

Patología de la aterosclerosis coronaria

JOSE MILEI
JESSICA MANN*
R. STORINO

Sección Patología,
Hospital Instituto de Cardiología,
Academia Nacional de Medicina,
Buenos Aires.

* Para optar a Miembro Adherente de la
Sociedad Argentina de Cardiología.

Recibido para su publicación: 4/1983
Aceptado: 4/1984

Se conocen muchas teorías que tratan de explicar, en un proceso patológico único, los sucesivos acontecimientos que transforman las arterias normales del feto en las arterias ateroscleróticas del adulto. Esto ocurriría por factores mecánicos, infiltración de materiales a partir de la luz, incorporación de depósitos superficiales, alteraciones metabólicas parietales o por fenómenos inmunitarios.

Sin embargo, ninguna de ellas ha sido aceptada universalmente, y en la actualidad se piensa que todos los factores contribuirían al desarrollo de las lesiones en distinto grado, aunque no se conoce todavía cuál de ellos sería el principal, ni tampoco los mecanismos fisiopatogénicos puestos en juego.

Las coronarias son arterias de cuarto orden, de tipo muscular,^{14, 173} que muestran una brusca transición con la aorta, arteria de tipo elástico, donde ambas coronarias (derecha e izquierda) se originan normalmente.

Dejaremos de lado la anatomía macroscópica, su distribución y la circulación colateral,^{4-7, 18, 19, 124, 139, 157} para entrar de lleno en las consideraciones vinculadas con la aterosclerosis coronaria.

HISTOLOGIA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

Las arterias coronarias están formadas por las siguientes capas (Fig. 1):

1. *Intima*: presenta un endotelio constituido por una sola hilera continua de células poligonales, ligadas por puentes y dispuestas en pliegues de 7 a 20 micrones, semejantes a los de un paraguas que moviéndose impide la trombosis.¹³⁷

La microscopía electrónica muestra que la membrana celular de las células endoteliales está formada por tres capas. Dos de ellas osmiofílicas y una central osmiofóbica, de baja densidad electrónica y formada por lípidos. Esta membrana celular presenta invaginaciones llamadas "vesículas pinocitóticas". En algunos lugares presentan fenestraciones que comunican el espacio subendotelial con la luz.

Estas membranas tienen alto contenido en ATP-asa, pues necesitan energía para absorber moléculas y transportarlas a través de la célula.¹⁵³

Algunas sustancias atraviesan las hendiduras intercelulares, y otras penetran en la célula a través de las vesículas pinocitóticas.

De acuerdo con Mason,⁹⁰ las funciones del endotelio serían las siguientes:

- a) Responsable de la síntesis de prostaciclina y glucoproteínas de superficie.
- b) Degradación del tromboxano.
- c) Extracción de las prostaglandinas circulantes.
- d) Metabolismo de sustancias vasoactivas como la serotonina.
- e) Liberación de la inhibición de la función plaquetaria y de activadores del plasminógeno.
- f) Unión de factores de coagulación activados (Xa).

Las células endoteliales están apoyadas sobre una membrana basal que está constituida por mucopolisacáridos y en continuidad con la membrana elástica interna en vasos pequeños normales, de la que la separa un espacio en forma de hendidura.

La membrana elástica interna (MEI) es una estructura cilíndrica, ubicada por fuera de la capa endotelial, a la que separa de la media, y que se halla formada por finos filamentos de elastina.

Tiene fenestraciones que sirven para el transporte de moléculas desde la luz a la media.

El conectivo intimal se halla formado por células llamadas "intimocitos", con caracteres de fibroblastos y células musculares lisas en cuanto a su ultraestructura y función.

2. *Media*: formada por fibras musculares lisas que son de dos tipos:

- a) Ramificadas: células musculares lisas con extremos deshilachados semejantes a un cepillo y que se ven en arterias elásticas.
- b) Fusiformes de los pequeños vasos arteriales.

Estas células musculares lisas están limitadas por una membrana basal sintetizada por ellas mismas.

El citoplasma presenta una membrana celular típica, con vesículas, algunas de las cuales comunican con el espacio intercelular y otras se hallan en la parte interna de la célula. Estas vesículas intervienen en el transporte de moléculas hacia las células y además llevan sustancias elaboradas hacia el exterior de las mismas.

Se observan miofilamentos, elementos contráctiles que junto con las membranas elásticas y las fibras colágenas son responsables del tono de la pared arterial. Los miofilamentos están

unidos a la membrana por zonas electrón-densas. Estas también existen en forma irregular entre los filamentos, serían los equivalentes de las bandas Z de la fibra muscular estriada, y son las características esenciales para identificar células musculares lisas en el proceso de transformación patológica. Entre las células musculares lisas el espacio intersticial está formado por mucopolisacáridos, fibras colágenas y elásticas. Las células musculares lisas, mucopolisacáridos y fibras colágenas y elásticas forman láminas circunferenciales, llamadas "unidades laminares", que son el resultado de los ciclos proliferativos y secretorios de las fibras musculares lisas.¹³⁷

Las fibras elásticas forman un enrejado tridimensional que es mantenido en una tensión específica por las células musculares lisas interpuestas.

Esta tensión mantiene abiertas las rutas de drenaje natural para sustancias que atraviesan la pared vascular por perfusión desde la sangre. Si estas bobinas se destruyen, como en el latirismo experimental, el flujo de perfusión se bloquea y las sustancias se depositan en el intersticio. En definitiva podemos decir que las células musculares lisas constituyen el elemento noble de la pared, ya que pueden contraerse, relajarse, hipertrofiarse, proliferar, emigrar y elaborar mucopolisacáridos, colágeno y elastina.¹³⁷

3. *Adventicia*: formada por fibras colágenas y elásticas, no se halla bien desarrollada.

En la parte interna de la pared arterial normal no hay vasos capilares. La media está sólo parcialmente vascularizada a partir de los vasa-vasorum adventiciales. El factor que parece determinar que exista tanto espacio avascular entre el endotelio y los vasa-vasorum sería el gradiente de presión que existe a través de la pared arterial, que impediría la penetración de vasos más allá de una profundidad crítica.

La nutrición de esa parte depende de la sangre de la luz arterial y de los vasa-vasorum, con balance algo precario entre las dos fuentes.⁴⁴

La difusión desde la luz parece ser adecuada para compensar la falta de capilares intimaes y de la parte interna de la media de las arterias normales. Pero cuando la pared se hace más gruesa, por la edad o por enfermedades, es pro-

bable que haya una zona intermedia con nutrición disminuida, a no ser que se produzcan los cambios adaptativos en la distribución de los vasa-vasorum.

Las propiedades de permeabilidad del endotelio arterial parecen semejantes a las del endotelio capilar porque permiten un filtrado o salida lenta de moléculas grandes. Observaciones efectuadas con el microscopio electrónico sobre la distribución de "partículas marcadas" en la pared arterial confirman también que moléculas con dimensiones de las proteínas del plasma pueden penetrar en el espacio subendotelial desde la luz.¹³⁷

El mecanismo de drenaje linfático de la pared arterial es poco conocido, pero parece que las moléculas proteicas, que en otros tejidos son rápidamente devueltas a la sangre por la linfa, deben ser capaces de difundir a través de la sustancia fundamental de la ancha zona avascular y a través de algunas láminas de tejido elástico, hasta llegar a alcanzar los linfáticos y así ser eliminados de la pared.

ARTERIAS CORONARIAS EN EL FETO Y EN EL NIÑO

En el momento del nacimiento las arterias coronarias no han alcanzado su máximo desarrollo. Se ha comprobado que la íntima y el tejido elástico crecen progresivamente desde el nacimiento hasta la vejez.^{2, 33, 56, 88, 101, 106, 107, 110, 141, 164, 175}

En los fetos, la íntima arterial es rudimentaria y está formada por una delgada capa de células endoteliales y escasa cantidad de tejido de sostén. La membrana elástica interna es una delgada banda continua de material homogéneo que separa la íntima de la media. La capa media consiste en células musculares lisas con escasas fibras elásticas. La adventicia está formada por tejido colágeno y escasas fibras elásticas y no se halla bien definida (Fig. 2).

A los pocos días del nacimiento se ven los primeros cambios, representados por desdoblamiento y fragmentación de la membrana elástica interna, proliferación fibroblástica y en algunos casos depósitos subendoteliales de mucopolisacáridos que producen el engrosamiento de la íntima.

Durante el primer mes de vida se acentúa la

duplicación de la membrana elástica interna y va sufriendo un desdoblamiento longitudinal progresivo. Se forman así hendiduras entre las cuales comienzan a aparecer células semejantes a las fibras musculares lisas, que se orientan generalmente en forma paralela al eje longitudinal de la arteria. El resultado final de la formación de estas hendiduras y de la proliferación de las células de tipo muscular es la formación de una nueva capa llamada capa musculoelástica, ubicada entre la íntima y la media. Esta capa es al principio focal, pero hacia los seis meses puede hallarse bien constituida y ser una capa circunferencial completa, mientras que en otros casos, a esa misma edad, sólo se presenta en forma localizada (Fig. 3).

Para Bork,²¹ recién a los quince años estaría perfectamente desarrollada.

Aproximadamente a los seis meses comienza a producirse un engrosamiento difuso de la íntima que afecta toda la pared arterial, tanto en las partes que tienen ya formada la capa musculoelástica como en aquellas que no la presentan. Esto se ve muy bien en los cortes transversales, donde se observan protrusiones focales de la luz, que corresponden a la capa recién formada y la íntima engrosada y fibrosada por encima.

La parte de la capa media relacionada con la capa musculoelástica también puede aparecer engrosada (Fig. 4).

Entre la media y la adventicia se desarrolla luego una capa elástica, llamada membrana elástica externa, lo cual nunca ocurre antes de los seis meses.

Al final del primer año hay notables cambios de la íntima y de la media que determinan engrosamientos difusos o asimétricos de la pared.

Respecto de esto último, en 12 recién nacidos de cada sexo, Dock²⁹ comprobó que, en promedio, el grosor de la íntima en los varones constituía el 26% del grosor de todo el vaso, mientras que en las mujeres era del 8%. Estos hallazgos fueron luego confirmados por Fangman y Hellwig,⁴⁰ y éstos consideraron que las modificaciones de la íntima no eran heredadas, sino más bien patológicas, representando uno de los períodos de la aterosclerosis.

Displasia fibromuscular diseminada

Becú¹² describió un cuadro caracterizado por una manifiesta anomalía estructural del músculo liso de la media de las arterias, tanto sistémicas como pulmonares, al que llamó "displasia fibromuscular diseminada en la infancia". La malformación del músculo liso se produciría en las etapas finales del desarrollo fetal, habida cuenta que no se encuentran alteraciones en la geometría y distribución de los lechos vasculares principales. La noxa teratogénica produce necrosis del músculo liso de las medias arteriales en forma segmentaria e irregular. La reparación del daño necrótico se hace por remoción simple, reemplazo cicatrizal o proliferación de nuevo músculo liso. En este último caso la media muestra masas irregulares de músculo liso, dispuestas en remolinos, con haces y fibras que se entrecruzan desordenadamente. El síndrome clínico cursa con hipertensión sistémica o pulmonar, o ambas, y su signología depende del territorio más comprometido (aorta ascendente, renales, mesentéricas, coronarias, pulmonar, arterias del sistema nervioso central y de miembros inferiores, en ese orden). Todas las formas histopatológicas de la arterio y arterioloesclerosis se pueden superponer a la embriopatía de base,¹² dependiendo de la diferente evolución de estos pacientes. En efecto, algunos fallecen en la primera infancia; otros, con arteriopatía menos grave, comienzan con sus síntomas (hipertensión sistémica fija) en la edad peripuberal. En esta etapa puede haber infiltración secundaria de lípidos en las lesiones, formando parte de una ateroesclerosis adquirida, superpuesta a la embriopatía de base. Finalmente, pueden existir formas frustras que se manifiesten recién en el adulto joven. La displasia fibromuscular diseminada puede estar asociada a malformación de otras vísceras.^{8, 10, 11, 13, 145, 146}

Es bueno resaltar el hecho de que una de las vías de la historia natural de estos niños es una aterosclerosis precoz con o sin hipertensión.

Cambios histológicos en las enfermedades congénitas

En niños con enfermedades congénitas, donde ha habido aumento de presión en las arterias coronarias (coartación de la aorta, por ejemplo),

se han observado cambios de la íntima y engrosamientos de la media¹⁰⁸ en un todo semejantes a la displasia fibromuscular diseminada.

Becú y Corsini⁹ demostraron alteraciones de la pared con disminución de la luz de las arterias coronarias en el 15% de estenosis pulmonares y aórticas aisladas.

Milei, Corsini y Fortunato⁹⁴ hallaron lesiones similares con engrosamiento intimal y ruptura de la limitante elástica interna en el 37% de los corazones con tetralogía de Fallot (Fig. 5) y lesiones mínimas en el 60% de los casos.

ATEROSCLEROSIS CORONARIA

La aterosclerosis es un proceso catabiótico-bioplástico que afecta la íntima, adoptando la forma de engrosamientos fibrosos focales o placas de material fibroso y graso que frecuentemente hacen protrusión en la luz del vaso, estrechándola en distinto grado, y que cuando están complicadas con trombosis o hemorragias pueden determinar un gran deterioro de la circulación (Figs. 6, 7 y 8).

Según la Organización Mundial de la Salud,¹⁷⁷ las lesiones macroscópicas de la aterosclerosis podrían clasificarse de la siguiente forma: 1) estría grasa, 2) placa fibrosa y 3) lesión complicada. Todas estas formas representarían distintos estadios de un proceso único, pero hay dudas sobre si la estría grasa es precursora de las lesiones fibrosas.

Según Neufeld,¹⁰⁵ en la historia natural de la enfermedad arterial coronaria hay tres períodos: 1) incubación: comienza en la vida fetal, continúa en la primera infancia y es cuando se visualizan las primeras alteraciones;^{83, 101, 105, 107, 141} 2) latente: cuando las alteraciones más significativas de las arterias coronarias se pueden ver en las necropsias de individuos que no presentaban síntomas clínicos;^{35, 45, 99, 127} 3) sintomática.

