140	1,63	37,82	0,28	26,01	11,55	10,95	0,43	1,26	2,67	0,00	0,00
4141	1,41	42,85	0,15	18,36	13,24	11,19	0,41	2,03	4,42	0,44	0,00
4144	1,41	40,57	0,44	17,07	13,67	12,37	0,17	1,50	4,04	0,04	0,17
4146	3,44	28,08	1,78	21,17	10,39	12,25	0,66	3,80	14,00	0,65	1,08

TABLA XII (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4148	1,05	27,17	0,64	15,14	11,43	14,86	0,01	4,46	15,27	0,12	0,34
4150	2,41	30,47	1,47	15,68	10,87	7,95	0,34	0,96	16,58	0,68	1,50
4151	0,86	28,14	0,16	17,54	6,78	14,70	0,95	3,08	11,51	0,87	2,95
4152	1,27	32,17	1,45	18,11	11,80	20,93	0,72	2,19	6,96	0,57	0,23
4153	1,53	32,16	0,21	15,49	8,56	8,97	0,75	2,54	10,84	0,27	0,53
4154	1,81	45,15	0,13	25,47	12,88	5,82	0,16	0,78	0,87	0,00	0,00
4159	1,52	30,54	1,33	15,75	9,44	22,19	0,22	2,81	8,28	0,00	0,00
4161	2,52	41,85	0,08	25,66	12,16	4,54	0,50	0,66	2,64	0,24	0,40
4162	2,83	49,42	0,43	23,05	10,65	5,10	0,04	0,25	1,35	0,00	0,00
4164	2,14	34,98	0,30	23,20	13,65	11,67	0,55	2,69	3,48	0,61	0,37
4166	2,15	29,56	0,40	20,97	10,47	11,34	0,25	1,65	3,60	1,06	0,17
4168	1,59	37,73	0,46	19,52	13,67	11,56	0,20	2,28	3,79	0,52	1,53
4169	5,73	42,90	0,13	23,34	11,51	2,77	0,14	0,61	0,74	0,00	0,00
4170	2,71	44,30	0,39	22,34	11,49	7,85	0,31	0,67	3,20	0,12	0,12
4171	2,73	41,72	1,73	23,24	11,63	5,66	0,41	0,74	2,43	0,00	0,00
4172	1,81	36,57	0,82	18,73	11,65	12,11	0,28	2,12	6,35	0,20	0,51
4173	1,09	30,01	0,18	19,31	11,42	24,02	0,09	1,18	6,89	0,28	0,67
4175	1,39	46,61	2,45	19,00	17,51	3,64	0,20	0,27	2,26	0,45	0,73
4176	1,41	38,62	0,29	14,59	11,89	16,35	0,02	2,27	7,70	0,10	0,87
4177	1,16	37,90	0,27	19,91	10,77	17,48	0,15	2,17	5,30	0,00	0,00
4180	2,02	32,52	1,91	19,39	12,61	15,15	0,13	3,77	6,86	0,42	2,77

TABLA XII (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4181	1.98	36.55	1.12	19.77	11.85	12.11	0.27	2.12	6.33	0.00	0.00
4185	1.97	35.97	0.65	20.85	12.05	12.11	0.28	2.12	6.34	0.37	0.66
4186	1.42	34.72	0.16	19.26	12.17	17.31	0.11	2.28	6.66	0.22	0.00
4188	1.51	27.74	1.64	20.40	10.73	20.66	0.08	5.12	9.96	0.00	0.00
4190	1.81	36.57	0.82	18.73	11.65	12.11	0.28	2.12	6.35	0.20	0.51
4191	1.41	42.85	0.15	18.36	13.24	11.19	0.41	2.03	4.42	0.44	0.00
4192	0.52	31.30	0.41	18.44	14.66	14.79	0.24	4.43	8.56	0.00	0.65
4195	1.88	41.74	1.31	20.20	12.21	10.12	0.01	0.95	2.97	0.09	0.01
4196	2.67	30.31	1.50	16.86	11.61	14.99	0.10	5.07	11.02	0.34	0.36
4197	1.23	30.03	1.45	15.49	11.71	19.75	0.04	3.25	10.78	0.22	0.00
4250	0.86	28.14	0.16	17.54	6.78	14.70	0.95	3.08	11.51	0.87	2.95
4252	2.41	30.47	1.47	15.68	10.87	7.95	0.34	0.96	16.58	0.68	1.50
4253	2.44	36.53	0.16	18.60	13.76	13.95	0.22	1.30	6.19	0.08	0.00
4254	1.41	40.57	0.44	17.07	13.67	12.37	0.17	1.50	4.04	0.04	0.17
4258	3.44	28.08	1.78	21.17	10.39	12.25	0.66	3.80	14.00	0.65	1.08
4259	2.83	49.42	0.43	23.05	10.65	5.10	0.04	0.25	1.35	0.00	0.00
4262	2.15	29.56	0.40	20.97	10.47	11.34	0.25	1.65	3.60	1.06	0.17
4263	1.59	37.73	0.46	19.52	13.67	11.56	0.20	2.28	3.79	0.52	1.53
4264	5.73	42.90	0.13	23.34	11.51	2.77	0.14	0.61	0.74	0.00	0.00
4265	2.71	44.30	0.39	22.34	11.49	7.85	0.31	0.67	3.20	0.12	0.12
4266	2.73	41.72	1.73	23.24	11.63	5.66	0.41	0.74	2.43	0.00	0.00



TABLA XII (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4267	1,27	32,17	1,45	18,11	11,80	20,93	0,72	2,19	6,96	0,57	0,23
4268	2,14	34,98	0,30	23,20	13,65	11,67	0,55	2,69	3,48	0,61	0,37
4269	1,53	32,16	0,21	15,49	8,56	8,97	0,75	2,54	10,84	0,27	0,53
4270	2,52	41,85	0,08	25,66	12,16	4,54	0,50	0,66	2,64	0,24	0,40

\bar{x}	1,98	36,35	0,80	19,77	11,84	12,11	0,27	2,12	6,35	0,24	0,49
σ^2	1,99	37,46	0,49	0,34	3,43	34,57	0,05	1,95	18,16	0,07	0,52
σ	1,41	6,12	0,69	3,21	1,85	5,87	0,23	1,39	4,26	0,27	0,72

TABLA XIII

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

BAREMO DE LEAMAN 0-10

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4110	1.16	37.90	0.27	19.91	10.77	17.48	0.15	2.17	5.30	0.00	0.00
4118	1.39	46.61	2.45	19.00	17.51	3.64	0.20	0.27	2.26	0.45	0.73
4119	2.02	32.52	1.91	19.39	12.61	15.15	0.13	3.77	6.86	0.42	2.77
4128	1.97	35.97	0.65	20.85	12.05	12.11	0.28	2.12	6.34	0.37	0.66
4132	2.67	30.31	1.50	16.86	11.61	14.99	0.10	5.07	11.02	0.34	0.36
4133	3.73	41.71	2.02	24.12	12.05	7.65	0.21	0.65	1.25	0.06	0.46
4141	1.41	42.85	0.15	18.36	13.24	11.19	0.41	2.03	4.42	0.44	0.00
4146	3.44	28.08	1.78	21.17	10.39	12.25	0.66	3.80	14.00	0.65	1.08
4150	2.41	30.47	1.47	15.68	10.87	7.95	0.34	0.96	16.58	0.68	1.50
4151	0.86	28.14	0.16	17.54	6.78	14.70	0.95	3.08	11.51	0.87	2.95
4164	2.14	34.98	0.30	23.20	13.65	11.67	0.55	2.69	3.48	0.61	0.37
4168	1.59	37.73	0.46	19.52	13.67	11.56	0.20	2.28	3.79	0.52	1.53
4175	1.39	46.61	2.45	19.00	17.51	3.64	0.20	0.27	2.26	0.45	0.73
4176	1.41	38.62	0.29	14.59	11.89	16.35	0.02	2.27	7.70	0.10	0.87
4177	1.16	37.90	0.27	19.91	10.77	17.48	0.15	2.17	5.30	0.00	0.00
4180	2.02	32.52	1.91	19.39	12.61	15.15	0.13	3.77	6.86	0.42	2.77
4185	1.97	35.97	0.65	20.85	12.05	12.11	0.28	2.12	6.34	0.37	0.66
4191	1.41	42.85	0.15	18.36	13.24	11.19	0.41	2.03	4.42	0.44	0.00

TABLA XIII (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4196	2.67	30.31	1.50	16.86	11.61	14.99	0.10	5.07	11.02	0.34	0.36
4250	0.86	28.14	0.16	17.54	6.78	14.70	0.95	3.08	11.51	0.87	2.95
4252	2.41	30.47	1.47	15.68	10.87	7.95	0.34	0.96	16.58	0.68	1.50
4258	3.44	28.08	1.78	21.17	10.39	12.25	0.66	3.80	14.00	0.65	1.08
4263	1.59	37.73	0.46	19.52	13.67	11.56	0.20	2.28	3.79	0.52	1.53
4268	2.14	34.98	0.30	23.20	13.65	11.67	0.55	2.69	3.48	0.61	0.37

TABLA XIV

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

BAREMO DE LEAMAN >10-20

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4116	1,42	34,72	0,16	19,26	12,17	17,31	0,11	2,28	6,66	0,22	0,00
4126	1,41	38,62	0,29	14,59	11,89	16,35	0,02	2,27	7,70	0,10	0,87
4131	0,52	31,30	0,41	18,44	14,66	14,79	0,24	4,43	8,56	0,00	0,65
4136	1,23	30,03	1,45	15,49	11,71	19,75	0,04	3,25	10,78	0,22	0,00
4139	2,44	36,53	0,16	18,60	13,76	13,95	0,22	1,30	6,19	0,08	0,00
4140	1,63	37,82	0,28	26,01	11,55	10,95	0,43	1,26	2,67	0,00	0,00
4144	1,41	40,57	0,44	17,07	13,67	12,37	0,17	1,50	4,04	0,04	0,17
4148	1,05	27,17	0,64	15,14	11,43	14,86	0,01	4,46	15,27	0,12	0,34
4152	1,27	32,17	1,45	18,11	11,80	20,93	0,72	2,19	6,96	0,57	0,23
4153	1,53	32,16	0,21	15,49	8,56	8,97	0,75	2,54	10,84	0,27	0,53
4162	2,83	49,42	0,43	23,05	10,65	5,10	0,04	0,25	1,35	0,00	0,00
4166	2,15	29,56	0,40	20,97	10,47	11,34	0,25	1,65	3,60	1,06	0,17
4169	5,73	42,90	0,13	23,34	11,51	2,77	0,14	0,61	0,74	0,00	0,00
4170	2,71	44,30	0,39	22,34	11,49	7,85	0,31	0,67	3,20	0,12	0,12
4172	1,81	36,57	0,82	18,73	11,65	12,11	0,28	2,12	6,35	0,20	0,51
4186	1,42	34,72	0,16	19,26	12,17	17,31	0,11	2,28	6,66	0,22	0,00
4190	1,81	36,57	0,82	18,73	11,65	12,11	0,28	2,12	6,35	0,20	0,51
4192	0,52	31,30	0,41	18,44	14,66	14,79	0,24	4,43	8,56	0,00	0,65

TABLA XIV (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4197	1,23	30,03	1,45	15,49	11,71	19,75	0,04	3,25	10,78	0,22	0,00
4253	2,44	36,53	0,16	18,60	13,76	13,95	0,22	1,30	6,19	0,08	0,00
4254	1,41	40,57	0,44	17,07	13,67	12,37	0,17	1,50	4,04	0,04	0,17
4259	2,83	49,42	0,43	23,05	10,65	5,10	0,04	0,25	1,35	0,00	0,00
4262	2,15	29,56	0,40	20,97	10,47	11,34	0,25	1,65	3,60	1,06	0,17
4264	5,73	42,90	0,13	23,34	11,51	2,77	0,14	0,61	0,74	0,00	0,00
4265	2,71	44,30	0,39	22,34	11,49	7,85	0,31	0,67	3,20	0,12	0,12
4267	1,27	32,17	1,45	18,11	11,80	20,93	0,72	2,19	6,96	0,57	0,23
4269	1,53	32,16	0,21	15,49	8,56	8,97	0,75	2,54	10,84	0,27	0,53

TABLA XV

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

BARRO DE LEAMAN >20

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4113	1.98	36.55	1.12	19.77	11.85	12.11	0.27	2.12	6.33	0.00	0.00
4130	1.51	27.74	1.64	20.40	10.73	20.66	0.08	5.12	9.96	0.00	0.00
4134	1.88	41.74	1.31	20.20	12.21	10.12	0.01	0.95	2.97	0.09	0.01
4137	1.09	30.01	0.18	19.31	11.42	24.02	0.09	1.18	6.89	0.28	0.67
4154	1.81	45.15	0.13	25.47	12.88	5.82	0.16	0.78	0.87	0.00	0.00
4159	1.52	30.54	1.33	15.75	9.44	22.19	0.22	2.81	8.28	0.00	0.00
4161	2.52	41.85	0.08	25.66	12.16	4.54	0.50	0.66	2.64	0.24	0.40
4171	2.73	41.72	1.73	23.24	11.63	5.66	0.41	0.74	2.43	0.00	0.00
4173	1.09	30.01	0.18	19.31	11.42	24.02	0.09	1.18	6.89	0.28	0.67
4181	1.98	36.55	1.12	19.77	11.85	12.11	0.27	2.12	6.33	0.00	0.00
4188	1.51	27.74	1.64	20.40	10.73	20.66	0.08	5.12	9.96	0.00	0.00
4195	1.88	41.74	1.31	20.20	12.21	10.12	0.01	0.95	2.97	0.09	0.01
4266	2.73	41.72	1.73	23.24	11.63	5.66	0.41	0.74	2.43	0.00	0.00
4270	2.52	41.85	0.08	25.66	12.16	4.54	0.50	0.66	2.64	0.24	0.40

TABLA XVI

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

BAREMO DE JENKINS 0-8

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4110	1,16	37,90	0,27	19,91	10,77	17,48	0,15	2,17	5,30	0,00	0,00
4119	2,02	32,52	1,91	19,39	12,61	15,15	0,13	3,77	6,86	0,42	2,77
4126	1,41	38,62	0,29	14,59	11,89	16,35	0,02	2,27	7,70	0,10	0,87
4128	1,97	35,97	0,65	20,85	12,05	12,11	0,28	2,12	6,34	0,37	0,66
4136	1,23	30,03	1,45	15,49	11,71	19,75	0,04	3,25	10,78	0,22	0,00
4139	2,44	36,53	0,16	18,60	13,76	13,95	0,22	1,30	6,19	0,08	0,00
4141	1,41	42,85	0,15	18,36	13,24	11,19	0,41	2,03	4,42	0,44	0,00
4144	1,41	40,57	0,44	17,07	13,67	12,37	0,17	1,50	4,04	0,04	0,17
4146	3,44	28,08	1,78	21,17	10,39	12,25	0,66	3,80	14,00	0,65	1,08
4148	1,05	27,17	0,64	15,14	11,43	14,86	0,01	4,46	15,27	0,12	0,34
4150	2,41	30,47	1,47	15,68	10,87	7,95	0,34	0,96	16,58	0,68	1,50
4151	0,86	28,14	0,16	17,54	6,78	14,70	0,95	3,08	11,51	0,87	2,95
4152	1,27	32,17	1,45	18,11	11,80	20,93	0,72	2,19	6,96	0,57	0,23
4153	1,53	32,16	0,21	15,49	8,56	8,97	0,75	2,54	10,84	0,27	0,53
4164	2,14	34,98	0,30	23,20	13,65	11,67	0,55	2,69	3,48	0,61	0,37
4168	1,59	37,73	0,46	19,52	13,67	11,56	0,20	2,28	3,79	0,52	1,53
4171	2,73	41,72	1,73	23,24	11,63	5,66	0,41	0,74	2,43	0,00	0,00
4177	1,16	37,90	0,27	19,91	10,77	17,48	0,15	2,17	5,30	0,00	0,00

