

TEMAS DE ACTUALIDAD

RELACIONES ENTRE ARTERIOSCLEROSIS Y COLESTEROL *

por el Dr. MANUEL RENÉ MALINOW **

Las relaciones existentes entre la arteriosclerosis humana y el colesterol, no están completamente aclaradas. Mientras que algunos autores piensan que la arteriosclerosis es producida por un trastorno en el metabolismo de dicha substancia¹, otros, por el contrario, niegan completamente tal relación², separando por una parte la aterosclerosis experimental —relacionada indudablemente con colesterol exógeno— de la arteriosclerosis humana, cuya causa es desconocida. Tales divergencias de opinión para interpretar los mismos hechos, surgen de que se infiere el estado del metabolismo del colesterol en el organismo a través de una simple apreciación de la colesterolemia y, además, se trata de homologar exactamente los resultados experimentales con la arteriosclerosis humana. Para exponer los hechos sobre los que se basan tan dispares opiniones, nos ocuparemos primero de la arteriosclerosis humana, para tratar luego de la arteriosclerosis experimental

I) ARTERIOSCLEROSIS HUMANA.

Para estudiar la relación entre la arteriosclerosis humana y el colesterol, se presentan lógicamente dos caminos, a saber: A) estudiar en sujetos arterioscleróticos distintos aspectos del metabolismo del colesterol, y B) estudiar en sujetos con trastornos en el metabolismo del colesterol la frecuencia o severidad de lesiones arterioescleróticas.

A) METABOLISMO DEL COLESTEROL EN LOS SUJETOS ARTERIOSCLERÓTICOS.

En realidad, no es posible comparar sino aspectos parciales de esta cuestión, ya que el mecanismo íntimo de la absorción, traspor-

* Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe", Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires. Jefe: Prof. Blas Moia. El Departamento de Investigaciones es parcialmente subvencionado por la Asociación Cooperadora pro Investigación Científica en el Pabellón Inchauspe y por la "Fundación Talleres Avón para el Estudio de la Arteriosclerosis".

** Jefe de Investigaciones Clínicas. Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe", Hospital Ramos Mejía.

te y utilización del colesterol exógeno, y la síntesis y destrucción del colesterol endógeno, no son totalmente conocidos en el hombre. Esta división entre colesterol exógeno y endógeno, es evidentemente artificial, pero conviene mantenerla para comodidad de la exposición. En efecto, a pesar de que el colesterol ingerido es prontamente absorbido y aparece en la sangre y en los distintos parénquimas⁴, la cantidad de colesterol total en el organismo —salvo en el conejo— es poco influida por la dieta^{5, 6}, debiéndose seguramente a que cuando aumenta su absorción, disminuye su síntesis o aumenta su destrucción⁶.

Veremos, pues, sucesivamente, las relaciones de la arteriosclerosis humana, primero con el colesterol endógeno, y luego con el exógeno.

a) ARTERIOSCLEROSIS Y COLESTEROL ENDÓGENO.

1) *Contenido de colesterol de las lesiones arterioscleróticas.* Una de las primeras observaciones que relacionó la arteriosclerosis con el colesterol, fué la comprobación de esta substancia en las lesiones arterioscleróticas⁷. Posteriormente, se analizaron cuidadosamente aortas humanas⁸, comprobándose que el contenido de colesterol aumenta con la frecuencia y severidad de sus lesiones. Histológicamente, existen células repletas de colesterol ya en las aortas de niños, aumentando su número en la edad adulta hasta constituir verdaderos “abscesos ateromatosos”⁹. Independientemente de la presencia de lesiones, aumenta también el contenido de colesterol en la media de las arterias¹⁰, pero este aumento es mucho más pronunciado en la arteriosclerosis y se manifiesta especialmente en la íntima^{10, 11}.

2) *Relación entre las lesiones arterioscleróticas y el contenido de colesterol del plasma.* Se ha pretendido relacionar la colesterolemia con la arteriosclerosis, olvidándose de varios hechos fundamentales: 1) los valores considerados normales para el colesterol varían dentro de límites amplios por lo que no se pueden establecer relaciones con un nivel determinado, ya que cifras aparentemente normales pueden ser en realidad altas para un individuo cuyos niveles habituales fueran más bajos¹². 2) En el mismo individuo la colesterolemia sufre amplias fluctuaciones¹³. 3) El nivel de colesterol determinado en el suero, no tiene porqué reflejar el nivel de colesterol en los distintos tejidos, puesto que el nivel en la sangre es

función del balance entre el colesterol que llega a la misma y el colesterol depositado o utilizado, por lo que un nivel normal o disminuído puede ser compatible con un alto depósito o utilización, siempre que la producción del colesterol sea también elevada¹². Por último, 4) los trastornos metabólicos que se manifiestan por una acumulación de colesterol en los tejidos pueden también reflejar una insuficiencia del mecanismo que efectúa la conversión de colesterol hacia productos excretorios¹⁴.

A pesar de estas limitaciones que explican algunos resultados discordantes, existe cierto grado de correlación entre la colesterolemia y la arteriosclerosis. Veremos pues, sucesivamente, los estudios realizados post-mortem y luego los estudios clínicos.