Sin embargo, varias escuelas europeas siguen la clasificación de Salvioli,¹³⁷ que propone cuatro estadios de la ateroesclerosis: el 0, en el cual se ubican niños de hasta 10 años de edad; el 1, que incluye sujetos entre 10 y 20 años, cuyas arterias ya muestran estrías grasas con células espumosas (*foam cells*); el 2, que agrupa a aquellos cuyas edades oscilan entre los 20 y 30 años, y que presentan placas fibrosas desde

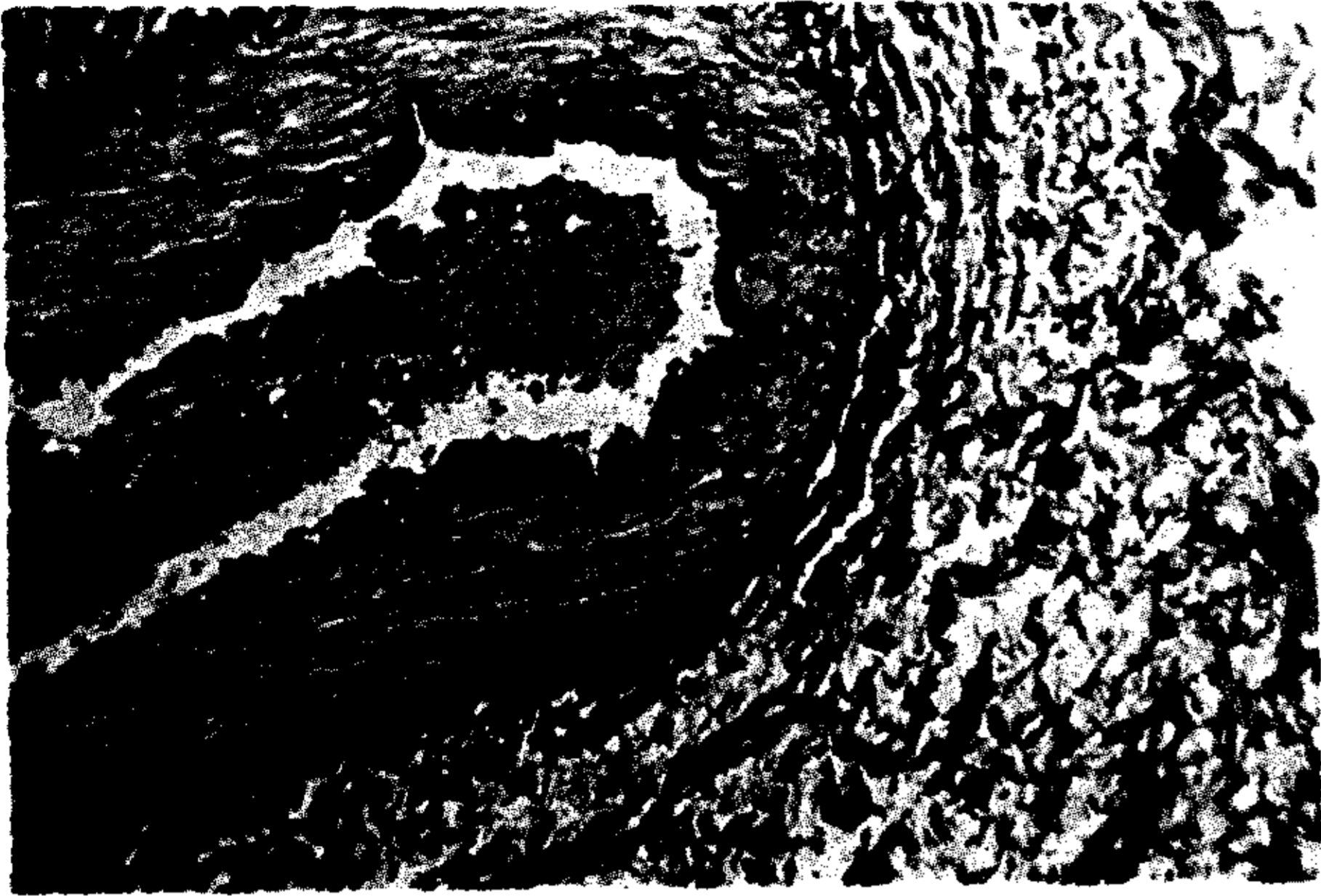


Fig. 1

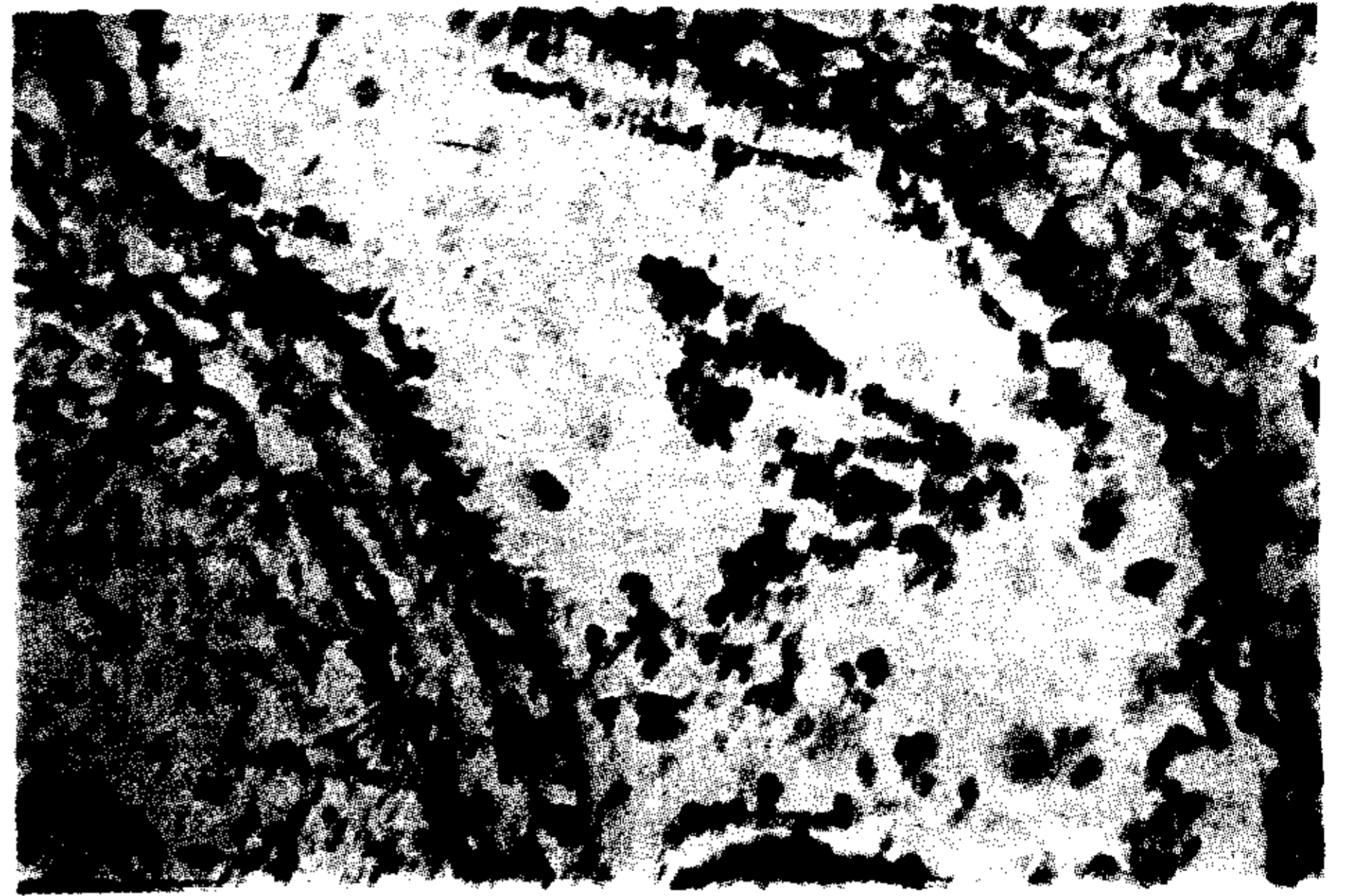


Fig. 2



Fig. 3

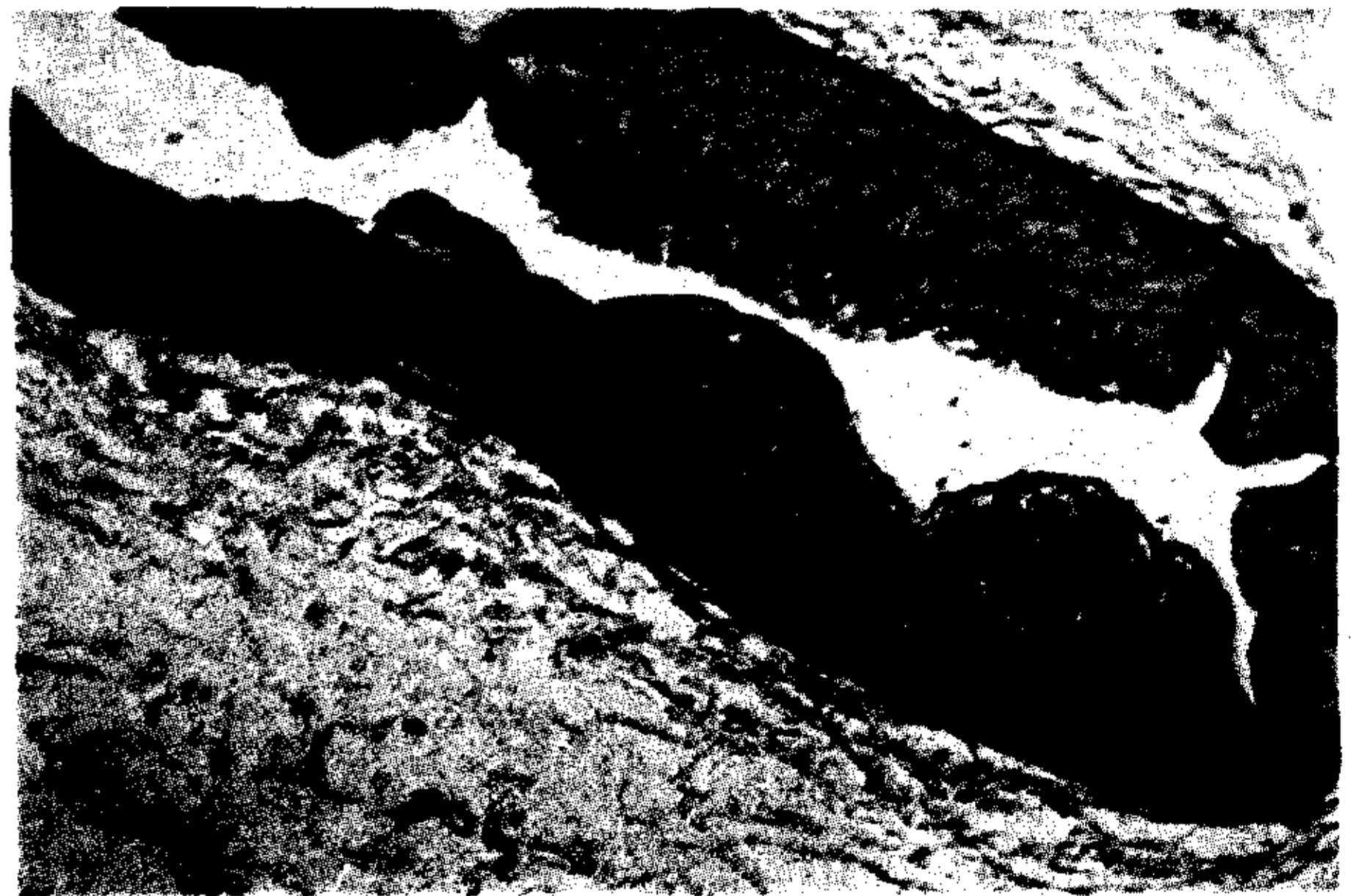


Fig. 4

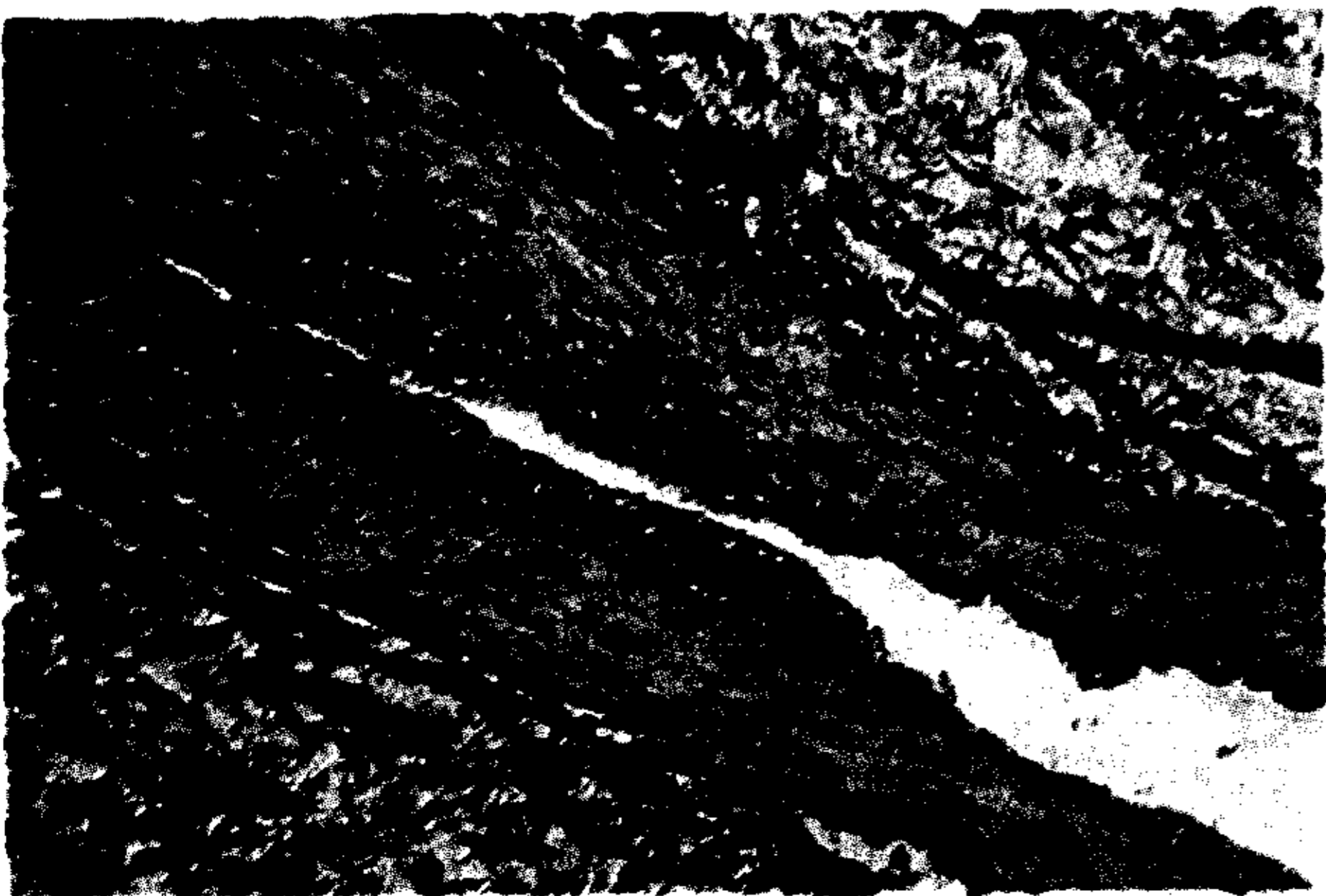


Fig. 5



Fig. 6

el punto de vista anatomopatológico y, finalmente, el cuarto, que incluye a los mayores de 30 años, cuyas placas ya están calcificadas o complicadas (trombosis, ulceración, etc.).