TABLA XVI (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4180	2.02	32.52	1.91	19.39	12.61	15.15	0.13	3.77	6.86	0.42	2.77
4185	1.97	35.97	0.65	20.85	12.05	12.11	0.28	2.12	6.34	0.37	0.66
4191	1.41	42.85	0.15	18.36	13.24	11.19	0.41	2.03	4.42	0.44	0.00
4197	1.23	30.03	1.45	15.49	11.71	19.75	0.04	3.25	10.78	0.22	0.00
4250	0.86	28.14	0.16	17.54	6.78	14.70	0.95	3.08	11.51	0.87	2.95
4252	2.41	30.47	1.47	15.68	10.87	7.95	0.34	0.96	16.58	0.68	1.50
4253	2.44	36.53	0.16	18.60	13.76	13.95	0.22	1.30	6.19	0.08	0.00
4254	1.41	40.57	0.44	17.07	13.67	12.37	0.17	1.50	4.04	0.04	0.17
4263	1.59	37.73	0.46	19.52	13.67	11.56	0.20	2.28	3.79	0.52	1.53
4266	2.73	41.72	1.73	23.24	11.63	5.66	0.41	0.74	2.43	0.00	0.00
4267	1.27	32.17	1.45	18.11	11.80	20.93	0.72	2.19	6.96	0.57	0.23
4268	2.14	34.98	0.30	23.20	13.65	11.67	0.55	2.69	3.48	0.61	0.37
4269	1.53	32.16	0.21	15.49	8.56	8.97	0.75	2.54	10.84	0.27	0.53

TABLA XVII

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

BAREMO DE JENKINS >8-16

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
<u>Referencia</u>											
4113	1.98	36.55	1.12	19.77	11.85	12.11	0.27	2.12	6.33	0.00	0.00
4116	1.42	34.72	0.16	19.26	12.17	17.31	0.11	2.28	6.66	0.22	0.00
4118	1.39	46.61	2.45	19.00	17.51	3.64	0.20	0.27	2.26	0.45	0.73
4130	1.51	27.74	1.64	20.40	10.73	20.66	0.08	5.12	9.96	0.00	0.00
4131	0.52	31.30	0.41	18.44	14.66	14.79	0.24	4.43	8.56	0.00	0.65
4132	2.67	30.31	1.50	16.86	11.61	14.99	0.10	5.07	11.02	0.34	0.36
4133	3.73	41.71	2.02	24.12	12.05	7.65	0.21	0.65	1.25	0.06	0.46
4134	1.88	41.74	1.31	20.20	12.21	10.12	0.01	0.95	2.97	0.09	0.01
4140	1.63	37.82	0.28	26.01	11.55	10.95	0.43	1.26	2.67	0.00	0.00
4154	1.81	45.15	0.13	25.47	12.88	5.82	0.16	0.78	0.87	0.00	0.00
4161	2.52	41.85	0.08	25.66	12.16	4.54	0.50	0.66	2.64	0.24	0.40
4172	1.81	36.57	0.82	18.73	11.65	12.11	0.28	2.12	6.35	0.20	0.51
4175	1.39	46.61	2.45	19.00	17.51	3.64	0.20	0.27	2.26	0.45	0.73
4176	1.41	38.62	0.29	14.59	11.89	16.35	0.02	2.27	7.70	0.10	0.87
4181	1.98	36.55	1.12	19.77	11.85	12.11	0.27	2.12	6.33	0.00	0.00
4186	1.42	34.72	0.16	19.26	12.17	17.31	0.11	2.28	6.66	0.22	0.00
4188	1.51	27.74	1.64	20.40	10.73	20.66	0.08	5.12	9.96	0.00	0.00
4190	1.81	36.57	0.82	18.73	11.65	12.11	0.28	2.12	6.35	0.20	0.51

TABLA XVII (CONT)

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
Referencia											
4192	0,52	31,30	0,41	18,44	14,66	14,79	0,24	4,43	8,56	0,00	0,65
4195	1,88	41,74	1,31	20,20	12,21	10,12	0,01	0,95	2,97	0,09	0,01
4196	2,67	30,31	1,50	16,86	11,61	14,99	0,10	5,07	11,02	0,34	0,36
4270	2,52	41,85	0,08	25,66	12,16	4,54	0,50	0,66	2,64	0,24	0,40

TABLA XVIII

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

BAREMO DE JENKINS >16-24

	<u>C14:0</u>	<u>C16:0</u>	<u>C16:1</u>	<u>C18:0</u>	<u>C18:1</u>	<u>C18:2</u>	<u>C18:3</u>	<u>C20:3</u>	<u>C20:4</u>	<u>C20:5</u>	<u>C22:6</u>
<u>Referencia</u>											
4137	1,09	30,01	0,18	19,31	11,42	24,02	0,09	1,18	6,89	0,28	0,67
4159	1,52	30,54	1,33	15,75	9,44	22,19	0,22	2,81	8,28	0,00	0,00
4162	2,83	49,42	0,43	23,05	10,65	5,10	0,04	0,25	1,35	0,00	0,00
4166	2,15	29,56	0,40	20,97	10,47	11,34	0,25	1,65	3,60	1,06	0,17
4169	5,73	42,90	0,13	23,34	11,51	2,77	0,14	0,61	0,74	0,00	0,00
4170	2,71	44,30	0,39	22,34	11,49	7,85	0,31	0,67	3,20	0,12	0,12
4173	1,09	30,01	0,18	19,31	11,42	24,02	0,09	1,18	6,89	0,28	0,67
4259	2,83	49,42	0,43	23,05	10,65	5,10	0,04	0,25	1,35	0,00	0,00
4262	2,15	29,56	0,40	20,97	10,47	11,34	0,25	1,65	3,60	1,06	0,17
4264	5,73	42,90	0,13	23,34	11,51	2,77	0,14	0,61	0,74	0,00	0,00
4265	2,71	44,30	0,39	22,34	11,49	7,85	0,31	0,67	3,20	0,12	0,12

TABLA XIX

VALORES DE LOS DISTINTOS BAREMOS CORONARIO

<u>Referencia</u>	<u>Baremo de Leaman</u>	<u>Baremo de Jenkins</u>	<u>nº de vasos</u>
4110	3	3	1
4111	0	0	0
4112	0	0	0
4113	21.5	14	3
4114	0	0	0
4115	0	0	0
4116	14	9	3
4117	0	0	0
4118	2	10	1
4119	0.5	0	1
4120	0	0	0
4121	0	0	0
4122	0	0	0
4123	0	0	0
4124	0	0	0
4125	0	0	0
4126	14	8	1
4127	0	0	0
4128	5	6	2

TABLA XIX (CONT)

<u>Referencia</u>	<u>Baremo de Leaman</u>	<u>Baremo de Jenkins</u>	<u>nº de vasos</u>
4129	0	0	0
4130	36	11	3
4131	16.5	9	2
4132	10	11	2
4133	8.5	9	2
4134	20.5	10	3
4135	0	0	0
4136	17.5	5	2
4137	22.5	18	3
4138	0	0	0
4139	14.5	8	2
4140	17	14	2
4141	7.5	4	2
4142	0	0	0
4143	0	0	0
4144	18.5	7	2
4145	0	0	0
4146	0.5	3	1
4147	0	0	0
4148	17.5	6	2
4149	0	0	0

TABLA XIX (CONT)

<u>Referencia</u>	<u>Baremo de Leaman</u>	<u>Baremo de Jenkins</u>	<u>nº de vasos</u>
4150	0	0	0
4151	0	5	2
4152	18	8	2
4153	10.5	3	2
4154	20.5	16	3
4155	0	0	0
4156	0	0	0
4157	0	0	0
4158	0	0	0
4159	28	18	3
4160	0	0	0
4161	27	14	3
4162	16.5	24	3
4163	0	0	0
4164	2.5	4	1
4165	0	0	0
4166	12	21	3
4167	0	0	0
4168	1.5	3	1
4169	17	24	3
4170	13	20	3

TABLA XIX (CONT)

<u>Referencia</u>	<u>Baremo de Leaman</u>	<u>Baremo de Jenkins</u>	<u>nº de vasos</u>
4171	25	7	3
4172	16	13	3
4173	22.5	18	3
4174	0	0	0
4175	2	10	1
4176	2	10	1
4177	3	3	1
4178	0	0	0
4179	0	0	0
4180	0.5	0	1
4181	21.5	14	3
4182	0	0	0
4183	0	0	0
4184	0	0	0
4185	5	6	2
4186	14	9	3
4187	0	0	0
4188	36	11	3
4189	0	0	0
4190	16	13	3
4191	7.5	4	2

TABLA XIX (CONT)

<u>Referencia</u>	<u>Baremo de Leaman</u>	<u>Baremo de Jenkins</u>	<u>nº de vasos</u>
4192	16.5	9	2
4193	0	0	0
4194	0	0	0
4195	20.5	10	3
4196	10	11	2
4197	17.5	5	2
4198	0	0	0
4199	0	0	0
4250	0	0	0
4251	0	0	0
4252	0	0	0
4253	14.5	8	2
4254	18.5	7	2
4255	0	0	0
4256	0	0	0
4257	0	0	0
4258	0.5	3	1
4259	16.5	24	3
4260	0	0	0
4261	0	0	0
4262	12	21	3

TABLA XIX (CONT)

<u>Referencia</u>	<u>Baremo de Leaman</u>	<u>Baremo de Jenkins</u>	<u>nº de vasos</u>
4263	1.5	3	1
4264	17	24	3
4265	13	20	3
4266	25	7	3
4267	18	8	2
4268	0	0	0
4269	10.5	3	2
4270	27	14	3
4271	0	0	0
4272	0	0	0

TABLA XX

MATRIZ DE CORRELACION

PERFIL LIPIDICO-VARIABLES HEMODINAMICAS

	BL	BJ	V	C _T	HDL	LDL	VLDL	TG	FL	C _T /HDL	Apo A ₁	Apo B
BL	1,00											
BJ	0,53	1,00										
V	0,76	0,74	1,00									
C _T	0,17	0,01	0,25	1,00								
HDL	-0,26	-0,16	-0,29	-0,35	1,00							
LDL	0,18	0,16	0,37	0,72	0,34	1,00						
VLDL	0,01	0,00	0,02	0,38	0,13	0,31	1,00					
TG	0,17	0,16	-0,06	0,56	-0,02	0,12	0,50	1,00				
FL	-0,15	-0,22	-0,21	0,47	0,15	0,40	0,19	0,31	1,00			
C _T /HDL	0,00	0,11	0,05	0,60	-0,51	0,31	0,19	0,52	0,27	1,00		
Apo A ₁	-0,30	-0,20	-0,33	0,66	0,68	0,35	0,37	0,42	0,34	0,03	1,00	
Apo B	0,10	0,12	-0,07	0,70	0,06	0,52	0,38	0,76	0,48	0,55	0,57	1,00

En la tabla anterior se pueden observar las relaciones entre el perfil lipídico y las variables anatómicas. El análisis de los resultados muestra como se relacionan negativamente las tres variables anatómicas con la HDL, es decir, a medida que los niveles de esta lipoproteína aumentan, disminuye la afectación de los vasos. Lo mismo sucede para los fosfolípidos y la apoproteína A₁.

De las restantes variables, las únicas que mostraron una relaciones claras con la anatomía de las lesiones fueron, en sentido positivo, la LDL y los triglicéridos.

Es destacable el hecho de que el cociente C_T/HDL no se relaciona en este análisis matemático con la anatomía de los vasos, sin embargo muestra las lógicas relaciones negativa para la HDL, y positiva para el C_T.

La tabla XXI muestra las relaciones que se obtuvieron entre los ácidos grasos en los lípidos totales y la anatomía de las lesiones coronarias. Aparte de las relaciones entre los distintos ácidos entre sí, que quedan fuera del propósito inicial del presente estudio, nos llama la atención unas fuertes correlaciones negativas entre los ácidos C_{20:5} (eicosapentaenoico) y C_{22:6} (docosahexaenoico) y las variables anatómicas; superiores a las encontradas para la apoproteína

Ar. Asimismo nos encontramos, aunque con menos peso matemático, relaciones negativas entre el ácido C18:1 (oleico) para el baremo de Leaman, el C20:3 (eicosatrienoico) para ambos tanteos coronarios y para el ácido C20:4 (araquidónico). También se observa como los ácidos C14:0, C16:0 y C16:1 se correlacionan de forma positiva con las variables hemodinámicas, siendo destacable las que presenta el ácido C16:0 (palmítico) ,que se acercan al 50%.

La tabla XXII muestra como en los fosfolípidos, las relaciones entre los distintos ácidos grasos y la anatomía de las lesiones son más marcadas para algunos ácidos, de forma que el C20:5 pasa del 61 al 68% para el BL, del 53 al 56% para el BJ y de un 13 a un 48% para el número de vasos; por su parte, el C22:6 pasa de un 51% para el BL a un 67%, de un 47% a un 53% para el BJ, y de un 46% a un 59% para el número de vasos, todas ellas de signo negativo. También se produce variación en los porcentajes de correlación del C20:3 (eicosatrienoico), C20:4 (araquidónico). Por otro lado, el ácido C18:3 que no mostraba una clara significación en los lípidos totales, se perfila con un 36, 29 y 19% de signos negativos para el BL, BJ y V, respectivamente.

En éste análisis las correlaciones negativas, para el caso de los ácidos de la serie ω -3 C20:5 y C22:6, con las variables anatómicas son muy destacables, acercándose al 70% en ambos

casos para el baremo de Leaman. Por otro lado es necesario señalar, que aunque la relación máxima sea la de la variable analítica consigo misma que es igual a la unidad o al 100%, las relaciones máximas encontradas para todas las variables entre sí son las que se dan entre ambos baremos anatómicos y el número de vasos afectados, que son del 76% y 74% para los baremos de Leaman y Jenkins respectivamente, con lo que una relación del 50-60% constituye un peso estadístico serio como para dar lugar a estudios más exhaustivos sobre estos parámetros, aún sin estudiar suficientemente.

TABLA XXI

MATRIZ DE CORRELACION

ACIDOS GRASOS (LT)-VARIABLES HEMODINAMICAS

	BL	BJ	V	C14:0	C16:0	C16:1	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:3	C20:4	C20:5	C22:6
BL	1,00													
BJ	0,53	1,00												
V	0,76	0,74	1,00											
C14:0	0,22	0,21	0,21	1,00										
C16:0	0,48	0,33	0,49	0,19	1,00									
C16:1	0,42	0,25	0,40	0,39	0,55	1,00								
C18:0	0,07	-0,05	0,08	0,44	0,48	-0,30	1,00							
C18:1	-0,28	-0,03	-0,26	0,17	0,61	0,42	-0,54	1,00						
C18:2	0,25	0,15	0,46	-0,46	-0,68	-0,49	0,16	-0,69	1,00					
C18:3	0,03	0,13	0,26	0,17	0,06	0,11	0,12	-0,11	-0,15	1,00				
C20:3	-0,21	-0,13	-0,12	0,28	-0,07	-0,03	0,35	-0,10	-0,33	0,38	1,00			
C20:4	-0,31	-0,23	-0,26	-0,21	-0,03	-0,23	0,01	-0,06	-0,24	-0,25	0,18	1,00		
C20:5	-0,61	-0,53	-0,13	-0,08	0,02	0,22	-0,09	-0,04	-0,10	-0,17	0,09	0,13	1,00	
C22:6	-0,51	-0,47	-0,46	-0,15	-0,01	-0,05	-0,06	0,01	-0,11	-0,18	0,08	0,36	0,24	1,00

TABLA XXII

MATRIZ DE CORRELACION

ACIDOS GRASOS (FL)-VARIABLES HEMODINAMICAS

	BL	BJ	V	C14:0	C16:0	C16:1	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3	C20:3	C20:4	C20:5	C22:6
BL	1,00													
BJ	0,53	1,00												
V	0,76	0,74	1,00											
C14:0	-0,07	0,36	0,11	1,00										
C16:0	0,38	0,52	0,31	0,33	1,00									
C16:1	-0,08	0,26	0,27	0,10	-0,19	1,00								
C18:0	0,14	0,44	0,35	0,50	0,56	-0,12	1,00							
C18:1	-0,11	-0,11	-0,26	-0,07	0,41	0,16	0,13	1,00						
C18:2	0,20	-0,26	-0,03	-0,56	-0,71	-0,09	-0,57	-0,24	1,00					
C18:3	-0,36	-0,29	-0,19	-0,01	-0,21	-0,18	0,13	-0,40	-0,18	1,00				
C20:3	-0,31	-0,39	-0,18	-0,38	-0,54	0,15	-0,39	-0,20	0,71	-0,01	1,00			
C20:4	-0,20	-0,53	-0,42	-0,31	-0,57	0,20	-0,61	-0,41	0,51	0,17	0,69	1,00		
C20:5	-0,68	-0,56	-0,48	-0,08	-0,27	0,07	-0,16	-0,16	0,03	0,47	0,13	0,29	1,00	
C22:6	-0,67	-0,53	-0,59	-0,14	-0,36	0,16	-0,24	-0,19	0,05	0,39	0,25	0,37	0,55	1,00

TABLA XXIII

STEPWISE DISCRIMINANT ANALYSIS

PERFIL LIPIDICO

VARIABLE	F TO ENTER	TOLERANCE
C _T	3.51	1.00
HDL	24.08	1.00
LDL	5.60	1.00
TG	7.95	1.00
FL	1.51	1.00
C _T /HDL	24.71	1.00
Apo A _I	3.44	1.00
Apo B	8.03	1.00

VARIABLE ENTERED: C _T /HDL *	C _T	0.51
F TO REMOVE: 24.71	* HDL	2.84
TOLERANCE: 1.00	* LDL	0.03
*****	TG	0.50
	FL	0.06
	Apo A _I	2.51
	Apo B	0.00

El análisis multivariante de discriminación paso a paso para el perfil lipídico nos separa perfectamente a ambos colectivos de enfermos y controles en base a la cuantía del cociente C_T/HDL , con una diferencia impresionante con las variables que le siguen en poder de discriminación que en este caso corresponden a la HDL y a la apoproteína A_I , lo cual unido a la disminución de la tolerancia, impide que podamos formar un grupo de discriminación más amplio.

