

Las grasas en la ateroesclerosis

ARTURO VARGAS SOLANO *

DESDE HACE aproximadamente 47 años Anitchow¹ inició los estudios experimentales en los cuales encontró que las dietas ricas en grasas favorecían las lesiones anatomopatológicas de la arteriosclerosis en conejos. Desde entonces los estudios de investigación al respecto se han multiplicado en una forma extraordinaria.

A lo largo de este trabajo trataremos de explicar a que puede deberse la corriente de interés científico sobre este tema que desde hace diez años se ha acentuado notablemente.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos realizados por distintos investigadores, entre los cuales se encuentran Chávez², Moira³, Biork⁴ y Keys⁵ demuestran que la arteriosclerosis ocupa el primer lugar de mortalidad y morbilidad en los enfermos de más de 40 años, tratase por lo tanto de un gravísimo problema médico. White⁵ hace notar que la dieta ocupa uno de los lugares predominantes entre los posibles factores etiológicos en la arteriosclerosis.

Estudiando epidemiológicamente los regímenes dietéticos, Keys¹ encontró que los países que en general tienen dietas ricas en grasas y que se manifiestan por niveles sanguíneos elevados en colesterol, presentan una mayor incidencia de arteriosclerosis.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

La arteriosclerosis es un padecimiento crónico de las arterias de gran calibre que tiene un fondo metabólico y que morfológicamente se

* Del curso de Anatomía Patológica para graduados, dirigido por el Prof. Dr. Isaac Costero. Instituto Nacional de Cardiología.

manifiesta por lesiones consistentes en el engrosamiento fibroso de la íntima vascular con el depósito de lípidos y acompañada de ulceraciones y calcificaciones. La arteriosclerosis presenta un trastorno metabólico en el que la gran alteración de los mecanismos bioquímicos colesterol-lípidos-lipoproteínas tiene un papel decisivo aunque no exclusivo. Los niveles elevados en el plasma de complejos colesterol-lípidos-lipoproteínas son signos cardinales de ella, constituyendo uno de los requisitos metabólicos para la producción de aterogénesis en la mayoría de las personas de edad media³⁸. Sin estos trastornos metabólicos de los lípidos, la aterosclerosis clínicamente significativa rara vez se observa.

Tomando en cuenta los conceptos expuestos considero necesario exponer en forma breve el metabolismo de las grasas.

El término de complejo lipoproteico fue introducido en 1928 por Macheboeuf⁷ quien pronto lo cambió por el de sinapsis lipoproteica, nombre que persistió hasta que Chargaff en 1949 sugirió el de lipoproteínas.

Se trata de moléculas complejas compuestas de grasas y proteínas. Son constituyentes elevados del plasma sanguíneo donde su nivel proteico ocupa del 8.1 por ciento al 12.2 por ciento de las proteínas plasmáticas. Entre los lípidos 60 por ciento a 70 por ciento de ellos están contenidos en las fracciones alfa y beta quedando el resto en forma de quilomicrones y grasa neutra.

Casi todo el colesterol y fosfolípidos del suero se encuentran en las lipoproteínas, sin embargo al eliminar por ultracentrifugación las partículas alfa y beta Macheboeuf y Robeyrotte aislaron dos fracciones ricas en fosfolípidos (15% de la cantidad total del suero) y que contenían 5% del colesterol del suero y 6% de los ácidos grasos libres.

El colesterol en el organismo tiene dos orígenes: 1. *Exógeno* que llega por vía intestinal, su absorción dura aproximadamente 3 a 4 días en el hombre y menos en los animales de experimentación. Del total ingerido se absorbe un 50%. El colesterol se incorpora a la circulación linfática en donde tiene una unidad flotante mayor a Sf 400, después de 30 a 40 minutos de absorbido, el colesterol pasa al hígado en donde al hidrolizarse se separa la fracción de ácido graso pasando el colesterol libre a unirse con el colesterol endógeno. 2. *Endógeno* que se origina en todos los tejidos del organismo con excepción del músculo esquelético, formándose a partir de compuestos tan sencillos como el ácido acético y el agua. Lo anterior creo tiene gran importancia ya que todas las vías metabólicas del ciclo de Krebs pueden favorecer, si están alteradas, la

formación de colesterol. Este concepto podría explicar el hecho de que los niveles de colesterol sanguíneo del hombre sean independientes del colesterol de la dieta como ha encontrado Keys¹. De las ideas anteriores se infiere la necesidad de tener en cuenta no solo el colesterol exógeno sino todas las vías metabólicas que a la larga van a regular la producción de colesterol endógeno.

Otro compuesto graso que encontramos en la aterosclerosis es el grupo formado por los fosfolípidos, compuestos la mayoría de ellos de origen endógeno y formados a partir de ácido fosfórico, glicerol, ácidos grasos y colina en diversos tejidos y reunidos por el hígado⁷.

Los ácidos grasos tienen un doble origen, el exógeno fuertemente alterado en los padecimientos arterioscleróticos⁸ y el endógeno formado a partir de agua y ácido acético. De los ácidos grasos no saturados endógenos se desconoce su origen sabiéndose que tienen labilidad a saturarse, labilidad controlada por la piridoxina, el tocoferol y activadores de algunos metales como el Cr y el Cd⁹. Su estructura bioquímica corresponde a una lipoproteína pesada del orden del SfO-12. Los ácidos grasos saturados predominan en las moléculas lipoproteicas de peso bajo del orden de Sf 12-400.

El sitio de mayor elaboración de los lipoproteínas en general es el hígado, pudiendo sintetizarse en otros sitios, por ejemplo en las paredes vasculares como ha sido demostrado por Morton y Florsheim⁷.

En el mecanismo de elaboración de las lipoproteínas se observan dos caminos: 1. los distintos elementos se forman independientemente y luego se unen y 2. se forma una estructura general pudiendo intercambiarse los distintos elementos de la lipoproteína, estos cambios se favorecen por la presencia de la lipasa lipoproteica como ha demostrado Lidgren y confirmado Gordon y Fredrickson¹⁰, por este mecanismo las lipoproteínas de bajo peso pueden convertirse en lipoproteínas de alto peso contaminadas con fosfolípidos y colesterol.