Transición de lo normal a lo patológico

En los primeros meses de la vida las arterias coronarias presentan las modificaciones morfológicas descritas anteriormente, de las cuales no se sabe aún con exactitud si corresponden a cambios normales en esa etapa del desarrollo, o si son verdaderos cambios patológicos (Figs. 4 y 5) y precursores de la aterosclerosis^{41, 138} (Figs. 3 y 4).

Estas alteraciones podrían ser determinadas por factores exógenos o endógenos, aunque se acepta como más importantes a las causas mecánicas o metabólicas que afectan en forma localizada a la pared arterial.

Ya en 1929 Wolkoff¹⁷³ decía que la principal alteración producida por la edad en las arterias coronarias era el engrosamiento progresivo de la íntima, lo que estaría relacionado con factores mecánicos especiales, tales como presión y tensión, a las cuales están sujetas.

Además, es de suma importancia tener en cuenta las diferencias existentes entre el proceso aterosclerótico y el de envejecimiento, ya que en el primero se produce un aumento del metabolismo tisular, con aceleración de la síntesis por vía del ciclo de las pentosas, mientras que el segundo se traduce por un enlentecimiento del metabolismo de la pared.¹³⁷

Actualmente son muchos los autores que sostienen que las primeras alteraciones demostrables, como por ejemplo el desdoblamiento de la membrana elástica interna y la proliferación celular, serían respuestas a tensiones hemodinámicas del estado postnatal precoz.^{27, 103, 162}

En cuanto a este último concepto, diversos estudios sugieren que las fuerzas mecánicas a las cuales las arterias están expuestas pueden determinar la ubicación de las lesiones ateroscleróticas en sus paredes.⁴²

La secuencia de estos cambios histológicos en el desarrollo de las arterias coronarias desde el feto hasta los 12 meses, ha sido esquematizado por Neufeld¹⁰⁵ de la siguiente manera:

FASE REACTIVA < Cambios Degenerativa
Cambios Proliferativa

Necrosis de fibras musculares lisas.
Desarrollo membr. elást. interna.
Proliferación fibro-tica
Acumulación mucopolisacáridos.

FASE ADAPTATIVA — Desarrollo de la capa musculoelástica.

FASE DE MADURACION < Fibrosis colágena
Membrana elástica externa
Desarrollo de los vasa-vasorum

TEORIAS DE LA ATEROGENESIS

1. Relación con tensión hemodinámica (teoría mecánica)

En las primeras horas después del nacimiento la presión hidrostática en la aorta aumenta¹³⁶ y en consecuencia aumenta también la presión hidrostática en las arterias coronarias.²⁰

Según la Ley de Laplace, dos fuerzas determinan el equilibrio de la pared de los vasos sanguíneos, las cuales se esquematizan en la siguiente ecuación: T (tensión) = P (presión) x R (radio) y, en consecuencia, la tensión es mucho mayor en los vasos grandes que en los pequeños. En las arterias, debido a su constitución, las fuerzas de tensión se distribuyen uniformemente por toda la pared y están equilibradas por adaptaciones estructurales.

El hecho de que la capa musculoelástica esté formada por células musculares lisas rodeadas por una malla de fibras elásticas longitudinales y circulares, le confiere a la pared la ventaja de resistir altas presiones y adaptarse a los cambios hemodinámicos, sin sufrir deformaciones. Esto es de gran importancia para preservar el equilibrio de la pared en la llamada fase adaptativa.

En estadios más avanzados las fibras colágenas reemplazan a los fibroblastos y hay cambios hiperplásticos en las fibras elásticas. Estos cambios son interpretados como madurativos y en consecuencia esta etapa se llama fase de maduración.

Los cambios histológicos incluidos en esta fase, cuando aparecen tempranamente y son pronunciados, deben ser considerados como

anormales. Por ejemplo, el engrosamiento que produce el tipo fibroso de la aterosclerosis. El aumento de la cantidad de tejido colágeno y las alteraciones degenerativas del tejido elástico determinadas por la edad, producen cambios en la resistencia de las arterias a las distintas fuerzas, que se manifiestan como un debilitamiento de la resistencia inicial a la tensión y una disminución considerable en el grado de extensibilidad.

El desarrollo de la capa musculoelástica corre parejo con el desarrollo de la íntima en los troncos coronarios epicárdicos.^{22, 38, 52} Esta última porción de la arteria coronaria está expuesta a la presión de la aorta durante la sístole, aun cuando el flujo coronario es mínimo, en vista de la contracción simultánea del miocardio.

En estos segmentos donde la capa musculoelástica está bien desarrollada, hay deficiente desarrollo de la capa media, lo que se ha demostrado contando las hileras de células musculares.

En cuanto al desarrollo de la capa musculoelástica, y en contra de la opinión de algunos autores, la microscopía electrónica ha demostrado que la inmensa mayoría de las células encontradas en el espacio subendotelial tienen las mismas características que las células musculares lisas en cuanto a su membrana basal continua, desmosomas, miofilamentos y vesículas pinocitóticas. Además, las ramificaciones de las células musculares lisas y ellas mismas pueden ser vistas en las fenestraciones de la membrana elástica interna, es decir que, en condiciones patológicas, como por ejemplo en la hipertensión experimental, las células musculares lisas son capaces de migrar al espacio subendotelial, donde sintetizan la sustancia del tejido intersticial.^{24, 53, 65, 69}

Es sabido que, por lo menos desde el punto de vista experimental, la hipertensión puede predisponer a la formación de ateromas mediante lesión endotelial y apertura de las uniones intercelulares,²⁴ aumento de la actividad transportadora,⁷² fagocitosis y motilidad endotelial,⁴⁷ entrada de macrófagos²⁸ o disminución de la fibrinólisis.⁷⁶

Un estudio reciente de Hadjiisky⁶⁵ comprobó las siguientes modificaciones de la íntima en animales de experimentación hipertensos: hiperreactividad de las células endoteliales, unio-

nes intercelulares simples (terminotermiales), disminución del grosor de la zona periférica de la célula endotelial, aparición de células mononucleares subendoteliales, incremento de la cantidad de tejido conectivo subendotelial, ensanchamiento de las fenestras de la lámina elástica interna y migración de las células musculares lisas hacia la íntima. De acuerdo con los autores, todas estas alteraciones son potencialmente aterogénicas, ya que disminuyen la función de barrera protectora, estimulando la proliferación de células musculares lisas.

La capacidad de éstas para sintetizar las sustancias del tejido intersticial y para contraerse, son las razones por las que se las llama "células mesenquimáticas multifuncionales"^{65, 69} (células miointimales).

Al respecto, Hadjiisky y colaboradores demostraron que la migración y proliferación de las células musculares lisas son las responsables de la activación de las células endoteliales, como factor patogénico de la aterosclerosis.⁶⁵

Se han usado complejos inmunohistoquímicos, como la antimiosina marcada, para demostrar la presencia de estas células musculares lisas en el interior de las placas ateromatosas.⁸²

La Ley de Laplace no toma en cuenta el espesor de la pared del vaso, por lo que debe ser corregida y reemplazada por la siguiente ecuación:

$T = P \times r/s$ donde T es tensión

P presión transmural (o sea presión en el interior del vaso menos presión en el exterior del vaso).

r radio

S espesor de la pared

Considerando que las arterias coronarias son al nacer cilindros de paredes delgadas con una relación r/s menor de 5, la corrección hecha debe ser tenida en cuenta.¹⁰⁵

No hay en realidad un momento en el cual pueda decirse que la arteria haya dejado de continuar su desarrollo y que haya comenzado a sufrir alteraciones. La línea divisoria entre lo normal y lo patológico no es susceptible de definición exacta.

Todo lo expresado hasta ahora pone en rele-

vancia la importancia de los factores hemodinámicos en la producción de la aterosclerosis coronaria.⁶⁴ Sin embargo éstos representan un tipo menos intenso de noxa que los estudiados experimentalmente, pero hay que recordar que ellos actúan a lo largo de la vida.¹²⁹ En algunos casos sus efectos están exagerados, como por ejemplo el efecto nocivo de las fuerzas pulsátiles cuando en la íntima se desarrolla una placa relativamente rígida.³⁰

En estudios realizados en arterias coronarias de soldados norteamericanos muertos en la guerra de Corea,³⁴ las lesiones se observaron a nivel o inmediatamente más allá de la bifurcación de las arterias, lo que hace pensar que las fuerzas hemodinámicas originadas a nivel de la bifurcación (arremolinamientos del flujo sanguíneo durante el reflujo diastólico en las arterias coronarias dilatadas) son un factor en el mecanismo de la formación de la placa.

Uno de los últimos estudios de Fox⁴² demuestra que los gradientes de velocidad y tensión de la sangre son significativamente mayores en la zona de una rama arterial que divide el flujo. Además, confirma la opinión general de que la aterosclerosis tiene lugares de predilección en el lecho arterial coronario, específicamente la zona proximal de las arterias, y entre ellas, la arteria descendente anterior.

El hecho de que la aterosclerosis sea más intensa en arterias coronarias que en las arterias renales, favorece el concepto de que los factores hemodinámicos se relacionan con un compromiso selectivo de las arterias coronarias, ya que éstas surgen de una zona de la aorta en general no muy afectada por la aterosclerosis, mientras que las renales se originan en una región aórtica frecuentemente muy comprometida con la enfermedad.⁵⁷

Los últimos trabajos de Gertz⁵⁸ han demostrado que si la fragmentación de las lesiones estenóticas es suficientemente alta, se lesiona el endotelio. Por lo tanto, cuando las lesiones ateroscleróticas progresan y se vuelven más estenóticas, aumenta el riesgo de lesión hemodinámica para el endotelio. La misma tiene por lo menos dos efectos: primero, las plaquetas que se acumulan en los lugares de pérdida de células endoteliales pueden formar tromboexano A₂,

y éste producir espasmo vascular; segundo, las plaquetas que interactúan con la pared vascular liberan el contenido de sus gránulos, incluyendo un factor mitógeno para las células musculares lisas. El resultado final sería una mayor proliferación de células musculares lisas y mayor disminución del calibre arterial.⁸⁰

2. Teoría vascular psicógena

Los territorios efectores de los estímulos psíquicos estimulan la acción tónica (hipertónica) y distónica (dilatación) alternada de los vasos sanguíneos, y por ello producen la sobrecarga funcional, que pone en ejecución los mecanismos morfológicos conocidos (M. Rapaport, comunicación personal).

3. Infiltración de la íntima desde la luz arterial: teoría de la filtración

Virchow creía que los constituyentes de la lesión aterosclerótica procedían de la sangre y pasaban a la íntima a través del endotelio.⁵⁹

Las sustancias que penetran en la pared arterial desde la luz pueden quedar retenidas en el espacio subendotelial cuando no difunden fácilmente a través del resto de la pared para ser eliminadas por los linfáticos.¹¹²

El primer depósito de colesterol se ubica en la íntima, en forma de cristales líquidos muy susceptibles a las variaciones de temperatura. Se transforman en glóbulos líquidos por sobre los 40°C de temperatura y reaparecen parcialmente bajo la acción del frío.¹¹³

Las lesiones ateroscleróticas precoces de los seres humanos se caracterizan por la aparición de "gotas" de lípidos intracelulares.⁷⁸ Los estudios preliminares de Kaul⁷⁸ demostraron que la diferencia de constitución lipídica entre los tejidos normal y aterosclerótico se debía básicamente a la presencia de estas gotas, ricas en ésteres de colesterol. Informes posteriores confirmaron⁷⁹ que esas "gotas" estaban formadas por micelas globulares integradas por un complejo fosfolípido-colesterol y un éster de colesterol. Los autores sugieren que esta particular conformación química de las "gotas" de lípidos sería la responsable de la permanencia de las mismas en las lesiones ateroscleróticas.

Esta teoría de la filtración ha sido considera-

da en relación con el componente lipídico, pero también podría explicar la acumulación de fibrina en la íntima (derivada del fibrinógeno filtrado) y de otras proteínas plasmáticas.⁴⁴

Experimentalmente se ha demostrado aumento de la permeabilidad del endotelio para las macromoléculas circulantes en las áreas de engrosamiento intimal.¹⁶⁷

Se acepta en forma casi universal que el componente lipídico de las lesiones ateroscleróticas en humanos se forma a partir de la captación y degradación de las lipoproteínas plasmáticas.¹⁴⁴

La presencia de lipoproteínas plasmáticas en la túnica íntima de la pared arterial se confirma mediante la presencia de apoproteínas A, B y C, o en ultracentrifugados de la antedicha capa arterial. Además, Niehaus¹⁰⁹ comprobó la aparición de zonas de radioactividad en la pared arterial de seres humanos luego de inyectar lipoproteínas de baja densidad (LDL) marcadas con I¹²⁵, y demostró la relación existente entre el nivel plasmático de colesterol o de LDL y la tasa de transporte neto de LDL en la íntima de un grupo de sujetos. Otros autores⁷⁰ encontraron una correlación similar entre el nivel sérico de triglicéridos o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la cantidad de apoproteína B y C medida en la pared arterial. Esto sugiere que las VLDL, o alguno(s) de sus metabolitos, penetran en el endotelio de la íntima. Los mecanismos de transporte transendotelial de lipoproteínas no han sido determinados aún; unos postulan una teoría de receptores, otros el transporte mediante vesículas del sarcoplasma. También queda por clarificar aún el papel desempeñado por las VLDL en la túnica íntima de arterias normales y ateromatosas.

Los lípidos infiltrados se acumulan en la íntima con la edad y en cantidades superiores en las placas fibrosas y lesiones avanzadas. Antes de alcanzar la íntima, los lípidos sanguíneos deben atravesar el endotelio, de tal forma que el factor significativo es el representado por las propiedades físico-químicas de los complejos moleculares en el filtrado plasmático que pasa a la sustancia fundamental subendotelial.⁴⁴

En animales de experimentación, la acumulación de lípidos en la íntima se acompaña de pro-

liferación de células musculares lisas, aumento de fibras colágenas y elastina, cambios de mucopolisacáridos de la sustancia fundamental y aparición de células espumosas, lo que se interpreta como una respuesta "irritativa" a los componentes insolubles de las lipoproteínas (aunque podría ser una respuesta a otros elementos del proceso de filtración). En las lesiones ateroscleróticas del hombre son numerosas las células espumosas, pero su origen e importancia son todavía inciertos.⁴⁴

Muchas son semejantes a macrófagos llenos de lípidos y pueden derivar de células locales, a partir de histiocitos de la íntima normal, o a partir de células que emigran desde la sangre, como por ejemplo monocitos sanguíneos que emigran a la íntima desde la luz del vaso^{49, 50, 9, 150, 151, 152, 155} o en las lesiones avanzadas con vascularización intimal desde los vasa-vasorum.