La tabla XXIV muestra el mismo análisis realizado para los ácidos grasos en los lípidos totales, donde se puede observar como se diferencian ambos grupos en base a los valores de un sólo parámetro, el ácido C22:6 (docosahexaenoico); pero no alcanza los niveles espectaculares del cociente C_T/HDL en la tabla XXIII, ni permite extraer otra variable para continuar la discriminación.

La tabla XXV, es sin lugar a dudas la más interesante dentro del análisis de discriminación. En ella los valores que alcanzan los distintos ácidos grasos nos permite llevar a cabo una diferenciación exhaustiva, donde en primer lugar, es el ácido C20:5 (eicosapentaenoico) el que alcanza el mayor valor de "F TO ENTER", seguido por el C22:6 (docosahexaenoico). Esto permitió realizar una discriminación

en tres pasos, con un valor de tolerancia aceptable, de forma que se pudieron separar a los enfermos de los grupos controles e infartos en función de los ácidos C20:5 en primer lugar, C22:6 en segundo, y C18:1 por último.

TABLA XXIV

STEPWISE DISCRIMINANT ANALYSIS

ACIDOS GRASOS EN LOS LIPIDOS TOTALES

VARIABLE	F TO ENTER	TOLERANCE
C14:0	1.94	1.00
C16:0	0.64	1.00
C16:1	1.87	1.00
C18:0	1.50	1.00
C18:1	0.42	1.00
C18:2	0.48	1.00
C18:3	0.78	1.00
C20:3	0.86	1.00
C20:4	0.72	1.00
C20:5	1.59	1.00
C22:6	4.43	1.00

VARIABLE ENTERED: C22:6 *	C14:0	1.59	0.99
F TO REMOVE: 4.43 *	C16:0	0.10	0.94
TOLERANCE. 1.00 *	C16:1	2.36	0.98
*****	C18:0	1.92	0.98
	C18:1	0.37	0.99
	C18:2	0.39	0.99
	C18:3	0.27	0.97
	C20:3	0.28	0.96
	C20:4	0.23	0.97
	C20:5	0.46	0.92

TABLA XXV

STEPWISE DISCRIMINANT ANALYSIS

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS

VARIABLE	F TO ENTER	TOLERANCE	
C14:0	0.16	1.00	
C16:0	1.21	1.00	
C16:1	5.28	1.00	
C18:0	0.68	1.00	
C18:1	1.46	1.00	
C18:2	1.67	1.00	
C18:3	1.00	1.00	
C20:3	1.39	1.00	
C20:4	0.46	1.00	
C20:5	16.28	1.00	
C22:6	11.67	1.00	

VARIABLE ENTERED: C20:5 *	C14:0	0.04	0.97
F TO REMOVE: 16:28 *	C16:0	0.37	0.98
TOLERANCE: 1.00 *	C16:1	3.86	0.99
* * * * *	C18:0	0.17	0.99
	C18:1	4.74	0.91
	C18:2	1.15	0.99
	C18:3	0.08	0.97
	C20:3	1.68	0.99
	C20:4	0.08	0.93
	C22:6	8.43	0.99

(CONT)

TABLA XXV

STEPWISE DISCRIMINANT ANALYSIS

ACIDOS GRASOS EN LOS FOSFOLIPIDOS (CONT)

	VARIABLE	F TO ENTER	TOLERANCE
VARIABLE ENTERED: C20:5 *	C14:0	0.20	0.96
F TO REMOVE: 12.76 *	C16:0	0.07	0.89
VARIABLE ENTERED: C22:6 *	C16:1	3.12	0.99
F TO REMOVE: 8.43 *	C18:0	0.06	0.93
TOLERANCE: 0.99 *	C18:0	0.06	0.93
*****	C18:1	5.73	0.90
	C18:2	0.38	0.98
	C18:3	0.03	0.94
	C20:3	0.17	0.90
	C20:4	1.90	0.80

VARIABLE ENTERED: C20:5 *	C14:0	0.22	0.96
F TO REMOVE: 16.60 *	C16:1	0.15	0.82
VARIABLE ENTERED: C22:6 *	C18:0	2.40	0.99
F TO REMOVE: 9.43 *	C18:2	1.18	0.93
VARIABLE ENTERED: C18:1 *	C18:3	0.04	0.94
F TO REMOVE: 5.73 *	C20:3	0.83	0.86
*****	C20:4	0.25	0.69

Con objeto de comprobar las variaciones que se pudieran producir en la composición de los ácidos grasos dentro del grupo de enfermos con infarto de miocardio a medida que variaba la gravedad de afectación de los vasos, separamos a este grupo de enfermos en 6 distintos, de forma que fuera posible analizar por separado la variación según ambos baremos. De ésta forma estudiamos las composiciones de ácidos grasos en aquellos pacientes con un baremo de Leaman comprendido entre 0-10, entre >10-20 y >20; asimismo, separamos aquellos sujetos con un baremo de Jenkins comprendido entre 0-8, >8-16 y >16.

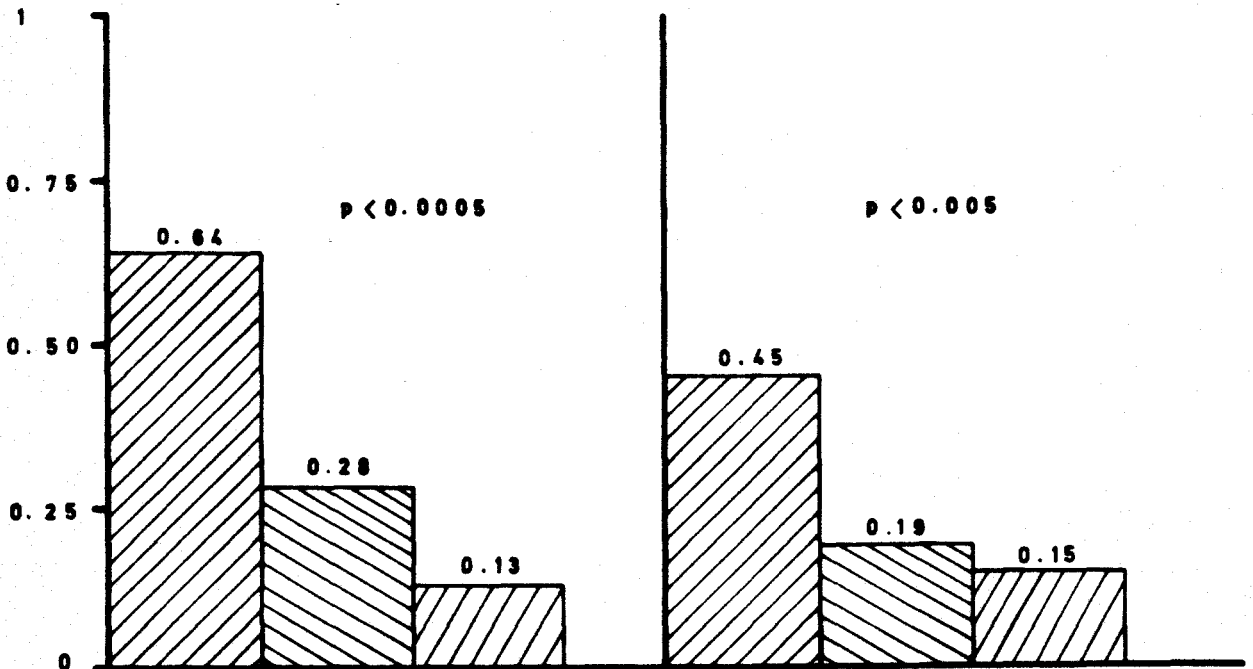
La figura 33 muestra los resultados obtenidos por medio del análisis de la varianza para el ácido graso C20:5, eicosapentaenoico con respecto al baremo de Leaman. Se aprecia la alta significación alcanzada, tanto en los lípidos totales, como en los fosfolípidos, con una $p < 0.0005$ y $p < 0.005$, respectivamente.

La figura 34 muestra los resultados obtenidos por medio del análisis de la varianza para el ácido graso C22:6, docosahexaenoico con respecto al baremo de Leaman. En este caso, se puede apreciar la alta significación que obtuvo en los fosfolípidos con una $p < 0.00001$, sin desmerecer la que presentó en los lípidos totales con una $p < 0.005$.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA
 PARA EL C 20:5 EN AMBOS GRUPOS
 SEGUN EL BAREMO DE LEAMAN

LÍPIDOS TOTALES

FOSFOLÍPIDOS



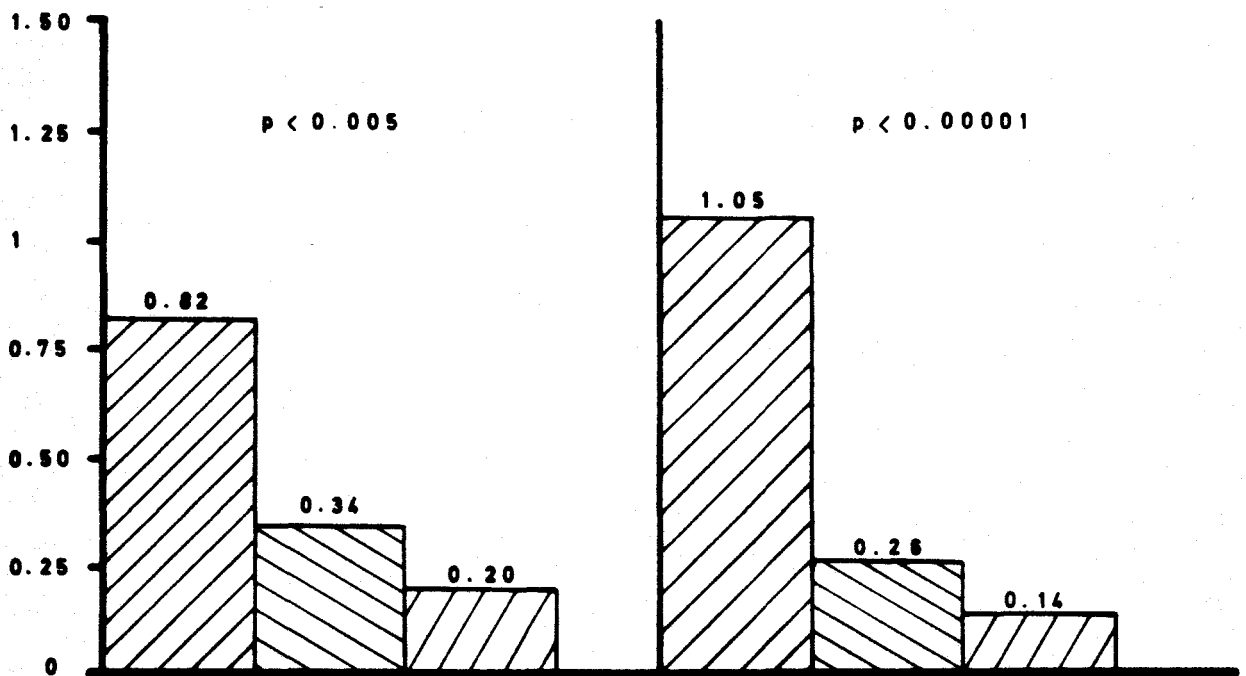
	GRUPO 1	n = 24	L : 0 - 10
	GRUPO 2	n = 18	L : > 10 - 20
	GRUPO 3	n = 23	L : > 20

FIGURA 33

**ANÁLISIS DE LA VARIANZA
PARA EL C 22 : 6 EN AMBOS GRUPOS
SEGUN EL BAREMO DE LEAMAN**

LÍPIDOS TOTALES

FOSFOLÍPIDOS






	GRUPO 1	n = 24	L: 0 - 10
	GRUPO 2	n = 18	L: > 10 - 20
	GRUPO 3	n = 23	L: > 20

FIGURA 34

La figura 35 muestra los resultados obtenidos según el análisis de la varianza para el C20:5 en los lípidos totales y los fosfolípidos para el baremo de Jenkins. Podemos observar como en éste caso la significación matemática más clara la obtuvo en los lípidos totales, con un valor de $p < 0.0001$; en los fosfolípidos, la significación matemática fué mucho más discreta con un valor de $p < 0.05$.

La figura 36 muestra los resultados obtenidos según el análisis de la varianza para el C22:6. En éste caso, la máxima significación la obtuvo en los lípidos totales, con una $p < 0.001$; en los fosfolípidos la significación fué más discreta con un valor de $p < 0.05$.