¿Por qué no pensar que la síntesis de colesterol en las paredes vasculares esté condicionada por trastornos metabólicos que favorezcan la conversión de lipoproteínas de bajo peso en lipoproteínas de alto peso?

El catabolismo de la molécula proteica es su degradación e incorporación al ciclo metabólico común, mientras que el ácido graso se transforma por procesos enzimáticos hasta CO₂ que se elimina por vía pulmonar como han demostrado French y Morris¹¹. El colesterol se degrada a ácidos biliares y una pequeña cantidad se convierte en hormonas esteroideas.

Los mecanismos de regulación son fundamentalmente y a la luz de las investigaciones actuales de tipo enzimático y hormonal.

Dentro del enzimático tiene gran importancia la acetil Coenzima A que forma el ácido acetilacético precursor del colesterol, y la gliceroquinasa que incorpora el fósforo inorgánico al complejo lípido dando lugar a la formación de un fosfolípido⁷.

Dentro del mecanismo hormonal sabemos que la tiroxina disminuye los niveles de colesterol y de la fracción beta de las lipoproteínas. La insulina disminuye el colesterol y la fracción beta de la lipoproteína. La cortisona y la hidrocortisona disminuyen la fracción beta y alfa aumentando notablemente la fracción neutra y ligeramente el colesterol circulante.

El factor movilizador de lípidos hipofisiario de Seifter⁷ induce la lipemia y es inhibido por mucopolisacáridos no sulfatados y depolimerizados.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las imágenes morfológicas de la aterosclerosis de acuerdo con Saphir¹¹ son una combinación de las lesiones observadas en la ateromatosis y en la arteriosclerosis.

Todos los investigadores están de acuerdo en la morfología de las lesiones ateroscleróticas pero no en su patogenia como veremos adelante.

Las lesiones aceptadas son las siguientes: 1. lo más notable desde el punto de vista morfológico lo constituye el depósito de lípidos en la capa íntima de las arterias. 2. precedido de hiperplasia focal diseminada del componente fibrocelular en las capas interna y media de los vasos arteriales y 3. seguida de fibrosis colágena¹³. Los sitios más afectados en general son la aorta y sus bifurcaciones además de los sitios donde se desprenden pequeñas arterias.

Las lesiones iniciales de la aterosclerosis están constituidas por hiperplasia de la íntima en la cual Costero¹³ utilizando técnicas de impregnación argéntica encuentra que las fibras colágenas presentan espesor y argirofilia iguales, mientras que los fibroblastos son idénticos entre sí como en una pieza normal. En esta fase histoquímicamente Moon y Rinehart¹⁴ encuentran además de lo anterior acumulación de material metacromático de apariencia mucoide constituido por mucopolisacáridos ácidos.

Para Taylor, Moon, Lindsay y Chaikoff¹⁴ la acumulación de mucopolisacáridos ácidos ocurre en asociación con lesiones focales degenerativas de la elástica interna. De acuerdo con su concepto, los procesos repetidos de degeneración y regeneración de la elástica interna, la acumulación concomitante de mucopolisacáridos y la proliferación fibroblástica son los factores constituyentes de la fase temprana o alipídica de la aterosclerosis. Para Costero¹⁵ la fase alipídica sería una cicatriz de un proceso de ateroma que regresó, no encontrando ninguna relación etiológica entre las fibras elásticas y la aterosclerosis, pero aceptando que en condiciones especiales que lleven a la destrucción de las fibras elásticas, estas puedan estimular la actividad fibroblástica del tejido conectivo vecino.

Como fase siguiente tenemos la aparición de estrías de grasa en la íntima cubiertas por endotelio normal¹². Aquí microscópicamente Costero encuentra que las fibras colágenas pueden ser desiguales en grosor y densidad de color, siendo su argirofilia distinta, observándose además abundantes células espumosas llenas de grasa y bien conservadas (Figura A). Adelantando en la evolución del ateroma se encuentran fenómenos de histolisis observándose que en los gruesos haces colágenos aparecen finos filamentos intensamente argirófilos mientras que algunas células espumosas están destruidas, pierden sus vacuolas llenas de grasa y presentan múltiples granulaciones endoplásmicas. La grasa en esta fase está en forma de finas granulaciones tanto intracitoplásmicas como en el espacio intersticial, observándose una distribución difusa de la grasa, siendo de preferencia en las células vecinas a la capa media.

Posteriormente las células acumulan mayor cantidad de grasa en forma de glóbulos grasos que desplazan los núcleos a la periferia y terminan por lisarse liberándola y provocando el predominio de la grasa intersticial, este fenómeno es conocido como farenosis lipídica¹².

Los fenómenos anteriormente descritos pueden observarse claramente con técnicas histoquímicas especiales para grasas como son el rojo oleoso y el sudan negro (Figuras B y C).

Más adelante ya se instala el componente arteriosclerótico que puede ser muy intenso, observándose macroscópicamente ulceración de la íntima con formación de una úlcera cuyos bordes frecuentemente pueden superponerse además de haber hemorragias y trombos en la base de las mismas.

Microscópicamente se encuentran áreas de fibrosis, hialinización y calcificación del componente arteriosclerótico².

En un principio puede haber solo una pérdida de los tejidos de la íntima y depósito de lípidos especialmente esteres del colesterol.

Los lípidos se encuentran dentro de los macrófagos y libres en los tejidos en donde hay además cristales de colesterol. En esta fase son frecuentes los fagocitos, células gigantes de cuerpo extraño y los linfocitos. La necrosis de la sustancia básica y de los fagocitos coincide con el depósito de grandes cantidades de lípidos libres y ácidos grasos. Cuando la necrosis se extiende aparecen masas de sales de calcio y toda el área toma la forma de una cavidad llena de material graso constituyéndose la cavidad ateromatosa. Junto con la formación de las cavidades ateromatosas y de las úlceras existe un grado siempre creciente de fibrosis de la íntima, hialinización y calcificación. La capa media puede o no afectarse.