Frecuentemente se ven lípidos intracelulares y donde las células musculares lisas que pueden hacerse muy vacuoladas como resultado de esta acumulación intracelular. Estas células se llaman "células espumosas miógenas", para diferenciarlas de los macrófagos que contienen lípidos.¹⁴⁴

Estudios experimentales realizados con microscopía electrónica sugieren que la lesión de la membrana elástica interna constituye una alteración inicialmente determinada por los lípidos.^{35, 115}

Björkevard y Bondjers¹⁶ demostraron que, luego de la eliminación del endotelio, aumenta la penetración de lipoproteínas en el subendotelio. En los sitios de lesión se acumularían glucoproteínas, a las que son muy afines las lipoproteínas de baja densidad, ricas en colesterol.¹⁴⁴ De esta manera, la mayor permeabilidad de la pared arterial llevaría a la acumulación focal de colesterol. La lesión vascular, en presencia de altas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, llevaría a mayor acumulación focal de lípidos. Además, es posible que las células musculares lisas en la íntima engrosada tengan un metabolismo lipídico alterado, lo cual contribuiría al aumento de lípidos intra y extracelulares. Estos mecanismos serían los responsables de la acumulación de lípidos en la íntima en ausencia de hipercolesterolemia.

Recientemente, Gown y Benditt⁶⁰ investiga-

ron isoenzimas de la enzima LDH en placas ateroscleróticas fibrosas de aortas de seres humanos, y hallaron una alteración significativa de la relación M_4/M_2H_2 LDH, que refleja un cambio fenotípico en la población de células musculares lisas que constituyen las placas. Este cambio es cualitativamente similar al descrito para las neoplasias. Podría interpretarse como un "marcador" de una alteración celular fija, que diferenciaría las células musculares lisas de la placa aterosclerótica del resto de las células musculares lisas del organismo.

El hecho de que todas las células musculares lisas de la placa aterosclerótica representan una de las dos variedades de isoenzimas indica que derivan del mismo clon celular. Esto sugiere que la aparición de la placa es precedida por una proliferación de células musculares lisas, lo cual vincularía de alguna manera la aterosclerosis con tumorigénesis.

Uno de los primeros efectos observados luego de la agresión al endotelio es el aumento de permeabilidad del mismo. A posteriori se acumulan plaquetas sobre la zona de subendotelio expuesto.⁶³ Cuando las plaquetas reaccionan con el subendotelio, liberan varios factores que alteran las células musculares lisas de la pared arterial, contribuyendo al engrosamiento de la íntima. Entre esos factores se encuentra una proteína que estimula la proliferación de células musculares lisas.¹³¹ Es un mitógeno de PM 28000, que estimula tanto la migración de células musculares lisas hacia la íntima como la proliferación de las mismas.¹³³

Stemerman¹⁴⁹ demostró que la agresión de la neoíntima lleva a la producción de trombos de plaquetas y fibrina. Se desconoce aún cuán importante es el mecanismo de coagulación en la producción de trombos en lesiones ateroscleróticas avanzadas, a pesar de haberse demostrado cantidades significativas de fibrina asociada con trombos en las placas ateroscleróticas.

Los trabajos de Gerrity⁵³ demostraron que los monocitos circulantes se adhieren al endotelio vascular, penetran en la íntima y se transforman en los macrófagos espumosos de las estrías grasas. Por lo tanto, los monocitos son los mayores precursores de las células espumosas. La presencia de células musculares lisas y macró-

fagos espumosos se conoce desde hace tiempo,¹⁴⁸ pero sólo desde los trabajos de O'Neal se ha determinado que los macrófagos son un factor mayor en la lesión. A partir de los estudios de Poole y Florey¹²² se demostró que los macrófagos provenían de los monocitos circulantes.

En 1980, Gerrity⁵⁴ demostró un sistema de "clearance de monocitos", en el cual cantidades significativas de monocitos invaden la íntima, se vuelven fagocitados y acumulan lípidos, produciéndose una estría grasa. Cuando están cargados de lípidos, las células espumosas vuelven a migrar hasta el torrente sanguíneo a través del endotelio arterial. La relación ingreso/egreso de monocitos disminuye al desarrollarse la lesión, hasta que se llega a una relación 1:1, cuando la lesión ya no progresa. Las placas fibroateroscleróticas tienen características diferentes, con participación de células musculares lisas. Es probable que el desarrollo de la lesión se deba a una falla en el sistema de clearance de los monocitos para extraer lípidos en cantidad adecuada.

4. La organización de los depósitos superficiales: teoría de la incrustación o trombogénica

En 1842, Rokitsansky sugería que el engrosamiento de las paredes de las arterias podía ser causado por un depósito excesivo de sustancias de la sangre que llamó fibrina. Esto fue negado algunos años más tarde por Virchow, que insistió en que las lesiones estaban cubiertas por endotelio y llegó a la conclusión de que los cambios patológicos empezaban dentro de la pared y no en la superficie.³⁵ Así la teoría de Rokitsansky fue olvidada por muchos años, hasta que se hicieron algunas observaciones sobre el carácter laminado de algunas lesiones ateroscleróticas y sobre la presencia de constituyentes sanguíneos en las mismas, compatibles con trombosis producidas durante su desarrollo.⁴⁴

Duguid, al revisar la teoría de Von Rokitsansky, escribió: "Cuando se forma un trombo mural en una arteria, es cubierto por el endotelio e incorporado en la pared vascular, de modo tal que, cuando se organiza, forma un engrosamiento fibroso de la íntima".³¹

El mismo autor publicó una serie de trabajos sobre los aspectos histológicos de las lesiones en

las arterias coronarias, donde hacía resaltar dos puntos:

1. Si el trombo mural se forma en la superficie de una arteria, es cubierto por nuevo endotelio y se convierte en una parte engrosada de la íntima de la pared arterial.

2. Cuando ha sido incorporado de esta forma, con el tiempo experimenta alteraciones degenerativas y organización que tienden a oscurecer su origen trombótico.

El cuadro de la aterosclerosis se completa al agregarse los depósitos de lípidos.

Esto mismo ha sido repetido por otros investigadores, que incluso han ampliado el concepto,¹⁰² y actualmente se acepta que muchas placas ateroscleróticas, y principalmente las que ocupan la luz significativamente, pueden ser interpretadas como el resultado final de una sucesión de trombos murales. El proceso se repetiría y determinaría una estrechez gradual y progresiva de la luz.¹⁶¹

Estudios posteriores han utilizado técnicas de inmunofluorescencia para demostrar la presencia de capas de fibrina o material plaquetario en la placa, que no hubieran sido observadas con técnicas histológicas habituales.^{26, 174, 175}

El estudio de Salimi y colaboradores¹³⁵ demostró, con la ayuda de fibrinógeno marcado con I¹³¹, la incorporación de fibrina en los trombos, actividad que persiste durante 72 horas, y plantea las modificaciones del tamaño del trombo inducidas por la fibrina como responsable parcial de la estenosis arterial.

Woolf¹⁷⁶ y Jorgensen⁷⁶ estudiaron la organización de trombos murales. Inicialmente un trombo arterial es rico en agregados plaquetarios. Con el tiempo, las plaquetas se separan entre sí, y el plasma que las rodea se coagula, manteniéndolas unidas por una masa de fibrina. A las 24 horas las plaquetas comienzan a degradarse y los leucocitos infiltran el trombo. A la semana el trombo es rico en células musculares lisas, que se transformarán a posteriori en un engrosamiento lipídico y fibrótico de la pared arterial.

Los resultados de los estudios experimentales han establecido que la trombosis no debería ser considerada únicamente como una complicación tardía en la aterosclerosis, sino que pue-

de desempeñar un papel importante en la progresión de por lo menos algunas de las lesiones. Pero esta teoría no descarta ninguno de los otros procesos antes comentados.

De acuerdo con Roberts,¹²⁶ el papel de la trombosis en la producción de placas ateroscleróticas se confirma mediante los siguientes hallazgos anatomopatológicos: a) presencia de fibrina y plaquetas en las placas ateroscleróticas; b) aparición de "células espumosas", calcio y colesterol en los trombos organizados; c) recanalización de los trombos, y d) la presencia de fibrosis como responsable de la obstrucción coronaria. El mismo autor propone que los lípidos serían más aterogénicos por alteración del mecanismo de coagulación que por infiltración de la pared arterial.

En ella también pueden implicarse los lípidos, ya que la hiperviscosidad sanguínea determinada por la ingestión de grasas en la dieta es uno de los factores que parece predisponente de la trombosis.¹⁵⁴

La presencia de componentes del trombo, como fibrina y plaquetas, en viejas placas ateroscleróticas (con células espumosas, agujas de colesterol, restos pultáceos y depósitos cálcicos), en trombos bien reconocidos, como se ve en aurícula izquierda de individuos con estenosis mitral grave, sugiere que las viejas placas ateroscleróticas derivan, por lo menos en parte, de trombos organizados¹²⁵ (Fig. 9).

5. Teoría inmunológica

En la actualidad está siendo exhaustivamente estudiada. Toda agresión arterial, aun cuando ella sea mínima, es susceptible de hacer aparecer anticuerpos antiarteria en la sangre, que al fijarse sobre estructuras de la pared por reacciones antígeno-anticuerpo pueden crear verdaderas lesiones autoinmunes.

Es poco probable que dicho proceso sea el origen de las placas, pero puede intervenir cuando la lesión inicial está ya constituida, como factor de mantenimiento y de agravación progresiva.

Estudios experimentales sugieren que la acción sinérgica de la lesión arterial inmunológica y de las dietas ricas en lípidos determinaría la aterosclerosis. La repetición del efecto de la

noxa inmunológica llevaría al depósito de lípidos en paredes arteriales.

Otros estudios indican que la lesión intimal temprana de origen inmunológico acumula en una etapa posterior lípidos en presencia de hipercolesterolemia.

6. Teoría genética

Hipercolesterolemia familiar: esta entidad es el ejemplo de una mutación genética única que produce tanto hipercolesterolemia como arteriosclerosis, y se caracteriza por la elevación selectiva de la LDL y tipo de herencia autosómico dominante, con la característica de que los escasos homocigotas (1:1.000.000) están mucho más comprometidos orgánicamente que los heterocigotas (1:500).⁴³

Los homocigotas presentan niveles elevados de LDL y colesterol desde el nacimiento, xantomatosis y arteriosclerosis coronaria rápidamente progresiva. Presentan angina de pecho, infarto de miocardio o muerte súbita entre los 5 y 30 años, y es raro que sobrevivan más allá de los 30 años. El proceso aterosclerótico compromete la aorta, la válvula aórtica y las arterias pulmonares, además de las coronarias. La microscopía óptica de las lesiones muestra placas ateroscleróticas típicas, y una significativa infiltración de la íntima por células espumosas xantomatosas y por colesterol.

El defecto primario reside en el gen para el receptor que mide la captación y degradación de LDL en el organismo. Goldstein⁵⁸ ha descrito tres alelos en el sitio receptor de la LDL: el más frecuente o Rb⁰, es afuncional; el segundo o Rb⁻, produce un receptor que tiene 1% a 10% de la actividad normal, y el tercero o Rb⁺, produce un receptor que se une normalmente a la célula, pero es incapaz de transportar la lipoproteína dentro de la célula.

Los altos niveles de LDL llevan a mayor infiltración de la pared arterial por lípidos. luego de una agresión endotelial. Además, el incremento de las LDL actuaría sobre las plaquetas, produciendo hiperagregabilidad de las mismas.¹³⁰ Estos dos factores serían los causantes de la arteriosclerosis precoz en las personas con hipercolesterolemia familiar.

CUADROS HISTOLOGICOS

1. *Lesión fibrosa*: la lesión aterosclerótica en forma de placa es frecuente que contenga lipoides, pero hay otras que son puramente fibrosas. Estas últimas afectan a la capa íntima de la arteria y determinan estrechamiento de la luz.

Según Velican¹⁵⁹ las "placas fibrosas", que macroscópicamente son lesiones gris brillantes y traslúcidas de la íntima, pueden ser subdivididas en siete subgrupos desde el punto de vista microscópico: 1) tipo fibromuscular, típico de la infancia, y que se caracteriza por la proliferación nodular de las células musculares lisas de la túnica íntima; 2) tipo mucoide, que predomina en la adolescencia, similar al tipo previo, pero con el agregado de grandes zonas edematosas; 3) tipo con abundancia de "células espumosas", característico de los adultos jóvenes; 4) tipo necrótico, o "ateroma precoz", en adultos mayores de 45 años; son placas tipos 1, 2 ó 3 con grandes zonas de edema y/o necrosis no cubierta por una capa fibrosa; 5) tipo fibronecrotico o ateroma maduro, en los adultos y ancianos; consiste en una placa necrótica cubierta por una gruesa capa fibrosa o fibrohialina; 6) tipo fibroso, que se presenta ya sea como un aglomerado de microtrombos avasculares organizado, o como un gran nódulo fibrótico que nació a partir de una túnica íntima muy engrosada, y 7) la placa complicada (Fig. 10).

Son de patogenia dudosa, pero hay tres mecanismos posibles que tratan de explicarla: a) la lesión puede ser la fase final del engrosamiento arterial focal que se ve en lactantes y niños; b) el plano de sección puede correr a través de la parte periférica de la lesión que contiene lípidos en su parte central; c) la ruptura previa del revestimiento deja escapar el contenido lipídico, quedando sólo tejido fibroso.^{93, 161}

2. *Focos "colípidos"*: en las lesiones fibrosas y en las asociadas con acúmulos de lípidos se pueden hallar zonas de colágeno que se tiñen levemente con colorantes comunes, pero que son positivos con colorantes para grasas.¹¹¹

Estos focos colípidos están desprovistos de células espumosas y de acúmulos de lípidos extracelulares.