Es una circunstancia destacable, el hecho de que mientras para los demás análisis matemáticos, algunos ácidos grasos alcanzaron alguna significación, en éste caso, los únicos que la mostraron fueron el eicosapentaenoico y docosahexaenoico, ambos de la familia ω -3.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA
PARA EL C 20:5 EN AMBOS GRUPOS
SEGUN EL BAREMO DE JENKINS

LÍPIDOS TOTALES

FOSFOLÍPIDOS

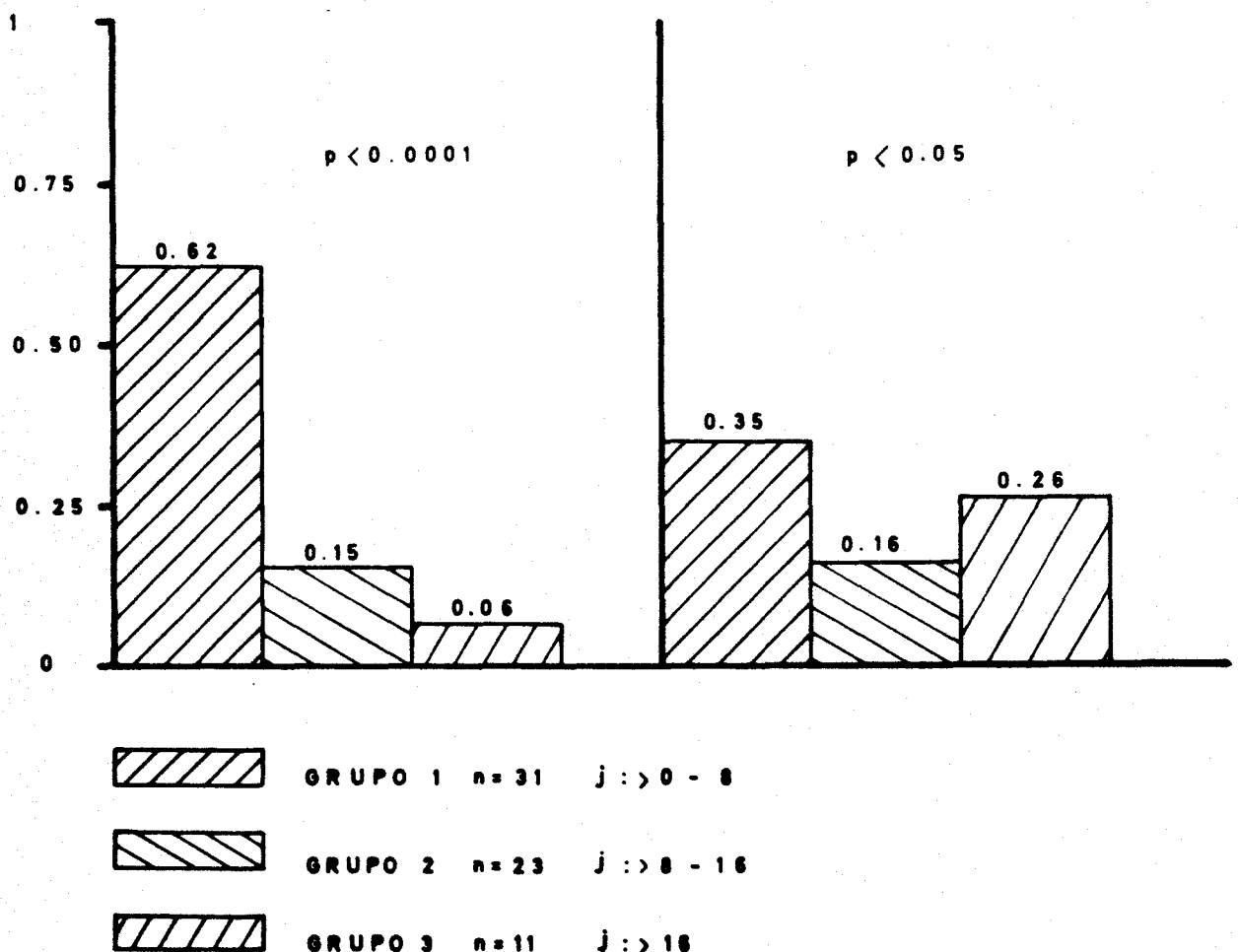
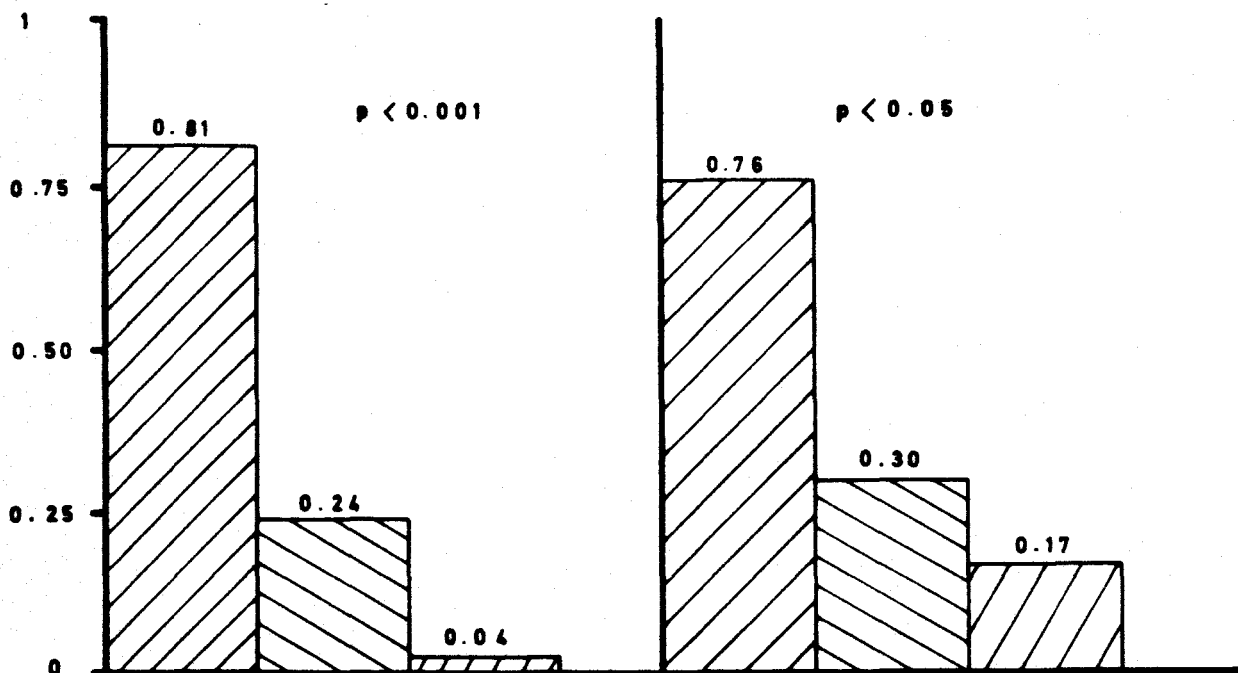


FIGURA 35

ANÁLISIS DE LA VARIANZA
 PARA EL C 22:6 EN AMBOS GRUPOS
 SEGUN EL BAREMO DE JENKINS

LÍPIDOS TOTALES

FOSFOLÍPIDOS






 GRUPO 1 n = 31 J: > 0 - 8
 GRUPO 2 n = 23 J: > 8 - 16
 GRUPO 3 n = 11 J: > 16

FIGURA 36

5-DISCUSSION

5-DISCUSSION

Antes de proceder a una valoración de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, hemos de ser prudentes y tener en cuenta las limitaciones a las que está sometido.

El análisis de la influencia que ejercen 22 variables analíticas distintas sobre la anatomía de las lesiones coronarias, aún con el mejor tratamiento de los datos, no nos puede dar más que una orientación aproximada si lo estudiamos en únicamente 100 individuos. En este sentido conviene ser cautos y no caer en análisis poco científicos.

La naturaleza, generalmente difusa, de la enfermedad aterosclerótica, condiciona que, en los vasos afectados en su práctica totalidad por lesiones que no comprometan la luz interior, las placas que reduzcan significativamente el diámetro interno del vaso, sean cuantificadas en base a la luz que queda libre, con lo que la valoración se hace imprecisa. En un estudio realizado por Arnett y cols²⁰⁰, que comparó los informes angiográficos de 10 pacientes que fallecieron poco después de la coronariografía, con sus estudios necrópsicos, no se apreció sobrevaloración de los segmentos estenóticos; sin embargo, en un tercio de los casos, la aparición de

lesiones ateroscleróticas sobre vasos afectados de forma difusa condujo a unos informes en los que la gravedad de las estenosis fué minusvalorada.

La circunstancia de que en muchas ocasiones las placas ateroscleróticas se presenten excentricamente y con forma de herradura o hendidura, constituye un obstáculo adicional en la valoración de la cuantía de las lesiones, haciendo imprescindible la práctica rutinaria de varias proyecciones angiográficas para descartar la minusvaloración de las mismas.

Una dificultad adicional que comporta la valoración de la angiografía coronaria, la constituye el hecho de que, aún entre angiografistas experimentados, se puede dar una discrepancia importante en la cuantificación de las lesiones ateroscleróticas. En un trabajo publicado por Miller²⁰¹, se puso de manifiesto una discrepancia de un 30% en la valoración de 20 angiografías coronarias por cuatro angiografistas. No obstante, otras series publicadas²⁰², minimizan la variabilidad de la apreciación entre diferentes observadores.

El hecho de que la angiografía coronaria presente limitaciones objetivas, no descarta que en la actualidad sea el procedimiento más preciso a la hora de cuantificar la extensión de la enfermedad. Nosotros, conscientes de las limitaciones anteriormente expuestas, hemos tratado de

minimizarlas al máximo mediante la utilización de dos baremos completamente distintos.

El primero de ellos, desarrollado por Leaman¹⁷¹, contempla toda la extensión del árbol coronario, así como el flujo de cada segmento en particular a la hora de puntuar la afectación global del vaso afectado, en el que descarta, no obstante, las lesiones con porcentaje de reducción de la luz del vaso inferior al 70%, por considerar que no alteran el aporte sanguíneo al miocardio.

No obstante, al intentar relacionar el número de crisis anginosas con la afectación de la enfermedad aterosclerótica, encontramos en las series analizadas que no guardan la correspondencia esperada; este hecho se explica desde el momento en que la afectación severa de un sólo vaso puede condicionar una clínica grave de cardiopatía isquémica, con lo que un baremo reducido de aterosclerosis coronaria podría ser responsable de una situación clínica grave.

En cuanto a la esperanza de vida, podemos decir que sí se relaciona, en la mayoría de las series con los distintos baremos analizados, ya que la mayor afectación de los vasos en cuanto al número de lesiones, condiciona una disminución del aporte de oxígeno al músculo cardíaco, con las repercusiones que ello trae consigo¹⁷¹.

Una crítica importante a la puntuación desarrollada por Leaman, se refiere al hecho de que la totalidad de los enfermos estudiados eran candidatos a la cirugía de revascularización coronaria en virtud de la gravedad de la afectación de los vasos. Por otro lado, la inclusión de enfermos que había padecido previamente un infarto de miocardio, condicionaría que en éstos, la gravedad de la afectación de la masa muscular, daría lugar a una mayor correlación con la afectación de la función ventricular que, en definitiva, era el punto de máximo interés en su estudio.

De lo dicho anteriormente podemos deducir que el baremo de Leaman no resulta válido a la hora de predecir la gravedad de la afectación clínica de la cardiopatía isquémica, pero sí nos resulta de mucha utilidad para la valoración funcional y anatómica de la afectación aterosclerótica coronaria, que es el objeto de nuestro trabajo.

Martín Jadraque²⁰³ considera significativas las lesiones que disminuyen la luz interna del vaso en los troncos principales coronarios en un 70% o más, así como las que lo hacen en un 50% o más sobre el tronco común de la arteria coronaria izquierda, ya que pueden ser responsables de manifestaciones clínicas de la enfermedad. No obstante, las lesiones de menor cuantía, sobre todo cuando se presentan asociadas sobre una misma rama arterial, condicionan un

aumento de la resistencia al paso de la sangre, que tendría como consecuencia una disminución del aporte sanguíneo al miocardio; lo cual originaría fundamentalmente una considerable disminución de la capacidad de reserva coronaria, especialmente en condiciones de esfuerzo físico intenso.

Por otro lado, el baremo desarrollado por Jenkins¹⁷², valora todas las lesiones ateroscleróticas, incluso aquellas que reducen la luz vascular en menos del 50%, no contemplando el aporte de sangre del segmento, ni la dominancia de la arteria coronaria derecha o izquierda; sin embargo, en su puntuación descarta todas las lesiones que aparecen sobre los segmentos distales de los vasos, independientemente de la cuantía de las mismas.

Este último baremo ha demostrado guardar una muy buena correlación con las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas, especialmente ha observado una magnífica relación inversa con las concentraciones plasmáticas de HDL-C, siendo éstas independientes de la edad y de las concentraciones de otras lipoproteínas séricas. Por otro lado, al estudiar las relaciones entre su baremo con las concentraciones de LDL-C y de VLDL-C, éstas resultaron ser menos seguras.

Aunque en los resultados obtenidos por Jenkins destacan la importancia de las concentraciones de HDL-C a la hora de

determinar la afectación coronaria, es necesario tener en cuenta las estrechas relaciones que se dan entre todas las lipoproteínas séricas. El catabolismo de la VLDL se encuentra ligado a las funciones de, al menos dos proteínas de la HDL, que parecen favorecer la activación de la lipoproteín lipasa y la formación y transferencia de ésteres de colesterol a las VLDLX. Por otro lado, entre la LDL y la HDL se producen interacciones que mantienen la homeostasis celular.

Todos estos datos concuerdan con los demostrados en los grandes estudios epidemiológicos^{20, 21, 22}, que relacionan los bajos niveles de HDL-C con el desarrollo de enfermedad coronaria, independientemente de los niveles de las otras lipoproteínas plasmáticas.

En discrepancia con los datos anteriores, se encuentran las observaciones de Miller²⁰⁴, que sí encuentra relaciones de los niveles de LDL-C séricos, aunque de forma menos significativa que para la HDL-C.

Con respecto a los ácidos grasos, los primeros trabajos desarrollados por Kingsbury²⁰⁵ pusieron de manifiesto en un principio, que en los pacientes que padecían aterosclerosis femoro-poplitea, el desarrollo de un infarto de miocardio se encontraba relacionado con una disminución de los niveles de los ácidos grasos dienoicos. Este trabajo, desarrollado sobre

enfermos ateroscleróticos, en los que las concentraciones de los lípidos séricos se encontraban afectadas, no encontró diferencias en las variaciones de colesterol, y sí en las de los ácidos grasos.

Knut Kirkeby²⁹, estudió la composición del tejido adiposo en un grupo de pacientes con infarto de miocardio, y observó como en estos individuos podía apreciarse una disminución significativa del contenido del ácido linoleico.

Un segundo trabajo desarrollado por el mismo autor³⁰ en el que estudiaba la composición de los ácidos séricos en un colectivo de sujetos con infarto de miocardio, observó que los niveles de linoleico se encontraban disminuidos en los pacientes con historia previa de cardiopatía isquémica, con respecto a los que la habían desarrollado recientemente, pudiendo corresponderse con la mayor observación de las medidas dietéticas en cuanto a reducción de peso corporal y número de calorías/día en la ingesta de estos individuos.

En sus observaciones destacan las modificaciones que tienen lugar con respecto al ácido araquidónico en los fosfolípidos, en las primeras fases de los ataques agudos cardíacos, ya que éste ácido se incrementó en un 1.2% en las 24 horas siguientes al desarrollo de la crisis de infarto de miocardio.

El trabajo desarrollado por Miettinen²¹ puso de manifiesto que las variaciones en la composición de ácidos grasos de los lípidos séricos pueden constituir un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad coronaria, siendo el primero en considerarlos de esta forma.

En su estudio, llevado a cabo en forma de seguimiento sobre más de 1000 individuos, encontró que los ácidos C16:0 (palmítico) y C18:0 (esteárico) en los fosfolípidos se encontraban significativamente elevados en los individuos que desarrollaron un infarto de miocardio, sobre los que se mantuvieron sanos.

No obstante, las diferencias más marcadas las encontró de forma global, en la cuantía de ácidos grasos saturados/insaturados en los fosfolípidos, con mayor consistencia que en la cuantía de lipoproteínas séricas. En este último punto encontró niveles similares en cuanto a la composición de colesterol sérico, lo que le sugirió que la alta incidencia de cardiopatía isquémica en sujetos con antecedentes de bajos niveles de ácidos grasos poliinsaturados no resultaba mediada por la hipercolesterolemia inducida por la ingesta de grasas saturadas, de hecho, su amplia serie de seguimiento de 1222 individuos no puso de manifiesto diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de

colesterol sérico entre los que desarrollaron infarto de miocardio y los que se mantuvieron sanos.

Independientemente de los datos encontrados con respecto a la población esquimal, se ha puesto de manifiesto que existe una relación inversa entre el contenido de ácidos grasos esenciales en el colesterol esterificado y la mortalidad por cardiopatía coronaria²⁰⁶. Por otro lado ha sido descrita una deficiencia en ácidos grasos poliinsaturados de más de 18 átomos de carbono en mujeres de edad avanzada con cardiopatía isquémica²⁰⁶.

Nuestros datos coinciden parcialmente con los publicados por Miettinen²¹, en el sentido de que, efectivamente, a pesar de que en los individuos del grupo control, los niveles de colesterol fueron inferiores a los pacientes que habían padecido un infarto de miocardio, al igual que sucedió con los niveles de LDL, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No obstante, sí la alcanzó el cociente C_T/HDL , que pudo discriminar a ambos grupos en el análisis multivariante con una "F TO ENTER" de 24.7, la máxima alcanzada para todas las variables estudiadas.

Con respecto a los ácidos grasos, las diferencias encontradas por Miettinen²¹ para el C16:0 (palmítico) y C18:0 (esteárico), también se dieron en nuestros datos; sin embargo,

y posiblemente debido a la cortedad de la muestra, no alcanzaron la significación matemática esperada. Si la alcanzaron otros ácidos, pero en forma distinta según el análisis matemático.