Las complicaciones que pueden observarse son úlceras, embolos grasos de deshecho, dilatación aortica con formación de aneurismas saculares, cilíndricos y disecantes.

LOS LÍPIDOS EN LA PATOGENIA DE LA ATEROESCLEROSIS. . .

No obstante la enorme cantidad de hipótesis planteadas para explicar la etiopatogenia de la arteriosclerosis, ninguna de ellas puede considerarse satisfactoria en su totalidad y hasta la fecha son tan frágiles los argumentos que no resisten un crítica o un estudio profundo.

En las siguientes líneas consideraremos fundamentalmente las hipótesis que tienen a la grasa como factor principal en la aterosclerosis, sin olvidar que existen otros enfoques del problema.

Virchow¹⁶ consideró que los lípidos en la íntima se depositaban allí por infiltración directa del plasma.

Rokitansky¹³ consideró que los lípidos se depositaban secundariamente en las zonas hiperplásicas de la íntima. Leary¹⁷ en 1951 sugirió que los macrófagos cargados de grasa son atraídos a la íntima vascular por un proceso quimiotáctico y que posteriormente penetraban en el endotelio yendo a depositarse en la íntima. Hueper³⁸ en 1945 considera la iniciación del proceso ateromatoso provocado por la precipitación de una película de colesterol en la íntima, fenómeno en el cual al principio se produciría una reducción en la permeabilidad de la pared del vaso y después a través de una lesión anóxica del endotelio se presentaría un aumento de la permeabilidad secundaria y que lleva a la formación de placas de lípidos en la zona subíntima constituyéndose el ateroma.

Pollak en 1951¹⁹ considera que en la producción del ateroma hay un factor de stress previo, teoría secundada por Enos, Beker y Holmes²⁰, ellos consideran que el stress desencadena por vía humoral desequilibrios físico químicos de los coloides del plasma con aumento de la permeabilidad endotelial, lo que permite el paso de plasma con formación de edema y depósito mucoide seguido del depósito de grasa.

Gore, Moon y Rinehart¹⁴ agregan a lo anterior que después de la degradación de las proteínas el colesterol permanece en la subíntima donde puede actuar como irritante y desencadenar la fibrogénesis.

Para Wang, Schaefer y Adlersberg²¹ el depósito de grasa es secundario a un aumento de la permeabilidad endotelial por elevación de los niveles de hialuronidaza en los tejidos.

Para Gubner²² el trastorno vascular de drenaje linfático y hemático de los vasos vasorum provoca la acumulación de grasas que favorecen las alteraciones degenerativas de la íntima.

Schultz y Faber¹³ consideran que los mucopolisacáridos tienen afinidad química por los lípidos y condicionan su depósito en la sustancia fundamental de la íntima.

Rapport y Meyer piensan que la depolimerización de la sustancia básica trastorna la permeabilidad vascular y favorece el depósito de los lípidos en la íntima.

Moschcowits¹⁶ considera que la mera existencia de la presión arterial es un precursor de la aterosclerosis y agrega que mientras más alta la presión arterial más tempranas serán las manifestaciones ateroscleróticas en la vida del individuo, considerando que la frecuencia de lesiones en los miembros inferiores se debe a la presión hidrostática, otros ejemplos que menciona para fortalecer su teoría mecánica son la presencia de aterosclerosis en el arco aortico proximal con respecto a una coartación aórtica, esclerosis de la válvula mitral en el lado ventricular, dato también encontrado por Macmanus; arteriosclerosis de la arteria pulmonar y sus ramas causadas por estenosis mitral y padecimientos pulmonares que llevan a un cor pulmonale.

Yi Yung⁴¹ piensa que este tipo de trastornos metabólicos tienen un fondo genético muy importante en el cual quizá esté afectado un sistema enzimático.

Además excluirémos una serie de hipótesis que no consideran a las grasas como elementos fundamentales.

LA ATEROESCLEROSIS EXPERIMENTAL

Después de haber revisado las más aceptadas hipótesis con respecto a la aterosclerosis y el papel desempeñado por las grasas en ella, considero necesario agregar un capítulo sobre arteriosclerosis experimental que nos sirva para conocer los resultados de la aplicación práctica de las hipótesis ya mencionadas y tratar de establecer por último un juicio con respecto a la interrelación grasas y arteriosclerosis.

Haciendo un breve recordatorio histórico vemos que hasta el año de 1912 distintos investigadores habían fallado en su intento de producir aterosclerosis experimental en animales de laboratorio.

En 1913 Anitchow logra desarrollar aterosclerosis al alimentar conejos con tejidos animales²³ y demuestra junto con Katz y Stamler²⁵ que de la dieta eran factores determinantes los lípidos y no las proteínas.

Desde entonces distintos investigadores han inducido hipercolesterolemia y aterosclerosis con dietas de alto contenido lípido en animales herbívoros, omnívoros y carnívoros.

El problema ha sido enfocado desde diversos puntos de vista: 1. ¿Las dietas con alto contenido en grasas provoca aterosclerosis?

A esta pregunta han contestado los investigadores con resultados francamente positivos, Stamler, Pick y Katz trabajando con pollos encuentran que dietas con cantidades regulares de colesterol desarrollan invariablemente aterosclerosis²⁶ las diferencias en los niveles sanguíneos requeridos para desencadenar la aterosclerosis en pollos y en el hombre de acuerdo con estos autores se debe a diferencias de especie.

Hojman, Pellegrino-Iraide, Malinow, Stamler y Katz encuentran en gallinas la producción de aterosclerosis sin lesiones vasculares previas de tipo focal²⁷ agregando además que la aterosclerosis es por lo menos experimentalmente un cuadro reversible.