3. *Acumulaciones de lípidos: "la parité"*: el



Fig. 7



Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10



Fig. 11

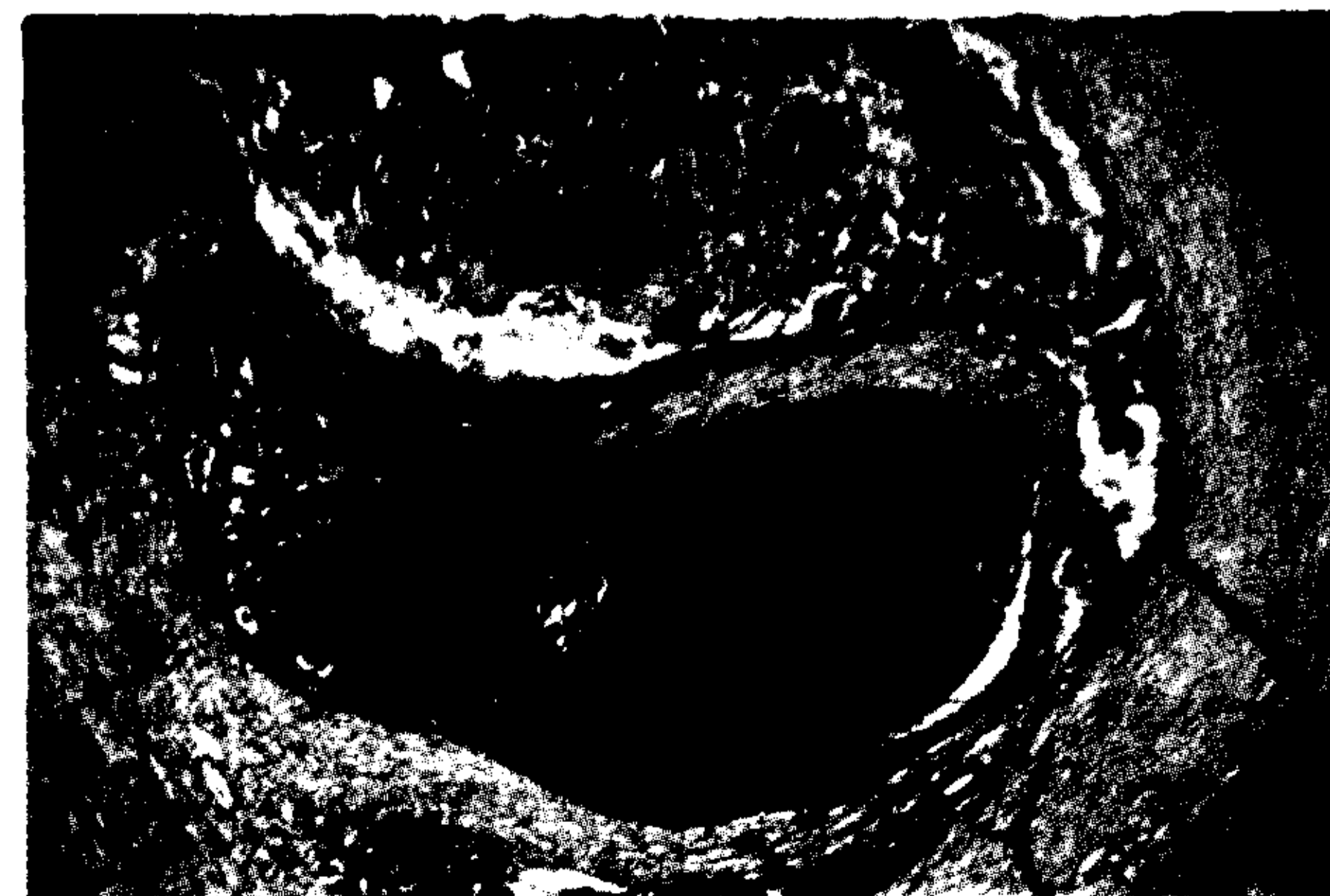


Fig. 12

tipo más común de ateroma representa una alteración muy compleja de la íntima, en la cual participan el colágeno, las células espumosas que contienen grasas y el acúmulo intersticial de grasas (con o sin formación de cristales).

Una característica del acúmulo es su asociación con una pared fibrosa en el lado de la luz (Fig. 11).^{1, 81}

El proceso de formación del muro de las acumulaciones lipídicas es tan frecuente que Osborn llama "parité" al acúmulo lipídico y su encajonamiento por tejido fibroso, procesos que comúnmente van asociados.³⁵

La cantidad de tejido fibroso puede ser mayor que las acumulaciones de lípidos y puede hialinizarse.

Se pueden hallar células espumosas aprisionadas en el tejido fibroso o estar asociadas con acúmulos extracelulares de lípidos.

Las acumulaciones de grasas aparecen más profundamente en la íntima, como una masa pultácea central de tejido necrótico y grasa libre que contiene cristales de colesterol.

El material graso está formado por colesterol y sus ésteres, algunos fosfolípidos y cantidades variables de glicéridos.

En la mayor parte de los ateromas muy obstructivos es más frecuente encontrar una serie de "parités" que una sola, lo que sugiere un carácter episódico en la formación del ateroma obstructivo.

Esta se realizaría por migración de células espumosas desde los ángulos de la luz del ateroma hacia la sustancia de la lesión.

La membrana elástica interna suele fragmentarse y cuando las lesiones son avanzadas hay frecuentes adelgazamientos y fibrosis de la media.

El engrosamiento de la túnica íntima puede llevar a necrosis en las arterias coronarias, especialmente en niños y adolescentes.^{134, 160} De acuerdo con Velican,¹⁵⁸ estas áreas necróticas son acontecimientos precoces en la aterogénesis, y podrían representar el comienzo del desarrollo de una lesión similar a un ateroma. Estos resultados concuerdan con las teorías de Rossle,¹³⁴ según las cuales las lesiones ateroscleróticas eran el resultado de la penetración anormal de algún componente plasmático en el

tejido conectivo de la túnica íntima, donde dañarían las células, y al acumularse llevaría a la producción de un exudado característico, que terminaría induciendo necrosis por edema (*quellungsnekrose*).

La tasa de síntesis del colesterol parece estar relacionada con la concentración del colágeno de los tejidos. La activa avidéz del colágeno por el colesterol parece ser máxima en el tejido conjuntivo joven y se puede así vincular la alta concentración de colágeno en la íntima de los jóvenes con la alta incidencia de la aterosclerosis en la población adulta.

Es conocido el aumento del contenido de colágeno que presentan las paredes arteriales ateroscleróticas,¹³⁴ y a partir de este hallazgo surgió la hipótesis de que, durante este proceso patológico, pueden producirse modificaciones en la distribución del tipo de colágeno. A pesar de que no hay aún hallazgos unánimes sobre el tejido aórtico de sujetos normales, parece que, en los ateroscleróticos, se modifica la distribución del colágeno tipos I y III, principalmente el tipo III, como "factor reparador".⁹² Sin embargo, no se ha podido determinar aún la importancia de estos hallazgos en la patogenia de la aterosclerosis.³

COMPLICACIONES DE LAS PLACAS

1. *Calcificación*: se ha prestado mucha atención a las calcificaciones de las placas, pero su importancia dentro de la aterosclerosis no es grande^{83, 98} y sólo parece indicar que la parte afectada de la lesión es vieja (Figs. 12 y 13).

Este proceso se produce en acumulaciones de lípidos extracelulares o en el colágeno.

Se pueden ver focos de calcificación de ateromas que producen una grave estenosis, así como otros que determinan estenosis mínimas de la luz. Cuando en un ateroma que produce una estenosis importante hay una calcificación, ella se ubica generalmente en la parte periférica de la lesión, o al nivel de la unión de la íntima con la media.

También pueden extenderse hasta las placas hialinizadas, aunque las "parités" próximas a la luz pueden no presentar tales procesos.

Estos fenómenos también apoyan el concepto de la progresión de la aterosclerosis a

través de la formación episódica de "parités".

El cuadro de calcificación sin estrechez importante de la luz es clásico que se observe en personas de edad avanzada, lo que puede interpretarse como que la aterosclerosis se había iniciado muchos años antes de la observación, pero el proceso no mostraba un carácter progresivo.

2. *Hemorragias*: en las placas ateroscleróticas puede observarse la neoformación de vasos capilares,⁸⁶ que algunos autores consideran derivados de células endoteliales de la íntima arterial, y otros^{85,116,163,173} de los vasa-vasorum de la media y la adventicia¹¹⁹ (Figs. 12 y 13).

Las hemorragias intramurales son fenómenos corrientes en la evolución de una placa de aterosclerosis. Según algunos autores, pueden ser lo bastante extensas como para causar la expansión de la placa, por acumulación de residuos en la íntima, sin ruptura de su revestimiento, y así determinar una oclusión coronaria,^{51,116,165} mecanismo muy difícil de aceptar, dado que la presión intracoronaria es siempre mayor que la presión en el interior de los vasos intramurales. Si se rompe el revestimiento puede producirse la trombosis.⁵¹

Las causas que pueden determinar hemorragias de las placas ateroscleróticas son:

1. Aumento de la presión en capilares: en lesiones avanzadas hay capilares en las partes superficiales de las placas, algunos de ellos en contacto directo con la luz coronaria, por lo cual estarían directamente expuestos a bruscos cambios de la presión sanguínea coronaria, que los hace particularmente predispuestos a la ruptura, lo que determina hemorragia de la íntima.¹¹⁶

La alta presión sanguínea en la luz coronaria es un factor en la producción de la hemorragia interna de la pared del vaso y hay evidencias de que dichas hemorragias son más frecuentes en hipertensos que en normotensos.¹¹⁷

En estos casos los capilares serían formados a partir de células endoteliales de la íntima de arterias coronarias ateroscleróticas¹¹⁶ y no se formarían a partir de los vasa-vasorum.

2. Gran fragilidad de los capilares: los capilares que aparecen corrientemente en los ateromas se desgarran fácilmente.^{116,117,123}

3. Falta de sostén por parte del tejido conjuntivo degenerado vecino a la lesión: para algunos autores lo más frecuente es que los vasos crezcan en la base de la placa a partir de los vasa-vasorum.^{33,86,173} El ateroma podría "ablandar" los tejidos que circundan o apoyan la pared capilar.¹¹⁶

Las lesiones serían provocadas por los movimientos funcionales de las arterias. Esto determinaría las hemorragias.

4. Fragmentación primaria de la capa fibrosa de la "parité", más cercana a la luz, por lo cual la sangre penetra desde la luz hacia la parte adiposa de la "parité".^{23,87}

Wartman¹⁶⁵ comprobó hemorragias masivas que produjeron oclusión de la luz de las arterias coronarias ateroscleróticas, en el 15% de 41 casos. Un 34% de los casos tenía hemorragia intramural y trombos asociados. Como la zona de la íntima donde se había producido una hemorragia estaba siempre ricamente vascularizada, pensó que la ruptura de los capilares a ese nivel era la causa de la hemorragia y que la ruptura del endotelio secundariamente produjera una trombosis.

También describió seis o siete casos donde el hematoma de la íntima estaba cubierto por un endotelio intacto y donde no se hallaron trombos en la luz.

El mismo autor¹⁶⁶ calcula que aproximadamente en el 60% de los casos de oclusión coronaria la hemorragia de la íntima es el factor precipitante. En el 10% de los casos la oclusión sería determinada por un hematoma expansivo y que el 20% de las hemorragias no serían lo suficientemente grandes como para determinar la oclusión total de la luz, pero aún pueden estar asociadas a trombosis. En más del 30% de los casos la oclusión es determinada por ruptura del hematoma a través de la íntima, con la formación de un trombo.

French y Dock⁴⁵ hallaron hemorragias en placas de arterias coronarias ateroscleróticas en sólo 5 de 80 soldados con esclerosis coronaria fatal.

Yater¹⁷⁸ halló hemorragias en placas ateroscleróticas del 12% de los individuos fallecidos súbitamente por afecciones de las arterias coronarias.

La ruptura del endotelio puede, al producirse la extravasación hemorrágica, provocar el desplazamiento de la sustancia lipídica hacia la luz del vaso, y si dicha sustancia es arrastrada corriente abajo, la "parité" puede quedar sin lípidos.

En algunos casos el hematoma puede organizarse dentro del ateroma, dejando un plexo vascular en la pared junto a la luz.

Puede suceder que, a medida que la hemorragia determina la desorganización de los tejidos, se liberen sustancias tromboplásticas que inicien la trombosis.¹¹⁹

Paterson¹¹⁷ comprobó focos hemorrágicos a nivel de la oclusión trombótica en 31 de 36 casos consecutivos.

Para Roberts¹²⁵ las hemorragias son comunes pero de escasa significación funcional. En 26 pacientes que presentaban hemorragias en las placas, sólo uno de ellos parecía tener compromiso por la sangre extravasada.

Las hemorragias ocurren frecuentemente en arterias relacionadas con áreas de necrosis. Se originarían en rupturas de la cápsula fibrosa que cubre la placa o en rupturas de un pequeño canal vascular de una placa.¹²⁵

De cualquier forma, se piensa que las hemorragias o el hematoma de la pared tendrían escasa significación funcional, pues su protrusión intraluminal estaría contrarrestada por la presión intraluminal.

Tal vez lo más importante de todo esto es la cuestión relativa a la consecuencia funcional de una hemorragia de la íntima, cuando la luz no es estrechada y cuando no se acompaña de trombosis.

Puede ser que los efectos irritativos de una hemorragia intramural desencadenen un reflejo cuyo punto final sea un espasmo en los vasos colaterales que soslayan en el segmento arterial que contiene el ateroma hemorrágico.^{37, 118}

Es posible que el espasmo arterial coronario sobre una lesión aterosclerótica subtotal produzca una necrosis miocárdica posterior y trombosis, como también es posible que el espasmo arterial coronario sea producido a partir del siguiente ciclo: la hemorragia de la íntima produciría aumento del K⁺ local, lo que llevaría al aumento de catecolaminas y/o de sustancias

vasoactivas plaquetarias, con producción de espasmo. Aún está en discusión la relación entre acúmulos plaquetarios y espasmo coronario. La liberación de sustancias vasoactivas como serotonina, PG₂ y tromboxano A₂ puede producir espasmo arterial coronario, y éste, a su vez, mayor agregación plaquetaria, formando así un círculo vicioso que desembocaría en la obstrucción de una arteria coronaria.¹⁴³

3. *Trombosis*: es una de las principales causas de oclusión de las arterias coronarias. Generalmente asientan en sitios de estrechamiento aterosclerótico de los vasos de variable grado^{59, 157} cuando dicho estrechamiento ha reducido la luz en más de un 25% de su calibre original (Fig. 8).

El estudio de las coronarias puede prestarse a falsas interpretaciones, ya que focos de hemorragias de las placas pueden simular una trombosis.

Según Wartman,¹⁶⁵ si bien en algunos casos se pueden identificar los trombos organizados, hay casos en los cuales histológicamente es difícil de distinguir entre un trombo organizado y la organización de un hematoma dentro de una placa aterosclerótica.

Los trombos en las arterias coronarias afectan característicamente sólo un corto segmento del vaso, generalmente menor de 5 mm.

Localización según el orden de frecuencia:⁷¹

1. Arteria coronaria descendente anterior.
2. Arteria coronaria derecha.
3. Arteria coronaria circunfleja izquierda.

Roberts¹²⁵ halló trombos en las arterias coronarias en el 54% de los casos de infartos transmurales, en el 8% de las muertes súbitas y en el 0% de los infartos subendocárdicos.

El número de pacientes que presentaban trombosis era de 42, y en 37 casos de ellos la luz del vaso que contenía el trombo estaba estrechada en más del 75% por placas de aterosclerosis viejas, en el lugar o distalmente al trombo.