Para el análisis de correlación en los lípidos totales, el ácido C16:0 (palmítico), se relaciona de manera fuertemente positiva con las variables anatómicas, con un 48% para el baremo de Leaman, un 21% para el baremo de Jenkins, y con un 49% para el número de vasos ocupados; el C18:0 (esteárico), sin embargo, no alcanzó valores de significación en éste compartimento. Si la alcanzó el ácido C18:2 (linoleico), con un destacable 51% para el baremo de Leaman, un 35% para el de Jenkins, y un 46% para el número de vasos.

En los fosfolípidos, el ácido C16:0 (palmítico) fué el que se correlacionó positivamente con más intensidad con la afectación de los vasos, en todos los parámetros estudiados, alcanzando un 38%, 52% y 31% para el baremo de Leaman, Jenkins y número de vasos ocupados, seguido del C18:0 (esteárico), que alcanzó una correlación positiva de un 14%, 44% y 35% para los mismos parámetros anteriores. Sin embargo el C18:2 (linoleico), no alcanzó una correlación significativa estadísticamente válida.

Por otra parte, y en sentido inverso, las variables analíticas que alcanzaron un peso de significación con respecto a la afectación de los vasos fueron, en los lípidos totales, los ácidos C18:1 (oleico), con un 28% para el baremo de Leaman (BL), no alcanzando significación para el de Jenkins (BJ) y con un 26% para el número de vasos ocupados. Débiles fueron también las significaciones de los ácidos C20:3 (eicosatrienoico) y C20:4 (araquidónico). Sí fueron muy fuertes las correlaciones obtenidas por los ácidos grasos de la familia ω -3 C20:5 (eicosapentaenoico) con un 61%, 53% y 13% para el BL, BJ y número de vasos ocupados respectivamente y del ácido C22:6 ω -3 (docosahexaenoico), que alcanzó también importantes correlaciones negativas que fueron de un 51%, 47% y 46%, para los mismos parámetros anteriores.

En los fosfolípidos, las correlaciones negativas las obtuvieron los ácidos C18:3 (linolénico), C20:3 (eicosatrienoico) y C20:4 (araquidónico); no obstante, las de mayor peso matemático fueron las alcanzadas por el ácido C20:5 (eicosapentaenoico), que se correlacionó en un 68% con el BL, en un 56% con el BJ y en un 48% con el número de vasos ocupados; así como el C22:6 (docosahexaenoico) con un 67% para el BL, un 53% para el BJ y un 59% para el número de vasos.

Los ácidos grasos que hemos encontrado que ejercen una influencia negativa sobre la aparición de la aterosclerosis,

pertenecen a la familia ω -3, es decir, son ácidos grasos sintetizados en el fitoplancton marino partiendo del linoleico ω -3¹⁵⁵

En un seguimiento de 20 años, el grupo de Daan Kromhout y cols²⁰⁷, encontró una relación inversa entre el consumo de pescado y la incidencia de enfermedades cardiovasculares, de forma que los individuos que no consumían jamás pescado presentaban un 50% más de enfermedades cardiovasculares que aquellos que los tomaban habitualmente.

En su estudio, no encontró relaciones entre la ingesta de pescado y el colesterol sérico total, lo cual concuerda con los datos publicados por otros investigadores^{208, 209}.

En un trabajo de intervención llevado a cabo en Holanda, se puso de manifiesto como la sustitución de 200 gramos de queso, por la misma cantidad de bacalao en la dieta diaria, conduce a una disminución significativa de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos²¹⁰.

En otros estudios, cuando se añaden pequeñas cantidades de pescado a la dieta, no se observan variaciones en las cuantías de HDL-C, pero, no obstante, los niveles de triglicéridos disminuyen^{208, 209}. Todos estos datos parecen orientarnos hacia un importante papel hipolipemiante de las grasas

contenidas en los pescados, lo cual resultaría muy importante a la hora de reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad aterosclerótica.

Las grasas que se encuentran en los pescados y animales marinos, son ricas en ácido eicosapentaenoico C20:5 y otros de la familia ω -3, como es el caso del C22:6, docosahexaenoico²⁰⁷.

El trabajo desarrollado por Weiner y cols¹⁵⁶; compara el desarrollo de lesiones coronarias en dos grupos de cerdos que siguieron una dieta aterogénica y se diferenciaron únicamente en que uno de los grupos siguió una suplementación diaria con un extracto de aceite de hígado de bacalao. Tras el sacrificio de los animales al cabo de 8 meses de seguir la alimentación referida, observó que el grupo de animales suplementados con aceite de pescado apenas desarrollo lesiones ateroscleróticas, en contraste con el grupo que sólo se alimentó con la dieta aterogénica.

En estos animales la aterosclerosis coronaria es muy similar a la de los humanos, así como los síndromes clínicos como la muerte súbita y el infarto de miocardio²¹¹⁻²¹³. Por otro lado, su sistema de coagulación plaquetario también resulta muy parecido al nuestro^{214, 215}. El hecho de que en estos animales se puedan controlar la influencia de factores

de riesgo como la hipertensión, habito de tabaco o sedentarismo, los convierte en un modelo de experimentación de indudable interés.

En el experimento realizados sobre los cerdos, se consiguió que los animales suplementados con aceite de hígado de bacalao, alcanzaran unos niveles de eicosapentaenoico, así como un cociente eicosapentaenoico/araquidónico, similares a los encontrados en los esquimales groenlandeses.

Un hallazgo importante de éste trabajo fué el hecho de que, si bién fué la descendente anterior la unica arteria lesionada en un principio, las lesiones aparecieron en todas las ramas del arbol coronario de los animales no suplementados, sin que se observase una predilección especial por el área donde se practicó la abrasión; esto nos indica que el desarrollo de las placas, no es una resultante directa de la lesión mecánica.

En nuestros datos, y según el análisis de la varianza practicado dentro del grupo de infartos y teniendo en cuenta la separación de individuos en virtud de la gravedad de la afectación de los vasos coronarios, podemos comprobar como a medida que ésta aumenta, disminuyen los porcentajes de los ácidos grasos C20:5 y C22:6. Esta circunstancia se observa tanto en los lípidos totales como en los fosfolípidos,

alcanzando la mayor significación en el caso del C22:6 en los fosfolípidos con un valor de $p < 0.00001$, siendo también muy altas las significaciones del C20:5 en los lípidos totales y fosfolípidos y del C22:6 en los lípidos totales.

El hecho de que la afectación coronaria sea más grave a medida que disminuyen los niveles de ácidos grasos de la familia ω -3, nos indica que éstos desarrollan un papel de protección importante sobre la integridad de la anatomía de los vasos.

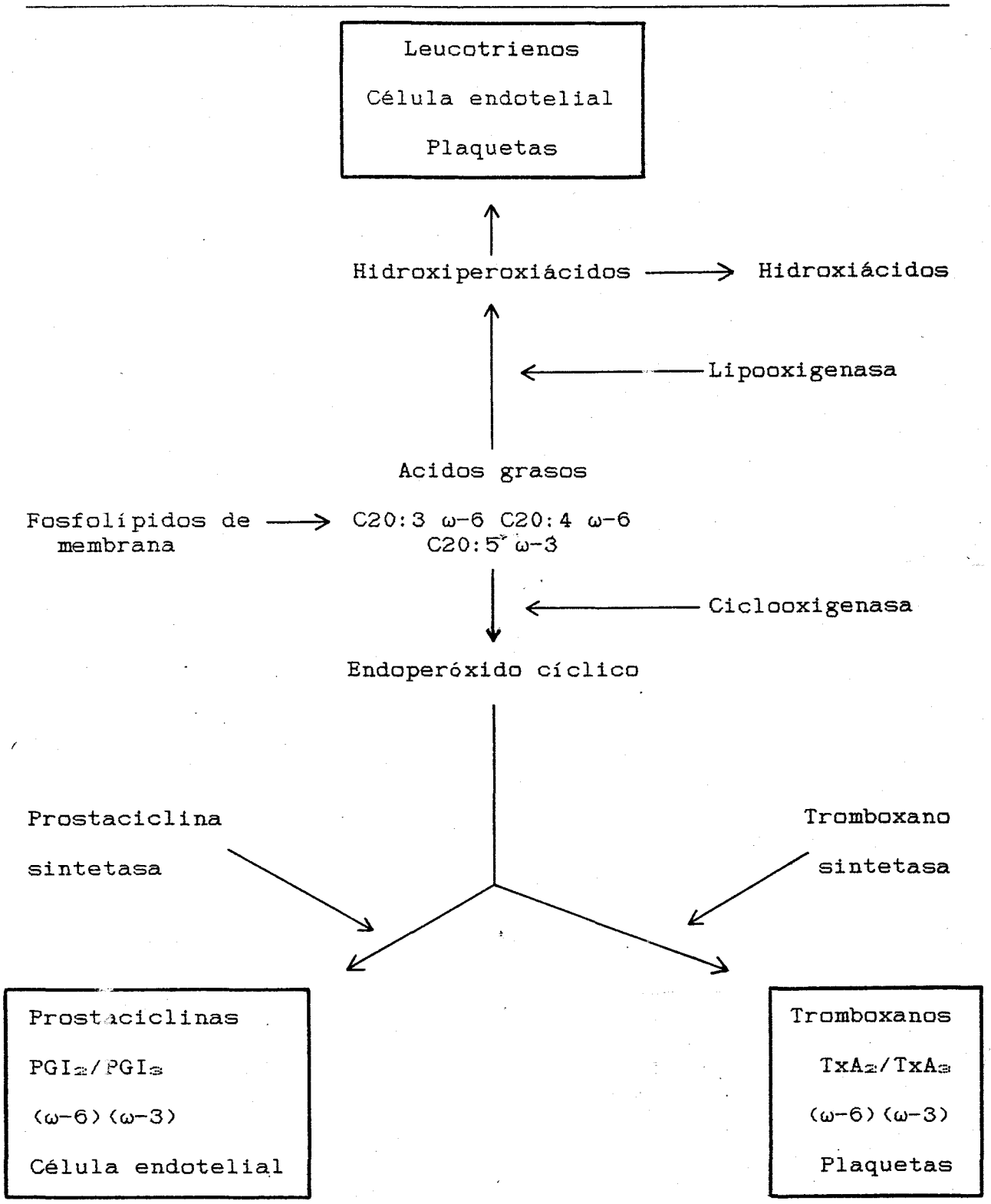
Por otro lado, el que los ácidos grasos sean incorporados por un mecanismo activo en el metabolismo de los fosfolípidos plaquetarios²¹⁶⁻²¹⁸, da lugar a la formación de moléculas menos activas que las que se generan con la incorporación de ácidos pertenecientes a otras familias, como la ω -6 o ω -9.

Este hecho ha sido demostrado por Tak H Lee y cols²⁷, que pusieron de manifiesto como los ácidos grasos de la familia ω -3 son capaces de inhibir competitivamente la formación de TxA_2 y leucotrieno B_4 mediante la inhibición competitiva de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa respectivamente, con lo que tiene lugar la formación de TxA_2 , con mucho menor poder de vasoconstricción y de leucotrieno B_5 , que no posee la capacidad de estimular la quimiotaxis leucocitaria del leucotrieno B_4 .

El profundo efecto supresor que, sobre la generación del leucotrieno B₄ en los neutrófilos y monocitos, produce una dieta enriquecida con ácidos grasos de la familia ω-3, ha sido comprobado mediante el estudio de la migración y adherencia de éstas células²⁷. Dichas funciones celulares forman parte de su respuesta inicial ante un foco inflamatorio, por lo que podría resultar mitigada la formación del círculo vicioso que tiene lugar en el desarrollo de la placa de ateroma

Estos efectos concuerdan con los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos, los cuales vinculan las dietas enriquecidas en estos ácidos grasos con la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares²⁰⁷.

Dyerberg^{160, 161} y cols han formulado la hipótesis de que unos niveles elevados de ácido eicosapentaenoico, así como unos bajos niveles de araquidónico tendrían como consecuencia el desarrollo de un "estado antitrombótico" propiciado por un incremento de la formación de PGI₂ y de TxA₂. Esto nos podría explicar la baja incidencia de cardiopatía isquémica en la población esquimal. La evidencia de formación de mayores cantidades de estas sustancias ha sido demostrada en poblaciones que consumían, al menos, 4grs/día de eicosapentaenoico^{219, 220}.



Una hipótesis alternativa ha sido desarrollada por Hornstra²²¹ y Goodnight²²², quienes sugieren que la menor trombogénesis condicionada por las dietas ricas en aceites de pescado, se debe fundamentalmente al hecho de que las plaquetas no pueden producir los suficientes tromboxanos como para mantener su agregación. Esta hipótesis ha sido confirmada en experimentación animal, observándose como las prostaglandinas de la serie 3, no tienen capacidad de regular los mecanismos de la génesis del trombo arterial.

Fisher²²⁰, ha comprobado recientemente sobre voluntarios sanos que siguieron una dieta suplementada con 4 gramos diarios de ácido eicosapentaenoico, como se reducía la producción de tromboxano B₂, que es el metabolito más estable del tromboxano A₂. Tras estas observaciones formuló la hipótesis de que el incremento del tiempo de hemorragia que se producía en estos individuos después de ser suplementados con este ácido, se debía a la formación de prostaglandina I₃, así como de tromboxano A₃, lo cual se asociaba a una disminución de la producción de tromboxano A₂, sin que tuvieran lugar cambios asociados en la producción de prostaglandina I₂.

En otros estudios se ha puesto de manifiesto como la agregación plaquetaria de los pescadores japoneses era menor

que la de los granjeros²²³. Lo mismo ocurre entre los esquimales y los agricultores daneses¹⁶⁰.

De lo anteriormente expuesto se puede concluir que es posible reducir la agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia mediante una ingesta de pescado de 100 gramos o más diarios²⁰⁷.

En nuestro estudio hemos podido demostrar como los niveles de los ácidos grasos eicosapentaenoico y docosahexaenoico se relacionan de una forma muy estrecha con la afectación de los vasos coronarios, de forma que incluso en los enfermos que habían padecido un infarto de miocardio, la mayor afectación de los vasos coincidía con unos niveles muy bajos de dichos ácidos, alcanzando en algunos casos muy altas significaciones matemáticas.

Otro aspecto no suficientemente explicado con respecto a la influencia de los ácidos grasos de la familia ω -3 sobre el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, es el hecho de que ejercen un papel importante sobre el perfil lipídico.

Un interesante trabajo es el desarrollado por Beverley y cols¹⁵⁷, los cuales consiguen reducir las concentraciones de triglicéridos en un grupo de 10 pacientes con hipertrigliceridemia superior a 850 mg/dl hasta niveles

cercanos a la normalidad, sin el auxilio de ningún agente hipolipemiante ni de ninguna dieta especial, salvo una suplementación durante 4 semanas con 20 grs/día de ácido eicosapentaenoico; por otro lado, en otro colectivo de 10 pacientes hiperlipémicos de la familia IIb, consiguió una reducción muy importante de los niveles de LDL.

Estos investigadores sugieren que uno de los mecanismos posibles por el que los ácidos grasos de la familia ω -3 disminuyen estos niveles de lipoproteínas, sería mediante la reducción de la síntesis hepática de la apoproteína B y, subsiguientemente, de la VLDL. Otro posible mecanismo podría ser un aclaramiento acelerado de la VLDL. De cualquier forma, el descenso de los niveles de colesterol en los individuos suplementados con ácidos grasos de la familia ω -3 se ha visto siempre acompañado de un aumento de la excreción de esteroides y ácidos biliares por las heces.

El comportamiento hipolipemiante que se ha comprobado que desarrollan estos ácidos grasos, unido al hecho de que propician un estado en el cual se disminuye la agregación plaquetaria, tendría como consecuencia una reducción del riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica, lo que nos podría explicar la baja incidencia de enfermedades ateroscleróticas en las poblaciones que basan su alimentación en los alimentos marinos.