Wilens²⁸ observa que en conejos a los cuales se les administró una dieta hiperlipídica y se les inyectaba suero hipercolesterolémico sin traumatizar el sitio de aplicación había una reabsorción total, mientras que si se traumatizaba aparecía fibrosis y depósito de colesterol, de lo que deduce que en las arterias es difícil la movilización por estar continuamente sujetas a traumas tensionales.

Reiser, Sorrell y Williams estudiando puercos sujetos a dietas hiperlipídicas observaron que cuando daban más de un 20% de la dieta en grasas aparecía arteriosclerosis y que podían hacer ascender o descender los niveles de colesterol agregando ácidos saturados y no saturados respectivamente²⁹.

Steiner, Gregg y Prior logran producir arteriosclerosis en perros administrándoles dietas elevadas en colesterol y agregando tiouracilo de lo que deducen que la hormona tiroidea tiene gran importancia en la regulación del colesterol sanguíneo.³⁰

Jordan, De Bakey y Halpert manteniendo a perros con dietas elevadas en colesterol por largo tiempo lograron también provocar aterosclerosis aórtica y coronaria³¹.

De estudios efectuados por Jordan, De Bakey y Halpert en los cuales provocan aterosclerosis por hipercolesterolemia crónica en perros a los que se les había substituído un pedazo de aorta por un injerto de nylon u orlón, se obtuvo un nuevo fundamento del concepto de filtración en la aterosclerosis: los autores sugieren dos rutas por medio de las cuales las células espumosas en la íntima recién formada deriven su grasa: 1. por contacto directo con la sangre. 2. a través de capilares que rodean al tejido conectivo que envuelve las fibras sintéticas. La neoíntima se adhería a las fibras sintéticas por medio de fibroblastos y es posible que se acompañen de pequeños vasos que lleven los lípidos que permitirían el depósito de colesterol³².

Otros investigadores han efectuado otra serie de experimentos tendientes a averiguar la reacción local del tejido vacular a irritaciones por colesterol:

Netski y Clarkson efectuando inyección intramural de colesterol en arterias aviares encontraron que se presentaba una reacción a cuerpo extraño en la adventicia, formación de una placa de tejido colágeno debajo de la íntima con presencia de grandes cantidades de material sudanófilo como se observa en la aterosclerosis humana, este material era intracelular³³.

Otra ruta seguida por la investigación ha sido la de averiguar el papel de los ácidos saturados y no saturados en el desarrollo de la aterosclerosis:

Steiner y Dayton³⁴ demostraron que la administración de dietas a base de cacahuates molidos que contienen 53% de grasas de las cuales 81% son ácidos grasos no saturados provocaban hiperlipemia. Estos resultados están en contraposición con los obtenidos por Kinsell, Ahrens, Beveridge, Bronte-Stewart y Steiner³⁵ quienes han encontrado que la alimentación en humanos rica en aceites vegetales conteniendo gran cantidad de ácidos grasos no saturados disminuía los niveles de colesterol en suero y las grandes concentraciones de ácidos grasos saturados daban lugar a elevación de los niveles de colesterol sérico. Steiner

A. Varson y Samuel efectúan experimentos para aclarar este concepto³⁵ no logrando obtener un resultado decisivo.

Además de los caminos seguidos por la mayoría de los investigadores se han hecho experimentos en otros campos, como Stumpf y Wilens que estudiaron el efecto inhibitor sobre el depósito de colesterol en los vasos mediante la administración de corticoides en conejos³⁷.

Loomer y Ostendorf demuestran que las paredes arteriales de la aorta torácica y abdominal de las ratas al sujetárseles a niveles altos de colesterol aumentaban los niveles de O_2 consumido en su respiración en vez de disminuirlo, suponiendo que pueda tratarse de un mecanismo de defensa³⁹.

Christie y Dahl encuentran que las paredes arteriales disminuyen su consumo de oxígeno y que por lo tanto favorecen los fenómenos degenerativos cuando hay hipercolesterolemia⁴⁰.

Sería muy difícil resumir aquí la cantidad de trabajos experimentales que están desarrollándose con miras a probar las diversas hipótesis sobre etiopatogenia y relación grasas aterosclerosis, pero por lo expuesto puede verse que las opiniones están muy divididas y que no se cuenta en la actualidad con un criterio preciso que pueda servir al clínico para prevenir la aterosclerosis, sin embargo mucho se ha adelantado y quizá pronto se obtengan los resultados apetecidos.

RESUMEN

1. La aterosclerosis es un padecimiento metabólico.
2. El factor dietético es fundamental en el humano y la hipercolesterolemia en los animales.
3. La hipercolesterolemia puede deberse a un trastorno de todo el ciclo metabólico común y no solo al ciclo de las grasas.
4. Las lesiones anatomopatológicas están bien definidas consistiendo en: hiperplasia de la íntima, depósito de lípidos y fibrosis colágena.
5. Los estudios experimentales no pueden aplicarse totalmente en sus resultados a los estudios en humanos por ser especies distintas.
6. Se desconoce el mecanismo mediante el cual se depositan las grasas en las paredes vasculares.
7. Posiblemente existan muchos mecanismos de tipo endocrino, hidroestático, traumático, stress y genéticos que necesitan estudiarse más ampliamente ya que parecen relacionarse con el metabolismo de las grasas y la producción de la aterosclerosis.