Observó también que los trombos coronarios no son frecuentes en los siguientes casos: individuos que mueren de colapso cardiovascular sin necrosis miocárdica; individuos con necrosis subendocárdica e individuos que mueren sin shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca con-

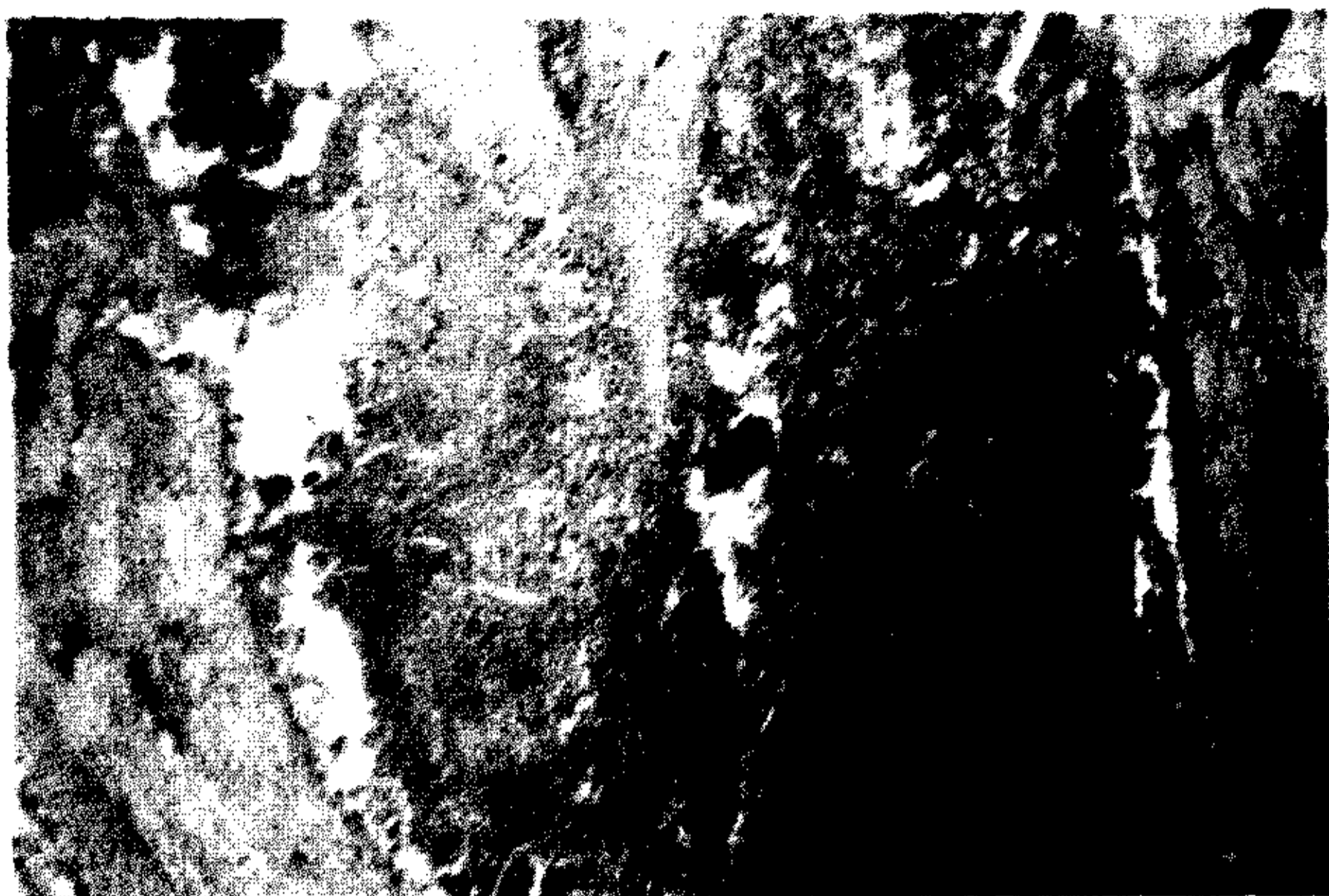


Fig. 13



Fig. 14

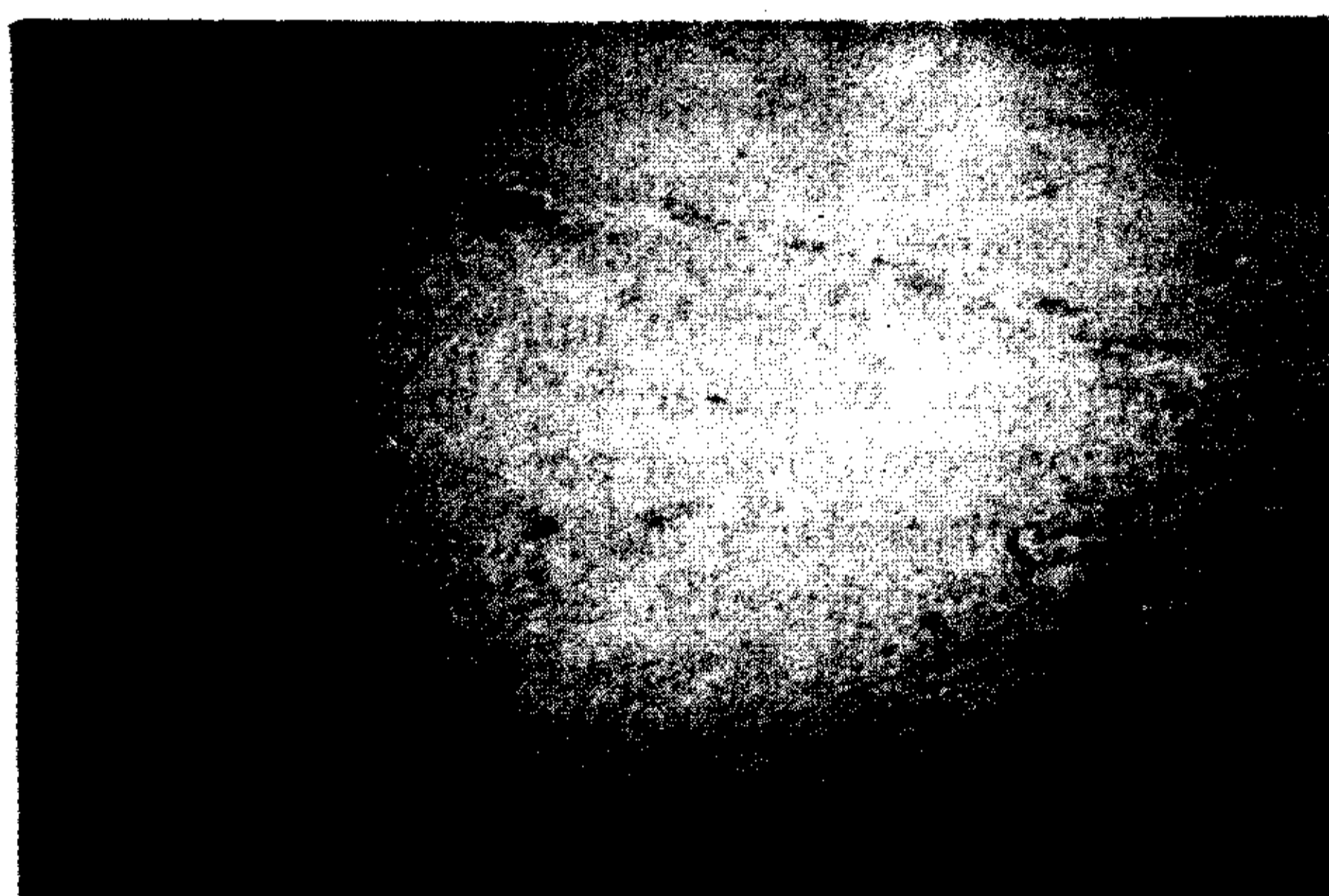


Fig. 15

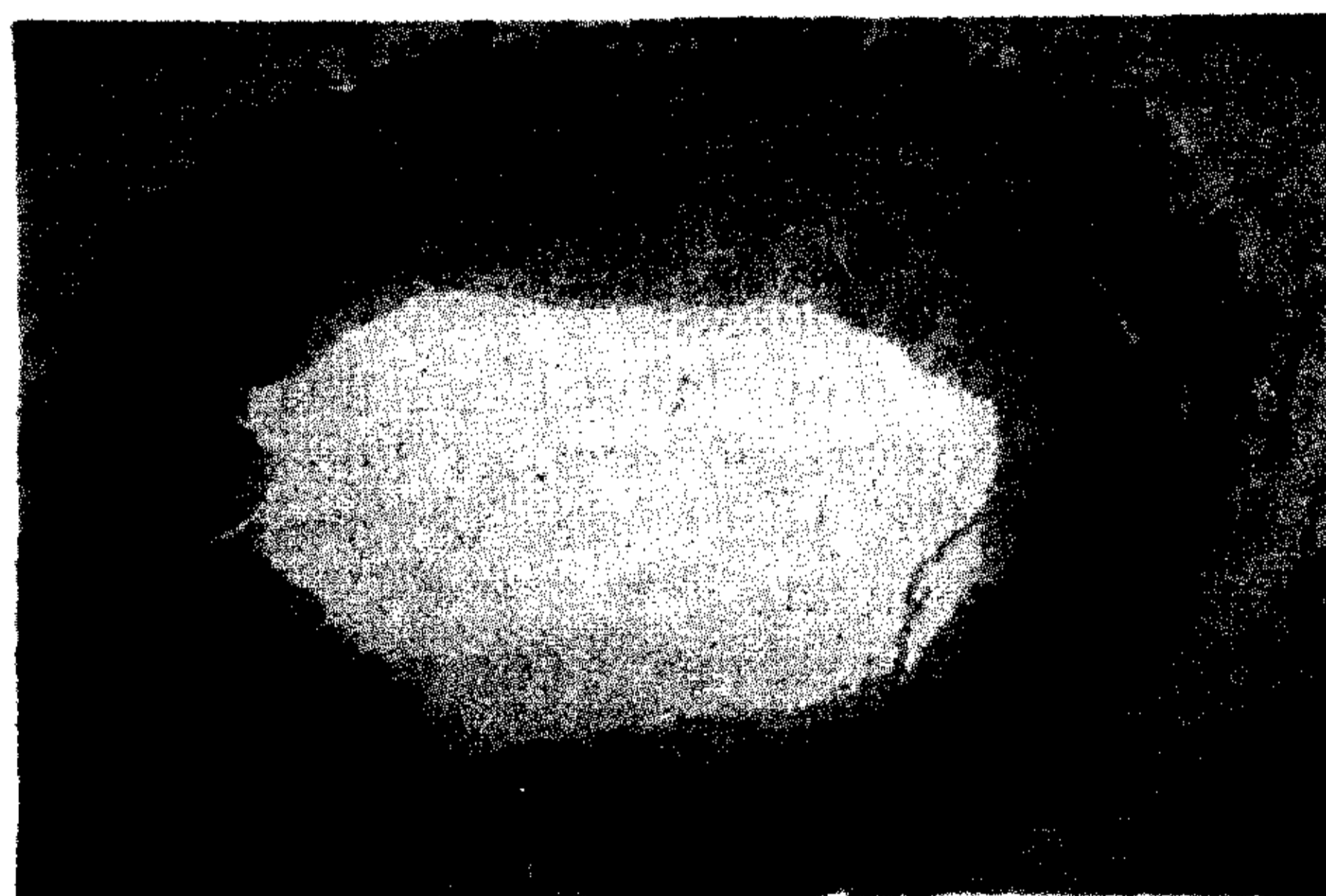


Fig. 16



Fig. 17



Fig. 18

gestiva, y concluye que su localización en sitios o próximos a sitios previamente estrechados por placas ateroscleróticas viejas, sugiere que los trombos coronarios son consecuencia, más que causa, de infarto de miocardio.³⁶

Factores posibles en la formación de un trombo:

1. Sobre la zona lesionada se producen rugosidades del endotelio, lugar adecuado para el depósito de plaquetas.

2. Reblandecimiento, desintegración, ruptura y ulceración de la placa aterosclerótica. Al producirse la ruptura de la cubierta fibrosa de la placa, se asocia la trombosis.^{15, 86}

Fulton,⁴⁶ inyectando un medio sólido en arterias coronarias antes de seccionarlas, no halló ninguna ulceración de las placas en 25 pacientes fallecidos de enfermedad arterial coronaria. La interpretación de la fragmentación de la placa, o si ello es un artificio, estaría para él tan llena de dificultades que le quitarían peso como mecanismo de la trombosis.

3. Estrechamiento luminal por una placa que determina un trastorno local del flujo sanguíneo.

4. El trombo parece haberse formado sobre una superficie intacta.^{32, 84}

5. Hemorragia de una lesión ateromatosa con destrucción de tejido y liberación de sustancias tromboplasticas.¹¹⁹

6. Aumento de la coagulabilidad sanguínea y de lípidos.¹²⁶

Tipos de trombos

Los trombos pueden clasificarse en:

1. Trombos oclusivos: son los más frecuentes. Su organización o recanalización aporta un cambio notable en el carácter de la lesión.

Puede haber segmentos de una arteria en que hay una luz totalmente ocluida por un trombo organizado, o en que la luz esté reducida como resultado de la recanalización.

El trombo recanalizado es un trombo totalmente organizado, lo que no indica la restitución de la luz, ya que rara vez tienen la misma área³⁷ (Fig. 15).

2. Trombos murales o no oclusivos: son más raros. Presentan también efectos significativos. Estudios seriados de las coronarias llegaron a la conclusión de que los trombos murales se for-

man muy frecuentemente sobre placas de la íntima de los vasos coronarios³² (Fig. 14).

Evolución de un trombo

Al igual que cualquier trombosis arterial, en las coronarias los trombos están sujetos a dos posibles evoluciones:

1. La lisis por enzimas fibrinolíticas es de difícil demostración pero sirve como base hipotética para quienes consideran a la lisis de los trombos como explicación para la ausencia de trombos ante un cuadro isquémico del miocardio.^{5, 66, 121, 147}

2. Si el individuo sobrevive varias semanas, se origina la organización del trombo, la cual cualitativamente sigue el mismo patrón que en otras arterias y venas.

El proceso puede desarrollarse con mayor lentitud por la aterosclerosis subyacente, pero el resultado final de la organización es la presencia de tejido conjuntivo-vascular en la luz original.

Los pequeños trombos murales se organizan por un proceso avascular,^{32, 68} mientras que los grandes trombos lo hacen por vascularización.⁵¹ Las células musculares modificadas (ver página 442) son las que invaden las bases del trombo adherido.^{20, 22, 42} Los capilares que crecen en el trombo tienen actividad fibrinolítica,¹⁵⁶ lo que contribuye a la resolución del mismo mientras se organiza. La vascularización se considera el sello fundamental de un trombo organizado.⁵¹

Los capilares van de la zona neoendotelizada para proveer sangre desde la luz y desde los vasa-vasorum penetran por la base del trombo.^{51, 192} Estos capilares más tarde pueden atrofiarse o pueden ser el origen de hemorragias dentro de las placas. A la organización le sigue la recanalización del trombo.

Roberts,¹²⁵ embarcado en la teoría de la incrustación, explica la secuencia en la formación de placas ateroscleróticas a partir de trombos murales y oclusivos de la siguiente forma:

El trombo fibrinoplaquetario mural es cubierto por células endoteliales. Se produce la retracción y se organiza el tejido fibroso. Aparecen las células espumosas. Se producen otros trombos murales y el proceso de organización se repite. La línea de demarcación entre el trombo desaparece gradualmente, de tal forma

que en el último estadio histológico es difícil reconocer los componentes previos.

En el caso del trombo oclusivo, éste se retrae de la superficie de la íntima para formar un canal simple. Se organiza su superficie y se cubre por células endoteliales. La organización parte desde el nuevo endotelio así formado y de la íntima preexistente para rodear con tejido fibroso el trombo residual que puede ir a la degeneración grasa. La organización también puede partir de capilares que crecen en el trombo por su base. Estos se pueden dilatar a medida que el trombo se retrae y en consecuencia queda una placa con canales recanalizados.