En nuestro medio, la ingesta de pescado no constituye la base de la alimentación, no obstante, podemos explicarnos las concentraciones elevadas de ácidos grasos de la familia ω -3 que se observan en algunos pacientes, desde el momento en que se ha demostrado la presencia del ácido α -linolénico, C18:1 ω -3 en algunas plantas oleaginosas; aunque en mucha menor cantidad que en las grasas marinas. Este ácido puede transformarse en eicosapenteoico, C20:5 ω -3, en el tejido adiposo de algunos mamíferos, entre los que se incluye el hombre.

Una limitación importante para el uso terapéutico de estas sustancias, la constituye el hecho de que 30 ml de aceite de hígado de bacalao, contiene aproximadamente seis veces la dosis diaria recomendada de las vitaminas liposolubles A y D, lo cual podría desencadenar efectos tóxicos indeseables para el hombre¹⁵⁶. La purificación de los preparados comerciales que comienzan a aparecer (fuera de nuestras fronteras), podría superar éste inconveniente.

En el análisis que hemos realizado sobre las composiciones del perfil lipídico, hemos encontrado que efectivamente los niveles de colesterol, LDL, triglicéridos, y VLDL se encontraban aumentados en los individuos con niveles disminuidos de los ácidos grasos de la familia ω -3, pero el reducido número de individuos de la muestra no permitió estudiar este punto.

El análisis multivariante practicado con respecto al perfil lipídico, puso de manifiesto que las diferencias más importantes tuvieron lugar en el cociente C_{τ}/HDL , aunque al estudiar su influencia sobre la anatomía de las lesiones coronarias mediante el análisis de correlación canónica, no se obtuvieron resultados valorables.

El hallazgo de más valor en nuestro trabajo, es el hecho de que los tres análisis matemáticos practicados coinciden en señalar que los ácidos grasos de la familia ω -3 ejercen una acción protectora sobre el desarrollo de lesiones coronarias, que ésta acción es proporcional al porcentaje de dichos ácidos en los lípidos séricos y que son estos mismos ácidos los que presentan mayores diferencias entre los grupos control e infarto.

Los resultados obtenidos en el presente estudio deben animarnos a seguir en una línea de investigación que aunque se encuentra en sus comienzos, empieza a arrojar resultados positivos.

6-CONCLUSIONES

6-CONCLUSIONES

De la investigación realizada se deducen las siguientes conclusiones:

1-El cociente Cr/HDL-C es la variable analítica que muestra mayor discriminación entre los grupos de controles e infartos estudiados.

2-El ácido graso C22:6, docosahexaenoico, fué el que mejor separó a ambos grupos de enfermos en los lípidos totales.

3-En los fosfolípidos la discriminación de ambos grupos se concretó en tres ácidos grasos distintos. Dichos ácidos son: C20:5, eicosapentaenoico, C22:6, docosahexaenoico, y C18:1, oleico; ordenados en orden decreciente, según los valores determinados en el análisis de discriminación paso a paso.

4-La influencia más marcada dentro del perfil lipídico sobre la aterosclerosis coronaria, la ejerció la apoproteína A₁. Dicha influencia se ha cuantificado según el análisis de correlación canónica en un 30% sobre el baremo de Leaman y un 33% sobre el número de vasos ocupados, ambos porcentajes fueron de signo negativo.

5-Los ácidos grasos C16:0, palmítico y C18:0, esteárico, se presentan en nuestro estudio como las variables analíticas que muestran una mayor correlación positiva con la aterosclerosis coronaria. Dicha influencia, cuantificada según el análisis de correlación canónica, se manifestó tanto en los lípidos totales como en los fosfolípidos.

6-El ácido C20:5, eicosapentaenoico, se relaciona según el análisis de correlación canónica muy negativamente con los tres parámetros anatómicos analizados. Dicha correlación se observa tanto en los lípidos totales como en los fosfolípidos.

7-El ácido C22:6 (docosahexaenoico), se correlaciona muy negativamente con los tres parámetros anatómicos analizados. Dicha correlación se observa tanto en los lípidos totales como en los fosfolípidos.

8-Según el análisis de la varianza, el C20:5 mostró una disminución significativa de sus concentraciones en los lípidos totales de los enfermos con infarto de miocardio, a medida que aumentaba la afectación aterosclerótica coronaria; alcanzando para el baremo de Leaman un valor de $p < 0.0005$, mientras que para el baremo de Jenkins fué de $p < 0.0001$.

9-Siguiendo el análisis de la varianza, el ácido C22:6, docosahexaenoico, mostró una disminución significativa de sus concentraciones en los fosfolípidos de los pacientes con infarto de miocardio, a medida que aumentaba la afectación aterosclerótica coronaria; alcanzando para el baremo de Leaman un valor de $p < 0.005$, mientras que para el baremo de Jenkins fué de $p < 0.001$.

10-Según el análisis de la varianza, el ácido C20:5, eicosapentaenoico, mostró una disminución significativa de sus concentraciones en los fosfolípidos de los pacientes con infarto de miocardio, a medida que aumentaba la afectación aterosclerótica coronaria; alcanzando para el baremo de Leaman un valor de $p < 0.005$, mientras que para el baremo de Jenkins fué de $p < 0.05$.

11-Siguiendo el análisis de la varianza, el ácido C22:6, docosaheptaenoico, mostró una disminución significativa de sus concentraciones en los fosfolípidos de los pacientes con infarto de miocardio, a medida que aumentaba la afectación aterosclerótica coronaria; alcanzando para el baremo de Leaman la máxima significación matemática con un valor de $p < 0.00001$, mientras que para el baremo de Jenkins fué de $p < 0.05$.

12-De los dos baremos coronarios estudiados, el que más se correlacionó con las variables analíticas, fué el de Leaman, no obstante, el de Jenkins, obtuvo una buena significación con la mayoría de ellas, aunque en menor grado que el anterior.

Z-RESUMEN

7-RESUMEN

La cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio constituyen la mayor causa de muerte no violenta en la sociedad industrializada.

Los trabajos de investigación realizados hasta la fecha, han demostrado que la composición de la dieta, especialmente en lo que atañe a la composición de las grasas, es uno de los factores más vinculados con el desarrollo de la enfermedad.

La protección de que gozan para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares los habitantes de las zonas más septentrionales del planeta, unido a su alimentación hipergrasa, ha sido uno de los nuevos motores de la investigación en la materia.

La circunstancia de que las grasas que componen su alimentación provengan fundamentalmente del mar, condiciona que los ácidos grasos que las componen pertenezcan a la familia ω -3, sintetizados en el fitoplancton.

En nuestro estudio hemos tratado de demostrar la influencia de los distintos ácidos grasos de la dieta sobre el desarrollo de las lesiones coronarias.

Con este fin estudiamos angiográficamente el árbol arterial coronario de 100 pacientes cardíacos, con edades comprendidas entre 45 y 55 años; de los cuales, 65 padecieron un infarto de miocardio, mientras que los 45 restantes, mantenían su árbol coronario sin signo alguno de aterosclerosis, siendo evaluados hemodinámicamente con motivo de su cardiopatía valvular.

Asimismo, analizamos exhaustivamente el perfil lipídico de todos los integrantes de la muestra, incluyendo la cuantificación de las distintas lipoproteínas, triglicéridos, fosfolípidos, apoproteínas y ácidos grasos encontrados en los lípidos totales y fosfolípidos.

Las coronariografías fueron valoradas mediante dos puntuaciones distintas, la de Leaman (BL) y la de Jenkins (BJ), en todos los individuos. Los datos bioquímicos y hemodinámicos fueron cuantificados mediante tres análisis estadísticos distintos.

Las mayores diferencias, según el análisis de discriminación multivariante, entre los dos grupos se dieron

para el cociente $C_T/HDL-C$, así como para los ácidos grasos $C20:5\omega-3$, eicosapentaenoico y $C22:6\omega-3$, docosahexaenoico.

Los ácidos grasos saturados $C16:0$, palmítico y $C:18:0$, esteárico, fueron los que se vincularon más estrechamente con el desarrollo de lesiones coronarias, según el análisis de correlación canónica.

Los ácidos grasos $C20:5\omega-3$, eicosapentaenoico, y $C22:6\omega-3$, docosahexaenoico, fueron los que demostraron una mayor capacidad de protección frente al desarrollo de las lesiones coronarias, según el análisis de correlación canónica.

Al separa a los enfermos en base a la afectación de su árbol arterial coronario, se pudo comprobar, según el análisis de la varianza, como a medida que aumentaba la gravedad de la enfermedad, disminuían muy significativamente los niveles de los ácidos grasos $C20:5\omega-3$, eicosapentaenoico y $C22:6\omega-3$, docosahexaenoico; siendo éstos los únicos que mostraron significación matemática.

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir que la composición en ácidos grasos del suero constituye un factor de riesgo independiente de la edad, tabaco, hipertensión arterial o diabetes.

8-BIBLIOGRAFIA

8-BIBLIOGRAFIA

- 1-Assman Gerd: Lipid metabolism and atherosclerosis.
Central laboratory of the Med. Fac. Univ. of Münster and Inst
of Arteriosclerosis Research at the Univ of Münster.
Stuttgart; New-York: Schatauer 1982
- 2-Statistisches, Jahrbuch, Fachserie 12, Reihe 4.
Statistisches bundesaunt, Wiesbaden, Verlag.
W. Kohlhammer, Stuttgart, Mainz 1980.
- 3-Instituto Nacional de Estadística: Movimiento natural de la
población Española año 1.979. Tomo II. Defunciones según la
causa de muerte. Madrid, 1983.
- 4-Cortina Greus P, Saiz Sánchez MC, Soriano Márquez S, Muñoz
Guillen S, Sabater Pons A, Ibañez Gadea LM.: Tendencias de la
mortalidad por cardiopatía isquémica en relación a los tres
principales factores de riesgo (hipertensión, dependencia
tabáquica y dieta).
Rev. San. Hig. Pub. 75: 783-796; 1983.

5-Levy RI, Feinleib M.: Risk factors for coronary artery disease and their management.

pp 1205-1254 en Braunwald E: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

6-Stern MP.: The recent decline in ischemic heart disease mortality.

Ann. Intern. Med. 91: 630-640; 1979.

7-Stamler, J.: Research related to risk factors.

Circulation 60:1575-1583; 1979.

8-Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM.: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study.

Ann. Int. Med. 74:1-9; 1979.

9-Levy RI: Progress toward prevention of cardiovascular disease. A 30 years retrospective.

Circulation 60:1550-5; 1979.

10-Logan RL, Riemersma RA, Thompson M, Oliver MF, Olsson AG, Walidiun G, Rössner S, Kaijser L, Callmer E, Carlson LA, Lockerbie L, Lutz W.: Risk factors for ischaemic heart disease in normal men aged 40.

Lancet I: 949-955; 1978.

11-Keys A.: Coronary heart disease in seven countries
Circulation; 41 (Suppl 1): I-1-211; 1970.

12-Tibblin G, Wilhelmsem L and Werko L.: Risk factors for
myocardial infarction and death due to ischaemic heart disease
and other causes.

Am. J. Cardiol. 35:514-521; 1975.

13-Rogot E and Pagett SJ.: Associations of coronary stroke
mortality with temperature and snow-fal in selected areas of
The United States 1962-1966.

Am. J. Epidemiol. 103: 565-73; 1976.

14-Rogot E, Sharrett AR, Feinleib M and Fabsitz RR.: Trends in
urban mortality in relation to fluoridation status

Am. J. Epidemiol. 106: 104-111; 1978

15-Reid DD, Cornfield J. Markush RE, Seigal D, Pederson E and
Haenzel W: Studies of disease among migrants and native
population in Great Britain, Norway and The United States.
III. Prevalence of cardio-respiratory symptoms among migrants
and native borns in The United States.

Nat. Cancer Inst. Monogr. 19: 321-30; 1966.

16-Gordon T, García Palmieri MR, Kagan A, Kannel WB and Schiffamn J: Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico.

J. Chronic Disease 27: 329-336; 1974.

17-Kannel WB: Role of blood presure in cardiovascular disease: The Framingham Study.

Angiology 26: 1-9; 1976

18-Aronow WS: Smoking carbon monoxyde and coronary heart disease.

Circulation 48: 1167-8 (Editorial); 1973

19-Astrupp P: Carbon monoxyde. Smoking and cardiovascular disease.

Circulation 48: 1169-75; 1973.

20-Gordon T, Kannel WB and McGee D: Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from "The Framnigham Study"

Lancet 2: 1345-52; 1974

21-Keys A: Overweight and the risk of heart attack and sudden death.

Inn Bray, GA. (ed): Obesity in Perspective. Vol 2, Part 2.

Washington, DC, DHEW Publ.215: 75-708; 1976.

22-Gordon T and Kannel WB: Obesity and cardiovascular disease: "The Framingham Study".

Clin. Endocrinol. Met. 5: 367-74; 1976

23-Ashley FW and Kannel WB: Relation of weight change to changes in atherogenic traits: "The Framingham Study".

J. Chronic. Dis. 27: 103-110; 1974

24-Kannel WB, Castelli WP and Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on "The Framingham Study".

Ann. Inter. Med. 90: 85-93; 1979.

25-Stamler J.: Lifestyles, major risk factors, proof and public policy.

Circulation 58: 3-10; 1978.

26-Lewis B.: Composition of plasma cholesterol ester in relation to coronary artery disease and dietary fat.

Lancet: ii 71-3; 1958.

27-Schrade W, Biegler R, Böhle E.: Fatty-acid distribution in the lipid fractions of healthy persons of different age, patients with atherosclerosis, and patients with idiopathic hyperlipidemia.

Journal of Atherosclerotic Research 1: 47-61; 1961.

28-Kingsbury KJ, Morgan DM, Storold R, Brett CG, Anderson J.:
Polyunsaturated fatty acids and myocardial infarction.

Lancet ii: 1325-9; 1969.

29-Kirkeby K, Nitter-Hange S, Bjerkedal I.: Fatty acid
composition of adipose tissue in male Norwegians with
myocardial infarction.

Acta Med. Scand. 191: 321-4; 1972.

30-Kirkeby K, Ingvaldsen P, Bjerkedal I.: Fatty acid
composition of serum lipids in men with myocardial infarction.

Acta Med. Scand. 192: 513-9; 1972.

31-Miettinen TA, Naukkarinen VA, Huttunen JK, Mattila S,
Kunih T: Fatty-acid composition of serum lipids predicts
myocardial infarction.

British Medical Journal 285: 993-6; 1982

32-Geer JC, McGill HC Jr., Strong, JP.: The fine structure of
human atherosclerotic lesions.

Am. J. Pathol. 38: 263-87; 1961

33-Geer JC.: Fine structure of human aortic intimal thickening
and fatty streak.

Lab. Invest. 14: 1764-83; 1965

34-Ghidoni JL and O'Neal RM.: Recent advances in molecular pathology: a review: ultrastructure of human atheroma.

Exp. Mol. Pathol. 7: 378-400; 1967.

35-McGill HC Jr. ed. The geographic pathology of atherosclerosis.

Baltimore: Williams & Wilkins: 1-193; 1968.

36-Stary HC: Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults.

Arteriosclerosis 3: 471 (Abstract); 1983.

37-McGill HC Jr.: Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis.

Arteriosclerosis 4: 443-51; 1984.

38-Ross R and Glomset A.: The pathogenesis of atherosclerosis.

N. E. J. Med 295 (7): 369-425; 1976.

39-Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele B.: Human atherosclerosis. I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery.

Am. J. Pathol. 4: 443-51; 1984.

40-Gown AM, Vogel AM, Gordon D, Lu PL.: A smooth muscle specific monoclonal antibody recognizes smooth muscle activation isozymes.

J. Cell. Biol. 100: 807-13; 1985.

41-Prinzmetal M, Keunamer R, Merliss R, Wada T. and Bor.: Angina Pectoris. I.A. variant form of angina pectoris (preliminary report).

Am. J. Med. 27: 375-84; 1959.

42-Dhurandar RW, Watt DL, Silver MD, Trimble AS and Adelman AG.: Prinzmetal's variant form of angina pectoris with arteriographic evidence of coronary arterial spasm.

Am. J. Cardiol. 30: 902-11; 1972.

43-Maseri A, Severi S, De Nes M et al.: "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia.

Am. J. Cardiol 42: 1019-35; 1978.