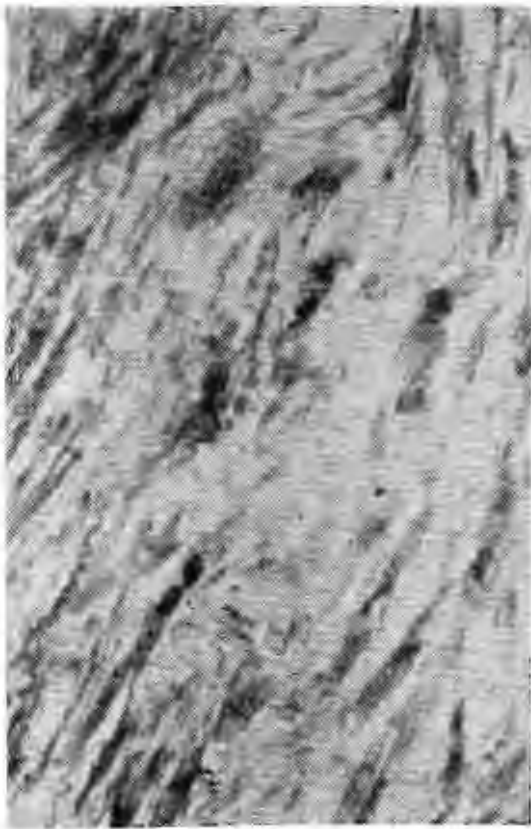


Figura A. Obsérvanse algunas células espumosas muy vacuoladas en un estroma de tejido conectivo. Técnica de Rio-Hortega.

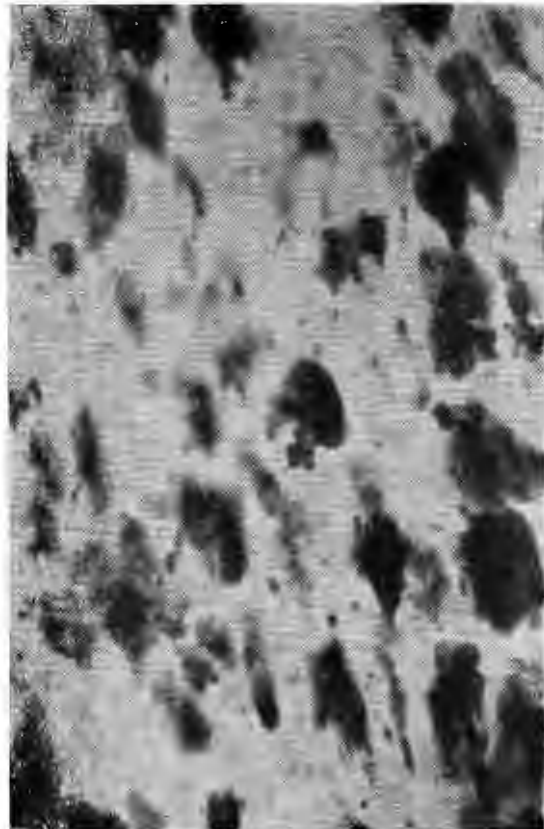


Figura B. Obsérvanse múltiples lipoforos llenos de grasa y cúmulos de globos grasos extra celulares. Técnica del rojo oleoso.

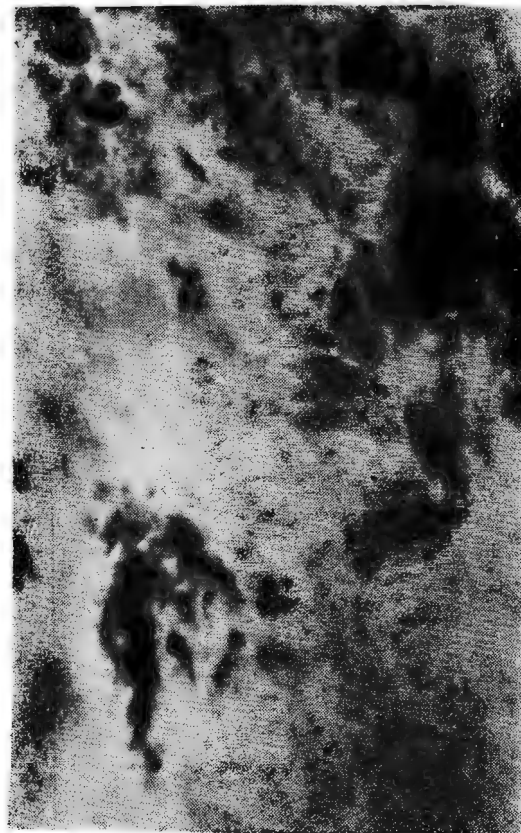


Figura C. Obsérvanse presencia de grasa en forma difusa teñida de azul. Técnica de Sudan Negro.



Figura 1. Múltiples placas ateromatosas en aorta descendente. Nótese el predominio de las placas en los sitios de emergencia de arterias de menor calibre.



Figura 2. Ateroma de la pulmonar.

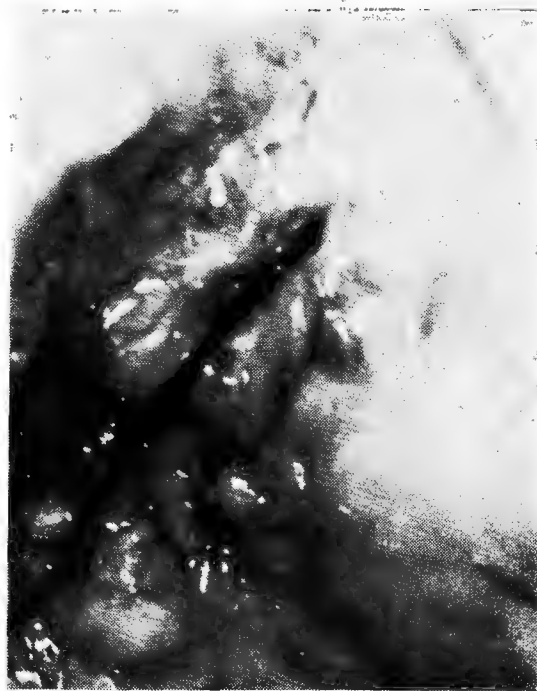


Figura 3. Coronaria posterior con su orificio parcialmente ocluido por una placa de ateroma.



Figura 4. Rama de la arteria pulmonar.
Detalle del ateroma.