La incidencia de trombos tiene un importantísimo papel en el desarrollo de las lesiones oclusivas y estenóticas en las arterias, y en determinar el efecto de las lesiones sobre la circulación. En ausencia de trombos, las alteraciones degenerativas de la pared arterial es más probable que determinen dilatación, más que estenosis de la luz arterial.⁶⁷

Variación de la forma de la luz

El ateroma puede estar asociado con grados variables de atrofia de la media, pero su principal acción es que invade la luz. Esta invasión puede hacerse en forma circunferencial, y en este caso la luz ocupa una posición central en el corte transversal (*luz de tipo central*). Si el ateroma no llega a abarcar toda la circunferencia del vaso, la estrechez de la luz es de *tipo excéntrica*, de las cuales hay dos tipos ("excéntrica" y "en hendidura" (Figs. 16, 17 y 18).

La luz excéntrica "en hendidura" está siempre acompañada de una importante obstrucción. La longitud de la hendidura se aproxima frecuentemente mucho a la dimensión del diámetro de la luz original.¹⁶¹ (Fig. 10).

Las lesiones obstructivas identificadas al examen anatomopatológico pueden carecer de manifestaciones en el arteriograma coronario.^{74, 119} Se han aducido varias razones para estas discrepancias.⁷⁵ En primer lugar, la luz arterial coronaria en el sitio de un ateroma puede ser significativamente mayor en amplitud durante la vida que la luz observada en la necropsia. En segundo lugar, la forma de la luz estrechada en hendidura puede proporcionar una sombra ancha en

ciertas proyecciones del arteriograma.³²

En la cuarta parte de los casos, aproximadamente el 29% de los ateromas estudiados, una obstrucción grave podría proporcionar, en ciertas proyecciones angiográficas, una anchura luminal, sugiriendo un segmento no obstructivo.¹⁶¹

Distribución de las lesiones obstructivas

Algunos estudios demuestran mayor concentración de las lesiones obstructivas en los segmentos proximales que en los distales de los troncos.^{89, 120, 140} La región que presenta el mayor compromiso se hallará hasta los 3 a 4 cm del ostium coronario.

Varios autores han destacado también el hecho de que las obstrucciones existentes en un tronco se acompañan generalmente de lesiones similares en los otros.^{17, 61, 128, 168}

En un estudio sobre 50 corazones (Vlodaver y Edwards)¹⁶¹ donde se estudiaron por cortes seriados las coronarias (secciones transversales cada 3 mm), se mostró que en las lesiones obstructivas de más del 25% en la coronaria derecha, el segmento intermedio es más frecuentemente afectado que todos los otros segmentos. El segundo lugar en frecuencia lo ocupa la mitad proximal de la arteria coronaria descendente anterior.

Hasta la aparición de este trabajo¹⁶¹ la mayoría de los autores concordaban en que las lesiones ateroscleróticas aparecen con mayor frecuencia en el siguiente orden:

1. Arteria descendente anterior.
2. Arteria coronaria derecha.
3. Arteria circunfleja.³⁵

Las placas se hallan frecuentemente en ramas epicárdicas y extramurales, pero tan pronto como ellas se hacen intramurales la luz se ensancha nuevamente en forma brusca.

Los trombos son poco frecuentes en las ramas epicárdicas de las arterias coronarias mayores extramurales.

Las arterias intramurales nunca tienen estrechamientos, a menos que sean agregados plaquetarios.

Finalmente, en lo que respecta a las arterias coronarias intramurales, aun en casos de hipertensión sistémica no están afectadas como en otros órganos. En diabéticos, Roberts y colabo-

radores^{25, 125} tampoco hallaron alteraciones de las arterias intramurales. En algunas enfermedades neurogénicas como la ataxia de Friederich, distrofia muscular progresiva y distrofia miotónica hay estrechamiento definido de las arterias coronarias intramurales.⁷⁴

AGRADECIMIENTOS

El Dr. J. Milei desea poner de manifiesto su profundo agradecimiento al Prof. Dr. Mauricio Rapaport y al Dr. Rodolfo G. Núñez por su cooperación inestimable en el trabajo conjunto sobre el tema realizado durante más de diez años en el Hospital Fernández.

Al Departamento Médico-Científico de Laboratorio Synçro, por haber colaborado en el tipeado de este trabajo y facilitado la utilización de fotos en color.

BIBLIOGRAFIA

- Anitschkow N: Experimental arteriosclerosis in animals. A survey of the problem, p 304. Macmillan, New York, 1933.
- Aschoff L: Lectures in pathology, Cap 6. Hoeber, New York, 1924.
- Aumailleg M, Bricaud H: Collagen synthesis on organ culture of normal and atherosclerotic aortas. *Atherosclerosis* 39: 1, 1981.
- Baroldi G: Histopathologic study of the intramural artery vessels in relation to the pathology of extramural coronary arteries and myocardial damage. *Cardiología* 41: 364, 1962.
- Baroldi G: Acute coronary occlusion as a cause of myocardial infarct and sudden coronary heart death. *Amer J Cardiol* 16: 859, 1965.
- Baroldi G, Scmazzone G: Coronary circulation in the normal and pathologic heart. US Government Printing Office, American Registry of Pathology, Washington DC 20305, USA, 1967.
- Baroldi G: Functional morphology of the anastomatic circulation in human cardiac pathology. In Bajusz E, Mass, Jasmin G (eds): *Meth Archieum Exp Path*, vol 5, p 438. Karger Basel, Montreal, 1971.
- Becú L, Murtagh P: Arteriosclerosis congénita. *Arch Argent Pediat* 62: 50-56, 1965.
- Becú L, Corsini I: Coronariopatía en la infancia. *Congreso Argentino de Cardiología*, 1969.
- Becú L: La embriología y la morfología en el estudio de las anomalías congénitas del corazón. *Rev Arg Cardiol* 44: 3, 1976.
- Becú L, Somerville J, Gallo A: Isolated pulmonary valve stenosis as part of more widespread cardiovascular disease. *Brit Heart J* 38: 472, 1976.
- Becú L: Displasia fibromuscular diseminada en la infancia. *Medicina (Bs As)* 39 (Supl 1): 59, 1979.
- Becú L, Somerville J: Cardiopatías congénitas, una nueva dimensión del problema. *Medicina (Bs As)* 39: 115, 1979.
- Benninghof A: Blutgefäße und Herz. III. Die Arterien, *Handbuch d. Mikro. Anat d. Menschen* 6: 49, 1930.
- Benson RL: The present status of coronary arterial disease. *Arch Path (Chicago)* 2: 876, 1926.
- Björkevd S, Bondjers G: The effect of hypercholesterolemia on the response patterns after different types of deformed mechanical injury. In Manning GW, Haust MD (eds): *Atherosclerosis. Metabolic, morphologic and clinical aspects. Adv Exp Med Biol* 82: 321, 1977.
- Blankenhorn DH, Stern D: Calcification of the coronary arteries. *Amer J Roentgen* 81: 772, 1959.
- Blumgart HL, Schlesinger MJ, Davis D: Coronary artery disease. *Am Heart J* 19: 1, 1940.
- Blumgart HL: Coronary disease. *Bull New York Acad Med* 27: 693, 1951.
- Bohr DF, Goulet PL, Taquini AC, Jr: Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs. *Angiology* 12: 478, 1961.
- Bork K: Über Kranza dersklerose. *Virchows Arch f Path Anat* 262: 646, 1926.
- Brandwood WA: Modern concepts of the pathogenesis of coronary atherosclerosis, p 2. ECS Levingstone Ltd, Edinburgh and London, 1963.
- Clark E, Graef I, Chasis H: Thrombosis of the aorta and coronary arteries with special reference to the "fibrinoid" lesions. *Arch Path (Chicago)* 22: 183, 1936.
- Clowes AW, Clowes MM: Influence of chronic hypertension on injured and mininjured arteries in spontaneously hypertensive rats. *Lab Invest* 43: 535, 1980.
- Crall FV, Jr, Roberts WC: The extramural and intramural arteries in juvenile diabetes mellitus. *Am J Med* 64: 221, 1978.
- Crawford T: In *Modern Trends in Pathology*, 2. Butterworth, London, 1967.
- Dawes GS: Changes in the circulation at birth. In Cassels DE (ed): *The heart and circulation in the newborn and infants*, p 74. Grune and Stratton. New York, 1966.
- Detreza Leithner CH, Winter M: Aortic response to renovascular hypertension. *Artery* 8: 398, 1980.
- Dock W: The predilection of atherosclerosis for the coronary arteries. *JAMA* 131: 875, 1946.
- Duguid JB, Robertson WB: Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet* 1: 1205, 1957.
- Duguid JB: Connective tissue, thrombosis and atherosclerosis. In Page IH (ed), p 13. Academic Press Inc, New York, 1959.
- Duguid JB: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Path Bact* 58: 207, 1946.
- Ehrich W, De la Chapelle C, Cohn AE: Anatomical ontogeny. B. Man: A study of the coronary arteries. *Am J Anat* 49: 241, 1931.
- Enos WF, Beyer JC, Holmes RH: Pathogenesis of coronary disease in american soldiers killed in Korea. *JAMA* 158: 912, 1955.
- Enos WF, Holmes RH, Beyer JC: Pathology of coronary arteriosclerosis. *Amer J Cardiol* 9: 343, 1962.
- Erhardt LR, Unge G, Boman P: Formation of coronary arterial thrombi on relation to onset of necrosis on acute myocardial infarction in man. *Am Heart J* 91: 592, 1976.
- Edwards JE: Pathologic spectrum of occlusive coronary artery disease. *Lab Invest* 5: 475, 1956.
- Edwards JE, Burnsides C, Swarm RL, Lansing AI: Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. *Circulation* 13: 335, 1956.
- Edwards JE: The value and limitations of necropsy studies

- in coronary arterial disease. *Progr Cardiovasc Dis* 13: 309, 1971.
40. Fangman RJ, Hellwig CA: Histology of coronary arteries in newborn infants. *Am J Path* 23: 901, 1947.
 41. Florentin RA, Lee KT, Daoud AS, Davies JN, Hall EW, Goodale F: Geographic pathology of arteriosclerosis. A study of the age of onset of significant coronary arteriosclerosis in adult africans and newyorkers. *Exp Molec Path* 2: 103, 1963.
 42. Fox B, James K, Morgan B, Seed A: Distribution of fatty and plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis* 41: 337, 1982.
 43. Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS: The familial hyperlipoproteinemias. In Stanburg JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds): *The metabolic basis of inherited disease*, p 604. Mc Graw Hill Book Co. New York, 1978.
 44. French JE: Patogénesis de las lesiones en la arteroesclerosis. In Florey L (ed): *Patología General*, 4ª ed. Salvat, 1972.
 45. French AJ, Dock W: Fatal coronary arteriosclerosis in young soldiers. *JAMA* 124: 1233, 1944.
 46. Fulton WFM: The coronary arteries. Arteriography, micro-anatomy and pathogenesis of obliterative coronary artery disease. Charles C Thomas, Springfield (Ill), 1965.
 47. Gabbiani G, Badonnel HC, Rona G: Cytoplasmic contractile apparatus in aortic endothelial cells of hypertensive rats. *Lab Invest* 32: 227, 1975.
 48. Geer JC, McGill MC, Strong JP: The fine structure of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 38: 263, 1961.
 49. Geer JC, Guidry MA: Cholesteryl ester composition and morphology of human normal intima and fatty streaks. *Exp Molec Path* 3: 485, 1964.
 50. Geer JC, Catsulis C, McGill HC, Strong JP: Fine structure of the baboon aortic fatty streak. *Am J Pathol* 52: 265, 1968.
 51. Geiringer E: Intimal vascularization and atherosclerosis. *J Path Bact* 63: 201, 1951.
 52. Geiringer E: The mural coronary. *Amer Heart J* 41: 359, 1951.
 53. Gerrity R: The role of monocyte on atherogenesis. I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol* 103: 181, 1981.
 54. Gerrity R: The role of monocyte in atherogenesis. II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 103: 191, 1981.
 55. Gertz SD, Kargan A, Wajnberg CS, Nelson E: Endothelial cell damage and thrombosis formation following temporary arterial occlusion. *J Neurosurg* 50: 578, 1979.
 56. Getz GS, Vasselinovitch D, Wissler RW: A dynamic pathology of atherosclerosis. *Amer J Med* 46: 657, 1969.
 57. Glagov S, Rowley DA, Kohut RI: Hemodynamic factors in coronary atherosclerosis. *Arch Path* 72: 558, 1961.
 58. Goldstein JL, Brown MS, Stone JJ: Genetics of the LDL receptor: evidence that the mutations affecting binding and internalization are allelic. *Cell* 12: 629, 1977.
 59. Gould SS, Ionnides G: Diseases of the coronary vessels. In Gould SE (Dir): *Pathology of the heart* (3rd ed). Charles C Thomas, Springfield, 1968.
 60. Gown A, Benditt EP: Lactate dehydrogenase isozymes of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 107: 316, 1982.
 61. Gray CR, Hoffman HA, Hammond WS, Miller KL, Oseashon RO: Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation* 26: 494, 1962.
 62. Gross L, Epstein EZ, Kugel MA: Histology of the coronary arteries and their branches in the human heart. *Am J Path* (Chicago) 10: 253, 1934.
 63. Groves HM, Kinlough-Rathbone RM, Richardson M, Moore S, Mustard JF: Platelet interaction with damaged rabbit aorta. *Lab Invest* 40: 194, 1979.
 64. Gutstein WH, Farrell GA, Armellini C: Blood flow disturbance and endothelial cell injury on preatherosclerotic swine. *Lab Invest* 29 (2): 134, 1973.
 65. Hadjiisky P, Peyrin N: Hypertensive arterial disease and atherogenesis. Part 1: Intimal changes in the old, spontaneously hypertensive rat (SHR). *Atherosclerosis* 41: 161, 1982.
 66. Harland WA, Holburn AM: Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Lancet* 2: 1158, 1966.
 67. Harrison CV, Wood P: Hypertensive and ischaemic heart disease. A comparative clinical and pathological study. *Brit Heart J* 11: 205, 1949.
 68. Haust MD, More RH, Movat HZ: The mechanism of fibrosis in arteriosclerosis. *Am J Path* 35: 265, 1959.
 69. Haust MD, More RH, Movat HZ: The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Am J Path* 37: 377, 1960.
 70. Hoff HF, Heideman CL, Cotto AM, Jr: Apolipoprotein B, retention on the grossly normal and atherosclerotic human aorta. *Circ Res* 41: 684, 1977.
 71. Horn RC, Jr, Fine G: The etiology of myocardial infarction. In James TN, Keyes JW (eds), p 229. Little, Brown and Co, Boston, 1963.
 72. Huttner I, Boutet M, Rona G: Studies on protein passage through arterial endothelium. Part 3: Effect of blood pressure levels on the passage of fine structural protein tracers through rat arterial endothelium. *Lab Invest* 29: 536, 1973.
 73. James TN: *Anatomy of the coronary arteries*. Paul B Hoeber Inc, New York, 1961.
 74. James TN: Etiology concepts concerning the obscure myocardopathies. *Progr Cardiovasc Dis* 7: 43, 1964.
 75. James TN: Editorial. Angina without coronary disease (sic). *Circulation* 42: 189, 1970.
 76. Jorgensen L, Rowsell HC, Hovig T, Mustard JF: Resolution and organization of platelet-rich mural thrombi in carotid arteries of swine. *Am J Pathol* 51: 681, 1967.
 77. Kadish JL: Fibrin and atherogenesis. A hypothesis. *Atherosclerosis* 33: 409, 1979.
 78. Kaul D, Kothekar V, Mishra RK: Micellar organization of lipid droplets in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 37: 139, 1980.
 79. Kaul D: Atherogenesis. Structure of pathomorphic lipid droplets. *Atherosclerosis* 40: 223, 1981.
 80. Kinglough-Rathbone RL, Feaser Mustard J: Atherosclerosis: current concepts. *Am J Surg* 141: 638, 1981.
 81. Klotz O, Manning MF: Fatty streaks in the intima of arteries. *J Path and Bact* 16: 211, 1911.
 82. Knieriem HJ: Immunohistochemische Untersuchungen zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathogenese der Arterioklerose des Menschen. *Beitr Pathol* 141: 4, 1970.
 83. Lansing AI: The role of elastic tissue in the formation of the atherosclerotic lesions. *Ann Int Med* 36: 39, 1952.
 84. Lawson M: Thrombosis in coronary heart disease. *Brit Heart J* 30: 151, 1968.
 85. Leary T: Experimental atherosclerosis in the rabbit compared with human (coronary) atherosclerosis. *Arch Path* 17: 458, 1934.
 86. Leary T: Vascularization of atherosclerotic lesions. *Amer Heart J* 16: 549, 1938.
 87. Leary T: Pathology of coronary sclerosis. *Amer Heart J*