44-Maseri A, Labbate A, Cheirchia S, et al.: Significance of spasm in the pathogenesis of Ischemic Heart Disease.

Am. J. Cardiol. 44: 788-92; 1979.

45-Yasue HR, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S.:
Circadian variation of exercise capacity in patients with
Prinzmetal's variant form.

Circulation 59: 938-48; 1978.

46-Speccia G, De Seni S, Falcone C, et al.: Coronary artery
spasm as a cause of exercise-induced ST segment elevation in
patients with variant angina.

Circulation 59: 948-54; 1979.

47-Mustard JF, Glynn MF, Jorgensen L, Nishizawa EE, Packham MA
and Rowsell HC.: Recent advances in platelet, blood
coagulation factors and thrombosis.

In Miras LJ, Howard AN AND Paoletti R (Eds): Progress in
Biochemical Pharmacology (vol 4) New-York Plenum Press
p 508-19; 1968.

48-Wissler RW, Vasseliovitch D.: Atherosclerosis in non human
primates.

Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 21:351-420; 1977.

49-Faggiotto A, Ross R, Harker R.: Studies of
hypercholesterinemia in the nonhuman primate. I. Change that
lead to fatty streaks formation.

Arteriosclerosis 4: 323-40; 1984.

50-Faggiotto A, Ross R.: Studies of hipercholesterinemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque.

Arteriosclerosis 4: 341-56; 1984.

51-Goldstein JC, Bronw MS.: The low-density-lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis.

Annu Rev. Biochem. 46: 897-930; 1977.

52-Goldstein JL, Kita T, Brown MS.: Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: lessons from an animal counterpart of familial hipercolesterolemia.

N. Engl. J. Med. 309: 288-96; 1983.

53-Brown MS, Goldstein JL.: How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis.

Sci. Am. 251(5): 58-66; 1984

54-Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Swartz CJ.: Dietary induced atherogenesis in swine: morphology of the intima in prelesion stages.

Am. J. Pathol. 95: 58-66; 1979.

55-Gerrity RG.: The role of the monocyte in atherogenesis. I. Transition of blood borne monocytes into foam cells in fatty lesions.

Am. J. Pathol. 103:181-90; 1981.

56-Idem: II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions.

Am. J. Pathol. 103:191-200; 1981.

57-Russel R.: The Pathogenesis of atherosclerosis-An update.

N. Eng. J. Med. 103: 448-500; 1986.

58-Schwartz SM, Benditt EP.: Clustering of replicating cells in aortic endothelium.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73: 651-3; 1976.

59-Idem: Aortic endothelial cells replicating. I. Effects of age and hypertension in the rat.

Circ. Res. 41: 248-55; 1977.

60-Moncada S, Herman AH, Higgs EA, Vane JR.: Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of arterial wall; an explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium.

Thromb. Res. 11: 323-4; 1977.

61-Furchgott RF.: Role of endothelium in responses of vascular smooth-muscle.

Circ. Res. 53: 557-83; 1983.

62-Gajdusek CM, Di Corleto P, Ross R, Schwartz SM.: An endothelial cell derived growth-factor. Comparison of other growth-factors.

J. Cell. Biol. 85: 467-762; 1980.

63-Di Corleto PE, Gajdusek CM, Schwartz SM, Ross R.: Biochemical properties of the endothelium-derived growth factor: comparison to other growth-factors.

J. Cell Physiol, 114: 339-45; 1983.

64-Di Corleto PE, Bowen-Pope DF.: Cultured endothelial cells produce a platelet derived growth factor-like protein.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80: 1919-23; 1983.

65-Castellot JJ Jr., Addonizio ML, Rosenberg R, Karnovsky MJ.: Cultured endothelial cells produce a heparinlike inhibitor of smooth-muscle cell growth.

J. Cell. Biol. 90: 3712-9; 1981.

66-Castellot JJ Jr, Favrean LV, Karnosky MJ, Rosenberg RD.: Inhibition of vascular smooth-muscle cell growth by endothelial cell-derived heparin: posible role of a platelet endoglycosidase.

J. Biol. Chem 257: 11256-60; 1982.

67-Gimbrone MA Jr.: Culture of vascular endothelium.

Prog. Hemost Thromb. 3: 1-58; 1976.

68-Heimark RL Schwartz SM.: The role of membrane-membrane interactions in the regulation of endothelial cell growth.

J. Cell. Biol. 100: 1934-40; 1985.

69-Gerrity RG, Goss JA, Soby L.: Control of monocyte recruitment by chemotactic(s) in lesion-prone areas of swine aortas.

Arteriosclerosis 5: 55-66; 1985.

70-Burke JM, Ross R.: Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle.

Int. Rev. Connect. Tissue Res. 8: 119-57; 1979

71-Chait A, Ross R, Albers JJ, Bierman EL.: Platelet-derived growth factor stimulates activity of low density lipoprotein receptors.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77: 4084-8; 1980.

72-Witte LD, Cifornicelli JA.: Platelet-derived growth factor receptor stimulates low density lipoprotein receptor activity in cultured human fibroblasts.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77: 5962-6; 1980.

73-Bowen-Pope DF, Seifert RA, Ross R.: The platelet derived growth factor receptor. Control of animal cell proliferation: recent advances.

Academic Press Vol. 1 New-York: 281-312; 1985.

74-Chamley-Campbell JM, Campbell GR, Ross R.: Phenotype-dependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens.

J. Cell Biol. 89: 379-83; 1981.

75-Thyberg J, Palmberg L, Nilsson J, Ksiazek T, Sjölund M.: Phenotype modulation in primary cultures of arterial smooth muscle cells: on the role of platelet-derived growth factor. Differentiation 25: 156-67; 1983.

76-Seifert RA, Schwartz SM, Bowen-Pope DF.: Developmentally regulated production of platelet derived growth factor-like molecules.

Nature 311: 669-71; 1984.

77-Fritz KE, Jarmolych J, Daoud AS: Association of DNA synthesis and apparent dedifferentiation of aortic smooth muscle cells in vitro.

Exp. Mol. Pathol. 12: 354-62; 1970.

78-Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R.: Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis.

N. Eng. J. Med. 291: 537-43; 1974.

79-Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR.: Homocystine-induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis.

J. Clin. Invest. 58: 731-41; 1976.

80-Moore S.: Thromboaterosclerosis in normolipemic rabbits: a result of continued endothelial damage.

Lab. Invest. 29: 478-87; 1973.

81-Moore S, Friedman FJ, Singal DP, Gauldie J, Blajchman M, Roberts RS.: Inhibition of injury induced thromboatherosclerotic lesions by antiplatelet serum in rabbits.

Thromb Haemost. 35: 70-81; 1976.

82-Stemerman MB, Ross R.: Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study.

J. Exp. Med. 136: 769-89; 1972.

83-Brown BG, Cukingnan R, Petersen RB, Pierce CD, Bolson EL, Dodge HT.: Perianastomotic arteriosclerosis in grafted human

coronary arteries: prevention with platelet-inhibiting therapy.

Am. J. Cardiol. 49: 968 (Abstract); 1982.

84-Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al: Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary by-pass operations.

N. Eng. J. Med. 310: 209-14; 1984.

85-Baumgartner HR.: Platelet interaction with vascular structures.

Thromb. Diath. Haemorrh. suppl 51: 161-76; 1972.

86-Oka Y, Orth DN.: Human plasma epidermal growth factor/ β -urogastrone is associated with blood platelets.

J. Clin. Invest. 72: 249-59; 1983.

87-Blowen-Pope DF, Ross R.: Is epidermal growth factor present in human blood?. Interference with the radioreceptor assay for epidermal growth factor.

Biochem. Biophys. Res. Commun 114: 1036-41; 1983.

88-Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L.: A platelet-derived serum factor that stimulates the proliferation of smooth-muscle cells in vitro.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 71: 207-10; 1974.

89-Kohler N, Lipton A.: Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity.

Exp. Cell. Res. 87: 297-301; 1974.

90-Grotendorst GR, Chang T, Seppa HEJ, Kleinman HK, Martin GR.: Platelet derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells.

J. Cell. Physiol. 113: 261-6; 1982.

91-Duel TF, Senior RM, Chang D, Griffin GL, Henrikson RL, Kaiser ET.: Platelet factor IV is a chemotactic for neutrophils and monocytes.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78: 4584-7; 1981.

92-Senior RM, Huang JJ, Griffin GL, Duel TF.: Dissociation of the chemotactic and mitogenic activities of platelet derived growth factor by human neutrophils elastase.

J. Cell. Biol. 100: 351-6; 1985.

93-Van Furth R.: Current view on the mononuclear phagocyte system.

Immunobiology 161:178-85; 1982.

94-Natham CF, Murray HW, Cohn ZA.: Current concepts: The macrophage as an effector cell.

N. Eng. J. Med. 303: 622-6; 1980.

95-Bevilacqua MP, Robert JS, Cotran RS, Gimbrone MA Jr.: Interleukin-1 (IL-1) acts upon vascular endothelium to stimulate procoagulant activity and leucocyte adherence.

J. Cell. Biochem. Suppl 9A: 148 (Abstract); 1985.

96-Martin TR, Altman LC, Albert RK, Henderson WR.: Leukotriene B₄ production by human alveolar macrophage: a potential mechanism for amplifying inflammation in the lung.

Am. Res. Resp. Dis. 129: 106-11; 1984.

97-Tak H Lee et al.: Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function.

N. Eng. J. Med. 312: 1217-24; 1985.

98-Gleen KC, Ross R.: Human monocyte-derived growth factor(s) for mesenchymal cells: activation of secretion by endotoxin and concanavalin A.

Cell 25: 603-15; 1981.

99-Bitterman PB, Rennard SI, Hunninghake GW, Crystal RG.: Human Alveolar macrophage growth factor for fibroblasts: regulation and partial characterization.

J. Clin. Invest. 70: 806-22; 1982.

100-Heldin C-H, Westermark B, Waterson A.: Platelet-derived growth factor: purification and partial characterization.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76: 3722-6; 1979.

101-Deuel TF, Huang JS, Proffitt RT, Baenziger JU, Chang E, Kennedy BB.: Human platelet-derived growth factor: purification and resolution into two active protein fractions.

J. Biol. Chem. 256: 8896-9; 1981.

102-Antoniades HN. Human platelet-derived growth factor (PDGF): purification of PDGF-I and PDGF-II and separation of their reduced subunits.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78: 7314-7; 1981.

103-Raines EW, Ross R.: platelet-derived growth factor. I. High yield purification and evidence for multiple forms.

J. Biol. Chem. 257: 5154-60; 1982.

104-Gerrard JM, Phillips DR, Rao GHR, et al.: Biochemical studies of two patients with the gray platelet syndrome: selective deficiency of platelet alpha granules.

J. Clin. Invest. 66: 102-9; 1980.

105-Kaplan DR, Chao FC, Stiles CD, Antoniades HN, Scher CD.: Platelets α -granules contain a growth factor for fibroblasts.

Blood. 53: 1043-52; 1979.

106-Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, Lesznik GR, Drillings M.: Platelet α -granule proteins: studies on release and subcellular localization.

Blood. 53: 604-18; 1979.

107-Heldin C-H, Westermark B, Wasteson A.: Specific receptors for platelet-derived growth factor on cells derived from connective tissue and glia.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78: 3664-8; 1981.

108-Bowen-Pope DF, Ross R.: Platelet-derived growth factor. II. Specific binding to cultured cells.

J. Biol. Chem. 257: 5161-71; 1982.

109-Huang JS, Huang SS, Kennedy B, Deuel TF.: Platelet-derived growth factor: specific binding to target cells.

J. Biol. Chem. 257: 8130-6; 1982.

110-Pike LJ, Bowen-Pope DF, Ross R, Krebs EG.: Characterization of platelet derived growth factor-stimulated phosphorylation in cell membranes.

J. Biol. Chem. 258: 9383-90; 1983.

111-Heldin C-H, Rönstrand L.: Characterization of the receptor for platelet-derived growth factor on human fibroblasts: demonstration of an intimate relationship with a

185.000 dalton substrate for the platelet derived growth factor-stimulated kinase.

J. Biol. Chem. 258: 10054-61; 1983.

112-Nishimura J, Huang JS, Deuel TF.: Platelet-derived growth factor stimulates tyrosine-specific protein kinase activity in Swiss mouse 3T3 cell membranes.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 79: 4303-7; 1982.

113-Cooper JA, Bowen-Pope DF, Raines E, Ross R, Hunter T.: Similar effects of platelet-derived growth factor and epidermal growth factor on phosphorylation of tyrosine in cellular proteins.

Cell 31: 263-73; 1982.

114-Habenitch AJR, Glomset JA, King WC, Nist C, Mitchell CD, Ross R.: Early changes in phosphatidylinositol and arachidonic acid metabolism in quiescent Swiss 3T3 cells stimulated to divide by platelet-derived growth factor.

J. Biol. Chem. 256: 12329-35; 1981.

115-Shier WT, Durkin JP.: Role of stimulation of arachidonic acid release in the proliferative response of 3T3 mouse fibroblasts to platelet-derived growth factor.

J. Cell. Physiol. 112: 171-81; 1982.

116-Habenitch AJR, Goerig M, Grulich J, et al.: Human platelet-derived growth factor stimulates prostaglandin synthesis by activation and by rapid *de novo* synthesis of cyclooxygenase.

J. Clin. Invest. 75: 1318-7; 1985.

117-Sata T, Havel RJ, Jones AL.: Characterization of subfraction of triglyceride-rich lipoproteins separated by gel chromatography from blood plasma of normolipidemic and hyperlipidemic humans.

J. Lipid Res. 13: 757-63; 1972.

118-Kostner G, Holasek A.: Characterization and quantitation of the apolipoproteins from human chyle chylomicrons.

Biochemistry 11: 1217-26; 1972.

119-Schwartz DE, Liotta L, Schaefer EJ, Brewer HB Jr.: Localization of apoprotein A_I, A_{II} and B in normal, Tangier, and abetalipoproteinaemia intestinal mucosa.

Circulation 58, (suppl. 2): II-90 (Abstract); 1978.

120-Krause BR, Sloop CH, Castle CK, Roheim PS.: Mesenteric lymph apolipoproteins in control and ethinyl estradiol-treated rats: A model for studying apolipoproteins of intestinal origin.

J. Lipid. Res. 22: 610-19; 1981.

121-Tytgot GN, Rubin CE, Saunders DR.: Synthesis and transport of lipoprotein particles by intestinal absorptive cells in man.

J. Clin. Invest. 50: 2065-80; 1971.

122-Patsch JR, Gotto AM Jr, Olivecrona T, Eisenberg, S.: Formation of high density lipoprotein 2-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75: 4519-25; 1978.

123-Redgrave TG, Small DM.: Quantitation of the transfer of surface phospholipid of chylomicrons to the high-density lipoprotein fraction during the catabolism of chylomicrons on the rat.

J. Clin. Invest. 64: 977-985; 1979.

124-Tall AR, Green PHR, Glickman RM, Riley JW.: Metabolic fate of chylomicron, phospholipids and apoproteins in the rat.

J. Clin. Invest. 64: 977; 1977.

125-Havel RJ, Kane JP and Kashyap MC: Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and density lipoproteins during alimentary lipemia in man.

J. Clin. Invest. 52: 32-38; 1973.

126-Windler E, Chao Y-S, Havel RJ.: Regulation of the hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins in the rat.

J. Biol. Chem. 255: 8303-10; 1980.

127-Grosser J, Schrecker O, Greten H.: Function of hepatic triglyceride lipase in lipoprotein metabolism.

J. Lipid. Res. 22: 437-40; 1981.

128-Nicoll A, Lewis B.: Evaluation of the roles of lipoprotein lipase and hepatic lipase in lipoprotein metabolism: In vivo and in vitro studies in man.

Eur. J. Clin. Invest. 10: 487-94; 1980.

129-Tam SP, Dory L, Rubinstein D.: Fate of apolipoproteins C_{II}, C_{III}, and E during lipolysis of human very low density lipoproteins in vitro.

J. Lipid. Res. 22: 641; 1981.

130-Skipsi VP.: Lipid composition of lipoproteins in normal and diseased states. In: Blood Lipids and Lipoproteins: Quantitation, composition and metabolism.