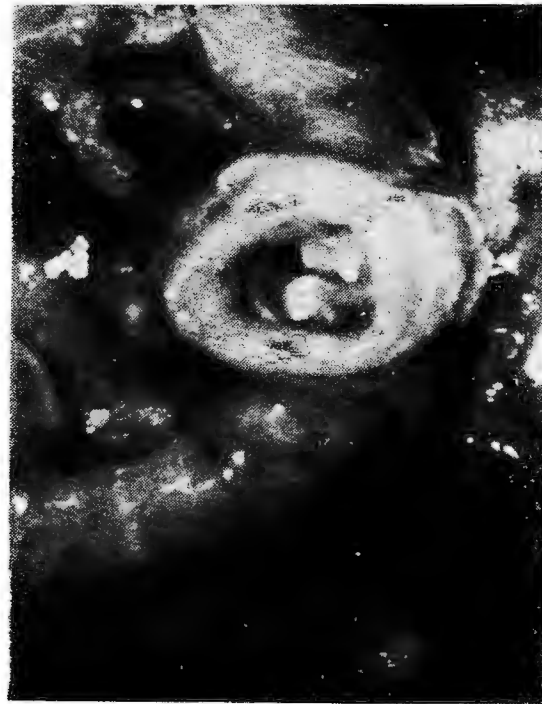


Figura 5. Arteria renal derecha con
placa de ateroma que produce estenosis.

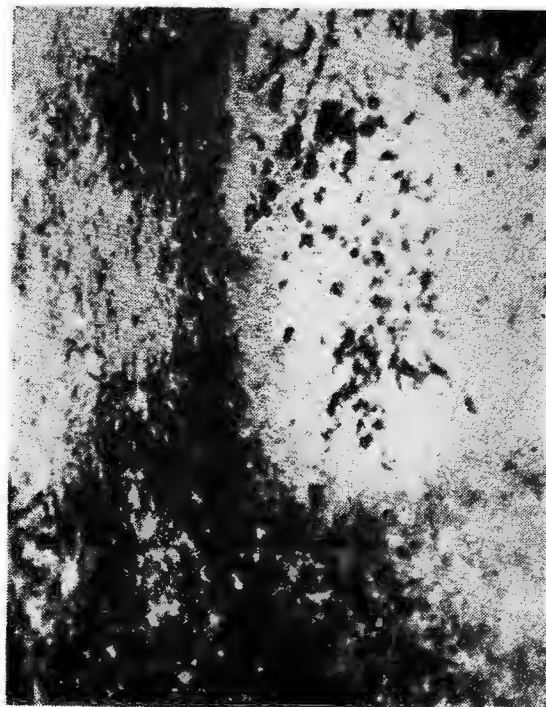


Figura 6. Grasa pulverulenta e
intracelular.

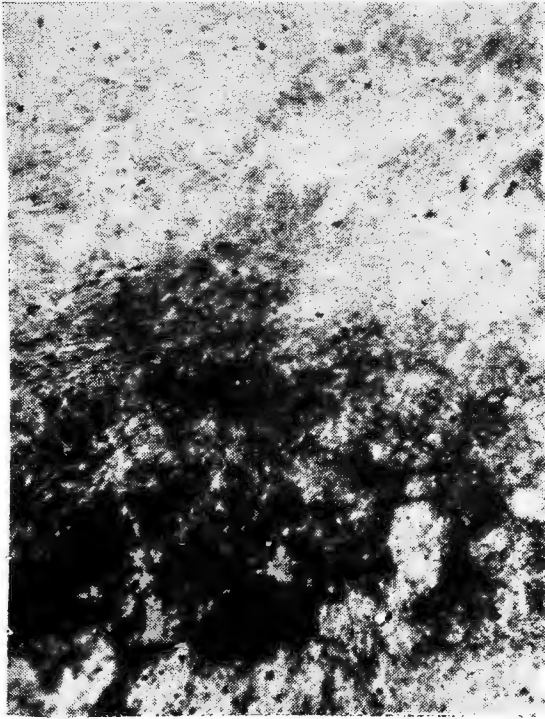


Figura 7. Grasa pulverulenta intersticial.

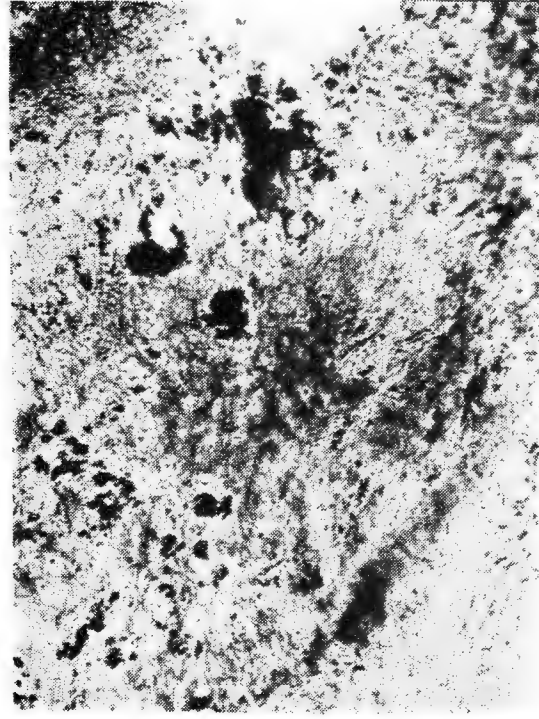


Figura 8. Obsérvense los grandes cúmulos de grasa extracelular y alrededor grasa intracelular.