- 10: 328, 1935.
88. Leven CI: Early lesions of atheroma in coronary arteries. *J Path Bact* 72: 79, 1956.
 89. Lober PH: Pathogenesis of coronary sclerosis. *Arch Path (Chicago)* 55: 357, 1953.
 90. Mason RG, Sharp D, Chuang HK: The endothelium. *Arch Path Lab Med* 101: 61, 1977.
 91. McCoombs HL, Zook BC, McGandy RB: Fine structure of spontaneous atherosclerosis of the aorta in the squirrel monkey. *Am J Pathol* 329: 235, 1969.
 92. Mc Cullagh KG, Balian G: Collagen characterization and cell transformation on human atherosclerosis. *Nature (London)* 258: 73, 1975.
 93. Mc Gill HC: Epidemiology of atherosclerotic lesions (Abstract). *Circulation* 20: 974, 1959.
 94. Milei J, Corsini I, Fortunato MR: Alteraciones vasculares arteriales coronarias en la tetralogía de Fallot. X Congreso Argentino de Cardiología. Mar del Plata, noviembre 1973.
 95. Milei J, Núñez R: Oclusión coronaria reciente. Infarto agudo de miocardio. *Rev Arg Cardiol* 44: 19, 1976.
 96. Milei J, Núñez R, Vázquez A, Bolomo N: The pathology of myocardial infarction. A morphologic approach to function. *Medicina (Bs As)* 40: 302, 1980.
 97. Mitchell JRA, Schwartz CJ: Arterial disease. Blackwell, Oxford, 1965.
 98. Monckeberg JG: Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchow Arch (Path Anat)* 171: 141, 1903.
 99. Monckeberg JG: Postmortem studies in young soldiers during World War I. *Zentralbl f Herz-u-gefässkrankh* 7: 1, 1915.
 100. Moon HD: Coronary arteries in fetuses, infants and juveniles. *Circulation* 16: 263, 1957.
 101. Moon HD: Connective tissue, thrombosis and atherosclerosis. In Page IH (ed), p 33. Academic Press, Inc. New York, 1959.
 102. Morgan AD: The pathogenesis of coronary occlusion. Charles C Thomas. Springfield (Ill), 1956.
 103. Moschowitz E: Hyperplastic arteriosclerosis versus atherosclerosis. *JAMA* 143: 861, 1950.
 104. Nelson MG: Intimal coronary artery haemorrhage as a factor in the causation of coronary occlusion. *J Path Bact* 53: 105, 1941.
 105. Neufeld HN: Studies on coronary arteries in children, and their relevance to coronary artery disease. *Das Medizinische Prisma* 2: 2, 1974.
 106. Neufeld HN, Vloder Z: The structural changes in the coronary arteries of infants. *Bull Cardiol Pediat Europ* 4: 35, 1968.
 107. Neufeld HN, Wagenvoort CA, Edwards JE: Coronary arteries in fetuses, infants, juveniles and young adults. *Lab Invest* 11: 837, 1962.
 108. Neufeld HN, Wagenvoort CA, Ongley PA, Edwards JE: Hypoplasia of ascending aorta. *Amer J Cardiol* 10: 746, 1962.
 109. Niehaus CE, Nicolla Wooton R: Influence of lipid concentrations and age on transfer of plasma lipoproteins into human arterial intima. *Lancet* 2: 469, 1977.
 110. Ophüls W: The pathogenesis of arteriosclerosis. A survey of the problems. In Cowdy EV (ed), p 250. Mac Millan. New York, 1933.
 111. Osborn GR: The incubation period of coronary thrombosis, p 190. Butterworths. Londres, 1963.
 112. Page IH: Atherosclerosis. An introduction. *Circulation* 10: 1, 1954.
 113. Paillas J, Tricoire J, Quillard J, Vieillefond A: Les cristaux liquides de cholestérol substratum physique des premières lésions de l'athérome. *Ann Anat Path* 20: 121, 1975.
 114. Parker F, Odland GF: A correlative histochemical, biochemical and electron microscopic study of experimental atherosclerosis in the rabbit aorta with special reference to the myointimal cell. *Am J Path* 48: 97-240, 1966.
 115. Parker F: Atherosclerosis, electron microscopy. *Am J Path* 36: 19, 1960.
 116. Paterson JC: Vascularization and hemorrhage of the intima of arteriosclerotic coronary arteries. *Arch Path (Chicago)* 22: 313, 1936.
 117. Paterson JC: Capillary rupture with intimal hemorrhage as a causative factor in coronary thrombosis. *Arch Path (Chicago)* 25: 474, 1938.
 118. Paterson JC: Some factors in the causation of intimal haemorrhages and in the precipitation of coronary thrombi. *Canad Med Ass J* 44: 114, 1941.
 119. Paterson JC: In Symposium on atherosclerosis, p 65. National Academy of Sciences. National Research Council. Washington, 1954.
 120. Pitt B, Zoll PM, Blumgart HL, Freiman DG: Localization of coronary arterial occlusions and their relation to the arterial pattern. *Circulation* 28: 35, 1963.
 121. Plotz M: Coronary heart disease. Angina pectoris: myocardial infarction, p 75. Hoeber-Harper. New York, 1957.
 122. Poole JCF, Florey HW: Changes in the endothelium of the aorta and the behavior of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 75: 245, 1958.
 123. Roberts JT: The role of the small vessels and nerves of the heart in heart failure, coronary artery thrombosis and cardiac pain. *Med DC* 14: 483, 1945.
 124. Roberts JT: In Luisada A (ed): Cardiology. An encyclopedia of the cardiovascular system, vol I, pp 85-118. Mc Graw-Hill Book Co, Inc, 1959.
 125. Roberts WC, Buja LM: The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. *Amer J Med* 52: 430, 1972.
 126. Roberts WC: Does thrombosis play a mayor role on the development of symptom-producing atherosclerotic plaques? *Circulation* 48 (6): 1161, 1973.
 127. Robertson JH: Significance of intimal thickening in the arteries of the newborn. *Arch Dis Child* 35: 588, 1960.
 128. Rona G: The pathogenesis of human myocardial infarction. *Canad Med Ass J* 95: 1012, 1966.
 129. Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295 (8): 420, 1976.
 130. Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *New Engl J Med* 295: 369, 1976.
 131. Ross R, Vogel A: The platelet derived growth factor. *Cell* 14: 203, 1978.
 132. Ross R: The arterial wall and atherosclerosis. *Am Rev Med* 30: 1, 1979.
 133. Ross R: Platelets, smooth muscle proliferation, and atherosclerosis. *Acta Med Scand (Suppl)* 642: 49, 1980.
 134. Rössle R: Über die Serosen Entzündungen der Organe. *Virchows Arch Path Anat* 311: 252, 1944.
 135. Salimi A, Oliver GC, Lee J: Continued incorporation of circulating radiolabeled fibrinogen into preformed coronary artery thrombi. *Circulation* 56 (2): 213, 1977.
 136. Saling E: New findings on circulation of infants immediately after delivery. *Arch Gynec* 194: 287, 1960.
 137. Salvioli GF, Vecchi GP: L'arteriosclerosi: un problema non di solo colesterolo. *Gazzeta Sanit* 4: 102, 1975.
 138. Scott RF, Florentin RA, Daoud AS, Morrison ES, Jones

- RM, Hutt MSR: Coronary arteries of the children and young adults. A comparison of lipids and anatomic features in newyorkers and east africans. *Exp Molec Path* 5: 12, 1966.
139. Schlesinger MJ: Anatomic patterns of coronary arteries. *Arch Path* 30: 403, 1940.
 140. Schlesinger MJ, Zoll PM: Incidence and localization of coronary artery occlusion. *Arch Path (Chicago)* 32: 178, 1941.
 141. Schornagel HE: Intimal thickening in coronary arteries in infants. *Arch Path (Chicago)* 62: 427, 1926.
 142. Seifert K, Hartmann F: Die Feinstruktur der Schweine-aorta beim experimentellen Lathyrismus. *Z Zellforsch* 59: 878, 1963.
 143. Selzer A: Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 295: 1343, 1976.
 144. Smith EB: The relationship between plasma and tissue lipids and human atherosclerosis. *Adv Lip Res* 12: 1, 1974.
 145. Somerville J, Becú L: Congenital heart disease associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Hopkins Med J* 140: 151, 1977.
 146. Somerville J, Becú L: Aortic wall pathology in supra-aortic stenosis and isolated congenital malformations. VII Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Amsterdam, 1976.
 147. Spain DM, Braddes VA: The relationship of coronary thrombosis to coronary atherosclerosis and ischemic heart disease. A necropsy study covering a period of 25 years. *Amer J Med Sci* 240: 701, 1960.
 148. Sary HC: Coronary artery fine structure in rhesus monkeys: The early atherosclerotic lesion and its progression. *Prim Med* 9: 359, 1976.
 149. Stemerman MB: Thrombogenesis of the rabbit arterial plaque. An electron microscopy study. *Am J Pathol* 73: 7, 1973.
 150. Still WJS: An electron microscope study of cholesterol atherosclerosis in the rabbit. *Exp Molec Path* 2: 491, 1963.
 151. Still WJS, Marriott PR: Comparative morphology of the early atherosclerotic lesion in cholesterol atherosclerosis in the rabbit. An electron microscopic study. *J Atheroscler Res* 4: 373, 1964.
 152. Still WJS: The patogenesis of the intimal thickenings produced by hypertension in large arteries in rats. *Lab Invest* 19: 84, 1968.
 153. Themann H, Backwinkel KP: Pathomorphology of the arterial wall. *Das Medizinische Prisma* 4: 1, 1975.
 154. Thomas WA, Hartroft WS, O'Neal RM: Dietary fats and coronary thrombosis and myocardial infarction. *Arch Path* 69: 104, 1960.
 155. Thomas WA, Jones R, Scott RF, Morrison E, Goodale F: Production of early atherosclerotic lesions in rats characterized by proliferation of "modified smooth muscle cells". *Exp Molec Path (Suppl)* 1: 40, 1963.
 156. Tood AS: Localization of fibrinolytic activity in tissue. *Brit Med Bull* 20: 210, 1964.
 157. Truex RC: Coronary heart disease. In Likoff W, Hoyer JH (eds). Grune and Stratton Inc. New York, 1963.
 158. Velican C, Velican D: Coronary intimal necrosis occurring as an early stage of atherosclerotic involvement. *Atherosclerosis* 39: 479, 1981.
 159. Velican C, Velican D: Discrepancies between data on atherosclerotic involvement of human coronary arteries furnished by gross inspection and by light microscopy. *Atherosclerosis* 41: 39, 1982.
 160. Velican D, Velican C: Atherosclerotic involvement of the coronary arteries of adolescents and young adults. *Atherosclerosis* 36: 449, 1980.
 161. Vlodaver Z, Edwards JE: Anatomía patológica de la aterosclerosis coronaria. *Prog Enf Cardio* 12: 304, 1972.
 162. Vlodaver Z, Neufeld HN: The musculo-elastic layer in the coronary arteries. A histological and hemodynamic concept. *Vasc Dis* 4: 136, 1967.
 163. Vlodaver Z, Neufeld HN: The coronary arteries in coarctation of the aorta. *Circulation* 37: 449, 1968.
 164. Vlodaver Z, Kahn HA, Neufeld HN: The coronary arteries in early life in three different ethnic groups. *Circulation* 39: 541, 1969.
 165. Wartman WB: Occlusion of the coronary arteries by hemorrhage into their walls. *Amer Heart J* 15: 459, 1938.
 166. Wartman WB: Bleeding into the arterial intima: its relation to vascular disease. *Proc Inst Med (Chicago)* 17: 346, 1949.
 167. Webster WS, Bishop SP, Geer JC: Experimental aortic intimal thickening. II: Endothelialization and permeability. *Am J Pathol* 76: 265, 1974.
 168. White NK, Edwards JE, Dry TJ: The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age, in men. *Circulation* 1: 645, 1950.
 169. Wigger CJ: Physiology in health and disease, p 741. Ed 5. Lea and Febiger. Philadelphia, 1955.
 170. Wilens SL: The nature of diffuse internal thickening of arteries. *Amer J Path* 27: 825, 1951.
 171. Wissler RW: The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? *J Atheroscler Res* 8: 201, 1968.
 172. Wolkoff K: Über die Histologische Struktur der Koronararterien des menschlichen Herzens. *Virchow Arch (Path Anat)* 241: 42, 1923.
 173. Wolkoff K: Kapitolenw: Über die Atherosklerose der Koronararterien des Herzens. *Beitrach Path Anath u Allg Path* 82: 555, 1929.
 174. Woolf N, Crawford T: Fatty streaks in the aortic intima by an immunohistochemical technique. *J Path Bact* 80: 405, 1960.
 175. Woolf N, Carstairs KC: Infiltration and thrombosis in atherosclerosis. A study using immunofluorescent techniques. *Am J Path* 51: 373, 1967.
 176. Woolf N, Bradley JWP, Crawford T, Carstairs KC: Experimental mural thrombi in the pig aorta. The early natural history. *Br J Exp Pathol* 49: 257, 1968.
 177. World Health Organization: Technical Rep, Series N° 143, 1958.
 178. Yater WM, Traum AM, Brown WG, Fitzgerald RP, Geisler MA, Wilcox BB: Coronary artery disease in men 18 to 39 years of age. Report of 866 cases, 450 with necropsy examinations. *Amer Heart J* 36: 683, 1948.