Nelson G.J. (Ed), Wiley-Interscience, New-York 471; 1972.

131-Sigurdson G, Nicoll A, Lewis B.: Conversion of very low density lipoprotein to low density lipoprotein. A metabolic study of apolipoprotein B kinetics in human subjects.

J. Clin. Invest. 56:1481-88; 1975.

132-Jakson RL, Morrisett JD, Gotto AM Jr.: Lipoprotein structure and metabolism.

Physiol. Rev. 56: 259-65; 1976.

133-Sniderman A, Thomas D and Marpole D: Low density lipoprotein. A metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed.

J. Clin. Invest. 61: 867-873; 1978.

134-Brown MS, Goldstein JL.: Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 72: 2925-; 1975

135-Brown MS, Ho YK, Goldstein JL.: The low-density lipoprotein pathway in human fibroblasts: Relation between cell surface receptor binding and endocytosis of low-density lipoprotein.

Ann. N.Y. Acad. Sci. USA. 275: 244-; 1976.

136-Brown MS, Goldstein JL.: Receptor-mediated endocytosis: Insights from the lipoprotein receptor system.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76: 3330-39; 1979.

137-Assmann G, Schriewer H.: Biochemie der High-Density-Lipoproteine.

Klin. Wschr. 58: 749; 1980.

138-Assman G, Schriewer H.: High-Density-Lipoproteine: Analytik, Biochemie und Klinik.

Münch. med. Wschr. 122 (Suppl. 5), 197.; 1980.

139-Fielding CJ, Shore VG and Fielding PE: A protein cofactor of lecithin: cholesterol acyltransferase.

Biochem. Biophys. Res. Comm. 46: 1463-1498; 1972.

140-Ekman R and Nilsson-Ehle P: Effect of apolipoproteins on lipoprotein lipase activity of human adipose tissue.

Clin. Chem. Acta 63: 29-35; 1975.

141-Schaefer JE, Jenkins L, Brewer HB Jr.: Human chylomicron apolipoprotein metabolism.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 809: 405-12; 1978.

142-Tall AR, Small DM.: Body cholesterol removal. Role of plasma HDL.

Adv. Lip. Res. 17: 2-12; 1980.

143-Patsch JR, Gotto AM and Olivercrona T.: Formation of high density lipoprotein-like particles during lipolysis of very low density lipoprotein in vitro.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 75: 4519-4523; 1978.

144-Nichos AV, Strisower EH and Lindgren FT.: Analysis of change in ultracentrifugal lipoprotein profiles following heparin and ethyl-p-chlorophenax isobutyrate administration.

Clin. Chem. Acta 20: 277-283; 1968.

145-Hamilton RL, Williams MC and Fielding CJ.: Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoprotein from perfused rat liver.

J. Clin. Invest. 58: 667-680; 1976.

146-Havel RJ.: High density lipoprotein, cholesterol transport and coronary heart disease.

Circulation 60: 1-3; 1979.

147-Miller JP, Mao SJT, Patsch JR and Gotto AM.: The measurement of apolipoprotein A₁ in human plasma by electroimmunoassay.

J. Lipid. Res. 21: 775-780; 1980.

148-Fielding CJ and Fielding PE.: Purification and substrate specificity of lecithin-cholesterol acyltransferase from human plasma.

Febs. Lett. 15: 355-358; 1971.

149-Glomset JA.: High density lipoprotein metabolism.

Adv. Lipid Res. 13: 1-25; 1975.

150-Mahley RW.: Dietary fat, cholesterol, and accelerated atherosclerosis.

In. Atherosclerosis Reviews, vol 5. Raven Press New York.; 1979.

151-Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM.: III Monocytes and neutrophils oxidize low-density lipoprotein making it cytotoxic.

J. Leuk. Biol. 38: 341-50; 1985.

152-Holman RT.: "Chromatography".

Progr. Chem. Fats Lipids 8: 301-420; 1966.

153-IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature: The nomenclature of lipids.

Biochem. J. 105: 897-902; 1967.

154-Gurr MI.: Biosynthesis of fats. En "The role of fats in human nutrition".

Ellis Horwood Ltd. Chchester, England 23-4; 1985.

155-Nordoy A.: Dietary fatty acids, platelets, endothelial cells and coronary heart disease.

Acta Med. Scand. (Suppl) 701: 15-22; 1985.

156-Bonnie W, Ira S, Levine P, y cols.: Inhibition of Atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model.

N. Eng. J. Med. 315: 841-6; 1986.

157-Beverley EP, Rothrock WD, Connor WE, y cols.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patientes with hypertriglyceridemia.

N. Eng. J. Med. 312: 1210-6; 1985.

158-Subbaiah P, Davidson MH and Bagdade JD.: Favorable changes in the factors affecting reverse cholesterol transport after feeding marine lipids to hypercholesterolemic patients.

Circulation (Suppl) 74: Abstract 128; 1986.

159-Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al.: Eicosapolyenoic acids of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases.

J. Nutr. Sci. Vitaminol. 28: 444-453; 1982.

160-Dyerberg J.: Observations on populations in Greenland and Denmark. En: "Nutritional evaluation of long-chain fatty acids in fish oil".

(Barlow, SM y Stansby, ME., eds). Academic Press. London, 245-61; 1982.

161-Bang HO, Dyerberg J, Hjerne N.: The composition of food consumed by Greenland Eskimos,

Acta Med. Scand. 200: 69-73; 1976.

162-Bang HO, Dyerberg J, Hjerne N.: The composition of the Eskimo food in north western Greenland.

Am. J. Clin. Nutr. 33 (2): 2657-2661; 1980.

163-Bang HO, Dyerberg J.: Plasma lipids and lipoproteins in Greenland West Coast Eskimos.

Acta Med. Scand. 192: 85-94; 1972

164-Examination of the chest and cardiovascular system study group: Optimal resources for examination of the heart and lungs: cardiac catheterization and radiographic facilities.

Circulation 68: 893-930; 1983.

165-Seldinger SI.: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique.

Acta Radiol. 39: 368-376; 1953.

166-Barry WH et al.: Left heart catheterization and angiography via the percutaneous femoral approach using an arterial sheath.

Cathet. Cardiovasc. Diagn. 5: 401-9; 1979.

167-Baim DS and Grossman W.: Percutaneous approach and transseptal catheterization; en Cardiac catheterization and angiography.

Lea and Febiger Philadelphia; 1986

168-Hillis D, Grossman W.: Cardiac ventriculography; en Cardiac catheterization and angiography.

Lea and Febiger Philadelphia; 1986

169-Judkins MP.: Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography.

Radiol. Clin. North Am. 6: 467-78; 1968.

170-Coronary angiography en Cardiac catheterization and angiography.

Lea and Febiger Philadelphia; 1986

171-Leaman DM, Brower PD, Meester MD. et al.: Coronary Artery Atherosclerosis: Severity of the disease. severity of angina pectoris and compromised left ventricular function.

Circulation 63 (2): 285-92; 1981.

172-Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ.: Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration

British Med. J. 2: 388-91; 1978.

173-Ganz W, Tamura K, Marcus HS, Donoso R, Yoshida S, Swan HJC.: Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man.

Circulation 44: 181-90; 1971.

174-Rutishauser W, Nosedá G, Bussman W, Preter B.: Blood flow measurements through single coronary arteries by roentgen densitometry.

Am. J. Roentgenol. 109: 21-8; 1970.

175-Klocke FJ, Bunnell IL, Greene DG, Wittenberg SM, Visco JP.: Average coronary blood flow per unit weight of left ventricle in patients with and without coronary artery disease.

Circulation 50: 547-56; 1974.

176-Kalbefleisch H, Hort W.: Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem.

Am. Heart J. 94: 183-94; 1977.

177-Dwer EM, Dell RB, Cannon PJ.: Regional myocardial blood flow in patients with residual anterior and inferior transmural myocardial infarction.

Circulation 48: 924-34; 1973.

178-Ross R, Keiji U, Kichtlen PR, Rees JR.: Measurement of myocardial blood flow in animals and man by selective injection of radioactive inert gas onto the coronary arteries.

Circ. Res. 15: 28-37; 1964.

179-Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Council on Cardiovascular Surgery.

Dallas, American Heart Association, document 73-315 A; 1977.

180-Stahler F, Gruber W, Stinshoff K and Roschlau P.: Eine praxigerechte enzymatische cholesterin-bestimmung.

Med. Labor. 30: 29-37; 1977.

181-Burstein M, Schonick HR and Morfin R.: Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions.

J. Lipid. Res. 11: 583-595; 1970.

182-Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S and Colwell JA.:
Cholesterol determination in high density lipoproteins
separated by three different methods.

Clin. Chem. 11: 882-884; 1977.

183-Friedewald WT, Levy RI and Frederickson DS.: Estimation of
the concentrations of low density lipoprotein-cholesterol in
plasma without the use of the preparative ultracentrifuge.

Clin. Chem. 18: 499-502; 1977.

184-Wahlefeld AW and Bergmeyer HU.: Methoden der enzymatischen
analyse. 3^a ed. Tomo II.

Verlag Chemie, Weinheim: pag 1878; 1984.

185-Takayama M, Itch S, Nagasaki T and Tanimuru I.: A new
method for determination of serum choline-containing
phospholipids.

Clin. Chim. Acta. 79 (1): 93-98; 1977.

186-Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF.: Immunochemical
quantitation of antigens by single radial immunodifusion.

Immunochemistry 2: 235-254; 1965.

187-Albers JJ, Wahl PW, Cabana VG et al.: Quantitation of
apolipoprotein A₁ of human plasma high density lipoprotein.

Metabolism 25: 633-644; 1976.

188-Folch J, Lees M, Noble RC and Moore JH.: A simple method for the purification of total lipids from animal tissues.

J. Biol. Chem. 226: 497-505; 1957.

189-Christie WW, Noble RC, and Moore JH.: Determination of lipid classes by gas-chromatographic procedure.

Analyst 95: 940-944; 1970.

190-Vioque E y Mancha M.: Lípidos de la mosca del olivo.

Instituto de la grasa y derivados 18 (8): 3-12; 1967.

191-Vioque E, Mancha M y Morillo H.: Estudio de los fosfolípidos de la almendra.

Instituto de la grasa y derivados 24 (5): 12-21; 1973.

192-Mancha M.: Método rápido para la preparación de ésteres metílicos de ácidos grasos en presencia de sílice.

Instituto de la grasa y derivados 18 (4): 15-23; 1976.

193-Gnanadesikan R.: Methods for statistical interference.

New-York Academic Press 2: 1134; 1977.

194-Department of Biomathematics.: BMDP6M-Canonical correlation analysis.

University of California Program Revised 1981.

195-Heyck TW and Klecka WR.: British radical M.P.'s 1874-1895:
new evidence from discriminant analysis.

J. of Interdiscip. Hist. 4: 161-84; 1973.

196-Department of Biomathematics.: BMDP7M-Stepwise
discriminant analysis

University of California Program Revised 1982

197-Mahalanobis PC.: On the generalized distance in
statistics.

Proceedings of the National Institute of Science India 12:
49-55; 1963

198-Morrison DG.: Discriminant analysis. En R. Ferber (Eds)
Hand-book of Marketing Research New-York: 2442-2457; 1974.

199-Tatsuoka MM and Tiedeman DV.: Multivariate analysis.

Review of Educational Research 24: 402-420; 1971.

200-Lothar Sachs: Estadística aplicada.

Editorial Labor. Barcelona 1978.

201-Arnett EN, Isner JM, Redwood DR.: Coronary artery
narrowing in coronary heart disease: Comparison of
cine-angiographic and necropsy findings.

Ann. Int. Med. 91:350-356; 1979.

202-Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW.:
Interobserver variability in coronary angiography.

Circulation 53: 1056-1064; 1976.

203-Trask N, Califf RM, Conley MJ.: Accuracy and interobserver
variability of coronary cineangiography: a comparison with
posmortem evaluation.

J. Am. Cardiol. 3: 1145-1154; 1984.

204-Martín Jadraque L, Coma Canella I, González Maqueda I,
López Sendón JL.: Cardiopatía Isquémica. Angina de pecho-
Infarto de Miocardio.

Eds Norma; Madrid 1981

205-Miller NE, Hammett F, Saltissi S.: Relation of
angiographically defined coronary artery disease to plasma
lipoprotein subfraction and apoproteins.

Brit. Med. J. 282: 1741-1747; 1981.

206-Oliver MF.: Dietary prevention of coronary heart disease:
the role of essential fatty acids. Atherosclerosis

Eds Gotto AM Jr, Smith LC, Allen B. New York:
Springer-Verlag 1980

207-Deby-Dupont G, Ducarne H, Lefevre A, Deby C, Lennes G, Goutier R.: Recherches sur les relations entre acides gras polyinsaturés et accidents vasculo-cardiaques.

Acta Cardiol. 2: 83-91; 1980.

208-Kromhout D, Bosschieter E, Lezenne-Coulander C.: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease.

N. Eng. J. Med. 312: 1205-1209; 1985.

209-Bronsgest-Schoute HC, Gent CM van, LutenJB, Ruiter A.: The effect of various intakes of ω -3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects.

Am. J. Clin. Nutr. 34: 1752-7; 1981.

210-Fehily AM, Burr ML, Phillips KM, Deadman NM.: The effect of fatty fish on plasma lipids and lipoproteins concentrations.

Am. J. Clin. Nutr. 38: 3449-51; 1983.

211-Lossonczy TO von, Ruiter A, Bronsgest-Schoute HC, Gent CM van, Hermus RJJ.: The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects.

Am. J. Clin. Nutr. 31:1340-6; 1978.

212-Weiner BH, Ockene IS, Jarmolych J, Fritz KE, Kaoud AS.: Comparison of pathologic and angiographic findings in a porcine preparation of coronary atherosclerosis.

Circulation 71: 1081-6; 1985.

213-Wissler RW, Vesselenovitch D.: Evaluation of animal models in the study of pathogenesis of atherosclerosis.

International symposium: state of prevention and therapy in human atherosclerosis in animal models. Opladen, Germany: Westdeucher Verlag.: 13; 1978.

214-Rowell HC, Mustard JF, Downie HG.: Experimental atherosclerosis in swine.

Ann. NY Acad. Sci. 127: 743-62; 1965.

215-Leach CM, Thorburn GD.: A comparative study of collagen induced thromboxane release from platelets of different species: implications for human atherosclerosis models.

Prostaglandins 24: 247-59; 1982.

216-Brinkhous KM, Bowie EJW.: Summary of workshops 4a-4b animal models of atherosclerosis involving the thrombotic process.

Adv. Exp. Med. Bio. 104: 385-407; 1978.

217-Weaver BJ and Holub BJ.: The relative incorporation of arachidonic and eicosapentaenoic acids into human platelets phospholipids.

Lipids 20: 773-7; 1985.

218-Croset M and Lagarde M.: Enhancement of eicosaenoid acid lipoxygenation in human platelets by 12-hydroperoxy derivate of arachidonic acid.

Lipids 20: 743-50; 1985.

219-Schacky C, Siess W Fisher S, Weber PC.: A comparative study of eicosapentaenoic acid metabolism by human platelets in vivo and in vitro.

J. Lipid Res. 26: 457-64; 1985.

220-Fisher S, Weber PC.: Thromboxane A₂ (TxA₂) is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid (C20:5 ω -3).

Biochem. Biophys Res. Commun 116: 1091-9; 1983.

221-Fisher S, Weber PC.: Prostaglandin I₂ is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid.

Nature 307: 165-8; 1984.

222-Hornstra G, Haddeman E, Kloeze J, Verschuren PM.: Dietary-fat-induced changes in the formation of prosatanoids of the 2

and 3 series in relation to arterial thrombosis (rat) and atherosclerosis (rabbit).

Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res. 12: 193-202; 1983.

223-Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE, Illingworth DR.: Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia and thrombosis. Arteriosclerosis 2: 87-113; 1982.

224-Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M.: Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases.

J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo) 28: 441-53; 1982.

225-Glomset JA.: Fish, fatty acids and human health.

N. Eng. J. Med. 312: 1253-4; 1985.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D.
titulada
.....
acordó otorgarle la calificación de.....
.....

Sevilla, de 19.....

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

[Handwritten signatures for El Vocal, El Presidente, El Secretario, and El Doctorado]