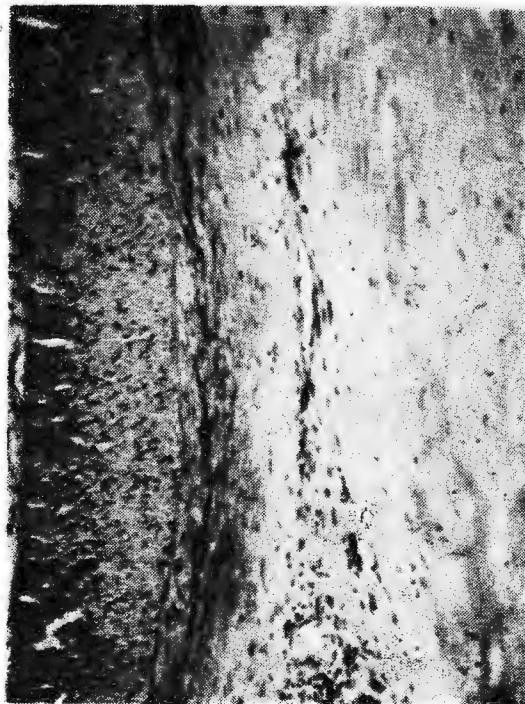


Figura 9. Aterosclerosis. Difusión de la grasa.



Figura 10. Aterosclerosis. Grasa extracelular formando globos de grasa.

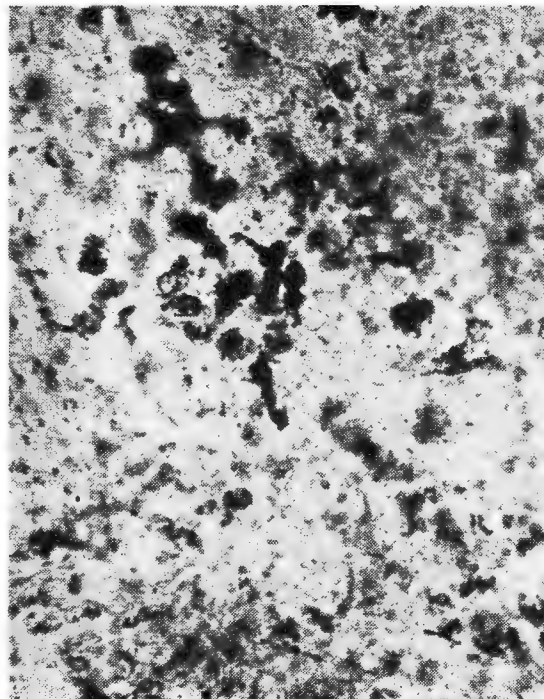


Figura 11. Aterosclerosis. Grasa dentro de lipofagos y grasa extracelular.

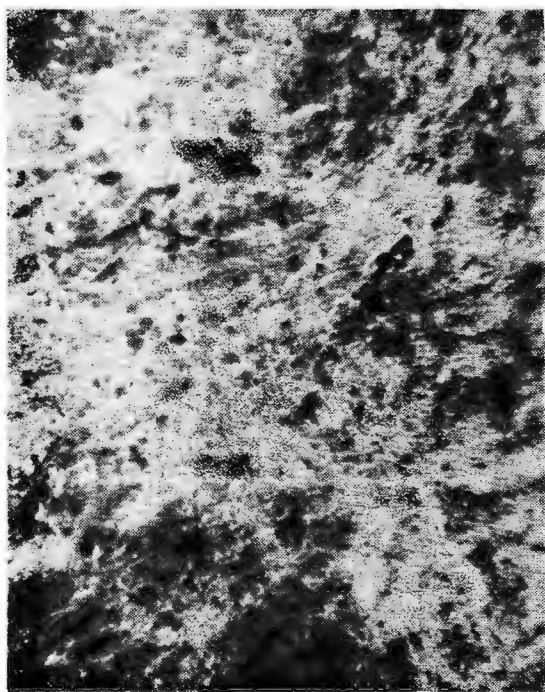


Figura 12. Aterosclerosis. Grasa difusamente dispuesta fundamentalmente extracelular.

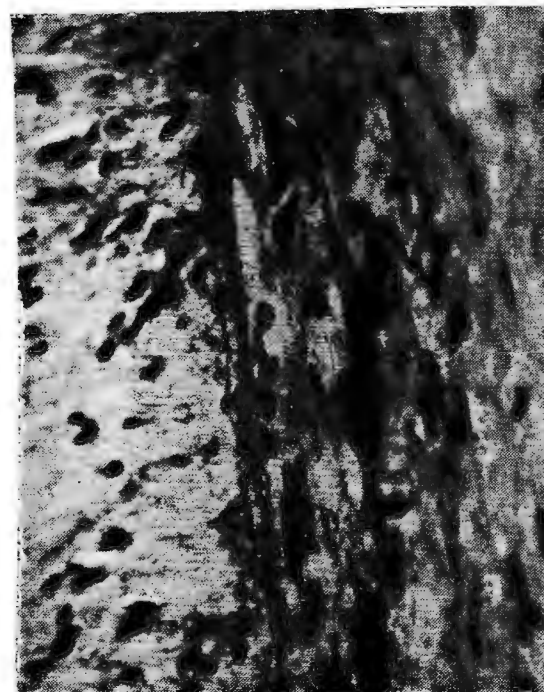


Figura 13. Aterosclerosis. Difusión de la grasa.

REFERENCIAS

1. Keys, A.: *Diet blood lipids and arteriosclerosis in man*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. México, D. F. 1959.
2. Chávez, I.: *Epidemiología de la aterosclerosis en México*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. I. N. C. México, D. F. 1959.
3. Moia, B.: *Estudios epidemiológicos sobre la enfermedad coronaria en la Argentina*. Symposium internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. I. N. C. México, D. F. 1959.
4. Biork, G.: *Trends in clinical coronary heart disease*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. I. N. C. México, D. F. 1959.
5. White, P. D.: *Aspects of International epidemiological research in coronary disease*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. I. N. C. México, D. F. 1959.
6. Netsky, M. G., Clarkson, T. B. y Stokes, D. A.: *The experimental production of arteriosclerosis Response of the avian artery to intramural cholesterol and other insoluble substances*. J. Am. Path. 35: 1081-1090, 1959.
7. Sterberg, J.: *Metabolic studies in atherosclerotic diseases*. Canad. M. A. J. 81: 665-672, 1959.
8. Berkowitz, D., Likoff, W., Woldow, A., Jacobs, A. G., Sklaroff, D. M.: *Radioactive fat absorption patterns; their significance in coronary atherosclerosis*. Circulation N. Y. 18: 1118-24. 1959.
9. Sinclair H. M.: *Fats and disease*. Lancet 2: 101-102, 1956.
10. Fredrickson, D. S. y Gordon, R. S. Jr.: *Physiol. Rev.* 38: 585, 1958 citado por 7.
11. French, J. E. y Morris, B. J.: *Physiol.* 140: 262, 1958. Citado por 7.
12. Saphir, O.: *Ateromatosis, Arteriosclerosis y Aterosclerosis*. Symposium Internacional Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. I. N. C. México, D. F. 1959.
13. Costero, I., Guerrero, M., Bravo, L. M.: *Iniciación de la aterosclerosis coronaria*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. I. N. C. México, D. F. 1959.
14. Gore, I. y Barr, R.: *Mucopolysaccharides and experimental atherosclerosis in rabbits*. Lab. Invest. 8 : 395-402, 1959.
15. Costero, I.: *Comunicación personal*.
16. Rienzler, S. H.: *The Clinical Aspects of Arteriosclerosis*. C. Thomas Publis. Springfield Illinois: 1 : 3-40, 1957.
17. Leary, T.: *The genesis of coronary sclerosis*. New England J. Med. 245: 397, 1951.
18. Hueper, W. C.: *The anoxemic theory. Arteriosclerosis*. Arch. Path. 39 : 117, 1945.
19. Pollak, O. J.: *Intimal alterations in alarm reaction. An etiological factor in atherosclerosis*. Am. J. Path. 27 : 686-687, 1951.
20. Enos, W. F. Beyer, J. C. y Holmes, R. H.: *Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea*. J. A. M. A. 158: 912, 1955
21. Wang, C. I., Schaefer, L. E. y Aldersberg.: *Tissue permeability a factor in atherogenesis*. Circulation Res. 3 : 293, 1955.
22. Gubner, R. y Ungerleider, H. E.: *Arteriosclerosis. A statement of the problem*. Am. J. Med. 6 : 60, 1949.

23. Anitchow, N.: *Experimental Arteriosclerosis in Animals*. In Cowdry, E. V. Editor, *Arteriosclerosis*. New York. The Macmillan Co. 1933 citado por el 24.
24. Stamler, J., Katz, L. N., Pick, R., *Nutrition and Atherosclerosis*. Lea & Febiger. 1 : 44-56, 1958.
25. Stamler y Katz, L. N.: citado por 13.
26. Stamler, J., Pick, R. y Katz, L. N.: *Saturated an unsaturated fats. Effects on cholesterolemia and atherogenesis in chicks on high cholesterol diets*. *Circulation res.* 7 : 398-402, 1959.
27. Hojman, D., Pellegrino-Iraidi, A. A., Malinow, M. R., Pick, R.; Stamler, J. y Katz, L. N.: *An aortic an coronary atherosclerosis in cholesterol fed chocherels: Histochemical effects of estrogens*. *A. M. A. Arch Path.* 68 : 533-538, 1959.
28. Wilens, L. S.: *Regresion of traumatic cutaneosu and mural lipid deposits in cholesterol fed rabbits*. *Am. J. of Path.* 35 : 633, 1959.
29. Reiser, R., Sorrell, M. F., Williams, M. C.: *Influence of high levels of dietary fats and cholesterol and atherosclerosis and lipid distribution in swine*. *Circulation res.* 37 : 833-845, 1959.
30. Steiner, A., Gregg, D. O. y Prior, J. T.: *Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil*. *Arch. Path.* 42 : 433-444, 1946.
31. Jordan, G. L., de Bakey, M. E. y Halpert, B.: *Coronary atheromatous change induced by chronic hypercholesterolemia in dogs*. *Am. J. Path.* 35 : 867-877, 1959.
32. Jordan, G. L., de Bakey, M. E. y Halpert, B.: *Lipid changes produced by chronic hypercholesterolemia in nylon and orlon replacements of canine thoracic aorta*. *Proc. Soc. Exper. Biol and Med.* 99 : 484-487, 1958.
33. Netsky, M. G. y Clarkson, T. B.: *Response of arterial wall to intramural cholesterol*. *Proc. Soc. Exper. Biol and Med.* 98 : 773-774, 1958.
34. Steiner, A., Daytons, S.: *Production of hyperlipemia and early atherosclerosis in rabbits by a high vegetable fat diet*. *Circulation Research.* 4 : 62, 1956.
35. Steiner, A., Varsos, A. y Samuel, P.: *Effect of saturated and unsaturated fats on the concentration of serum cholesterol and experimental atherosclerosis*. *Circulation res.* 7 : 448-453, 1959.
36. Diller, E. G., Woods, B. L. y Harvey, O. A.: *Effects of degree of unsaturation of vegetable lipid upon the plasma and hepatic cholesterol content in the rat*. *Circulation* 16 : 505, 1957.
37. Stumpf, H. H. y Wilens, S. L.: *Inhibitory effets of cortison hyperlipemia on arterial lipid deposition in cholesterol fed rabbits*. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 86 : 219-223, 1954.
38. Ahrens, C. H., Blankenhorn, D. H. y Tsaltas, T. H.: *The influence of dietary fats on the serum lipid levels in man*. *Lancet.* 1 : 943, 1957.
39. Looimeijer, F. J., Ostendorf, J. P.: *Oxygen compsumption of the thoracic aorta of normal and hypercholesterolemic rats*. *Circulation Res.* 7 : 466-467, 1959.
40. Christie, R. W. y Dahl, L. K.: *Dissimilarity in oxygen consumption between the thoracic and abdominal aorta in rats*. *J. Exper. Med.* 106 : 357, 1957.
41. Yung, Y. H.: *Inborn errors of Metabolism*. The year book publish. 1 : 3-36, 1959.