A) *Estudios post-mortem*. Los resultados en estas condiciones no han sido siempre comparables. Weinhouse y Hirsh¹⁹ llegan a la conclusión que la concentración en la íntima y en el plasma son semejantes, por lo que suponen que el colesterol infiltraría la íntima por simple filtración. En contra de los autores citados se pueden mencionar las siguientes experiencias: Landé y Sperry¹⁵ encuentran que no existe relación entre la concentración de colesterol en el suero y el grado de arteriosclerosis en personas sanas muertas súbitamente por accidentes. Faber¹⁶ demuestra una falta de paralelismo también, puesto que el aumento de colesterol de aortas normales en muertes traumáticas, no está en relación con el nivel plasmático. Por el contrario, en los casos patológicos el contenido arterial es mayor si existe concomitantemente hipercolesterolemia o si existe hipertensión arterial (aunque no haya aumento del colesterol plasmático). Morrison y Johnson¹⁷, analizando los primeros seis cm de la coronaria descendente anterior observan que el contenido de colesterol es mayor en los pacientes coronarios y que en éstos, aún cuando la colesterolemia es también mayor, no existe un paralelismo estricto. Buck y Rossiter¹¹ por último, comprueban que la proporción de colesterol libre en las lesiones arterioscleróticas es mayor que la que se encuentra en el suero.

B) *Estudios clínicos*. Además de las limitaciones anotadas, cuando se trata de relacionar en vida la colesterolemia con la arteriosclerosis, se tropiezan con serias dificultades, ya que el diagnóstico clínico es muy difícil a menos que aparezcan complicaciones de la arteriosclerosis, por lo que es posible que sujetos considerados como normales tengan en realidad lesiones inaparentes. A pesar de

tantas limitaciones, existe cierto grado de relación entre colesterolemia y arteriosclerosis: En los sujetos normales, el colesterol sanguíneo aumenta progresivamente desde los 30 a los 60 años, declinando luego. Esto tal vez puede ser interpretado como que aquellos cuyo colesterol ha continuado aumentando han muerto por complicaciones de la arteriosclerosis¹⁸. Gertler y col.^{19, 20} estudiaron distintas fracciones lípidas en el plasma de sujetos normales y coronarios concluyendo que, aún cuando el colesterol aumenta con la edad, los pacientes coronarios tienen valores más altos, siendo la diferencia máxima en el colesterol esterificado y mínima en el colesterol libre. Las diferencias son mayores todavía si se estudia el índice fosfolípidos-colesterol.

3) *Relación clínica entre las lesiones arterioescleróticas y el estado físico de los lípidos del plasma.* La observación en campo oscuro del plasma normal, revela la existencia de múltiples partículas en cuya composición intervienen proteínas, grasas, fosfolípidos y colesterol²¹. El número de las mismas no está en relación con la colesterolemia²². Por el contrario, existen condiciones fisiológicas (post-prandium) o patológicas (nefrosis, diabetes, etc.) en las cuales, las partículas aumentan de número y de tamaño y en estas condiciones aumenta el nivel de colesterol de la sangre. Moreton^{23, 25} ha estudiado estas condiciones por medio de la nefelometría. Recientemente se han aplicado técnicas de ultracentrifugación para los mismos problemas^{26, 27} separándose las partículas de acuerdo con su densidad en diversas capas, clasificables en unidades Sf que se expresan en cm/seg/dina/gramo. Mientras más alto el número Sf, más grande la partícula y de menor densidad es. Normalmente en el hombre, existen distintas clases de partículas: a) partículas de 3 a 12 Sf, constituídas por pequeñas micelas de lipoproteínas, aparentemente en relación con el transporte normal de estos materiales; b) partículas de 10 a 12 Sf sobre cuya importancia volveremos luego; c) partículas de 40 a 70 Sf o mayores, que constituyen quilomicrones relacionados con la hiperlipemia alimenticia. En los conejos alimentados con colesterol, aumentan grandemente las partículas de 3 a 12 Sf y aparecen otras de 10 a 20 Sf, en relación con las lesiones arterioescleróticas que se desarrollan en estos animales y cuyo aumento es paralelo a la hipercolesterolemia. En casos de pacientes con infarto de miocardio, se encuentran las partículas de 10 a 20 Sf en mayor proporción que en los sujetos

normales, por lo que Gofman y col. vinculan estas grandes micelas lipoproteicas con el desarrollo de la arteriosclerosis en el hombre.

4 *Colesterolasas y arteriosclerosis.* En el plasma de los sujetos normales, existe una enzima que esterifica el colesterol libre²⁸ y aparentemente se ha demostrado una diferencia con los pacientes arterioscleróticos. En efecto, si se incubaba plasma humano a 37° durante 72 horas, el 30 % del colesterol libre es esterificado. En la mayoría de los pacientes coronarios tal reacción no sucede²⁹ así tampoco como en los sujetos con trastornos hepáticos³⁰.

b) COLESTEROL EXÓGENO Y ARTERIOSCLEROSIS.

Ya hemos dicho que la administración de colesterol aumenta transitoriamente la colesterolemia³³. Sin embargo gracias a mecanismos de regulación desconocidos, en los sujetos normales³¹ y en los pacientes coronarios³² no existe relación entre la cantidad de colesterol ingerido en la dieta habitual y la colesterolemia, aunque dietas anormalmente ricas en grasas, como las que se usan en el tratamiento de la úlcera péptica, son capaces en apariencia de acrecentar la frecuencia de lesiones coronarias³³. Por el contrario, una dieta desprovista de colesterol, es capaz de hacer descender la colesterolemia de sujetos normales, la que se eleva nuevamente al ingerir dietas ricas en grasa, pero sin colesterol³⁴.

Aún cuando, como hemos dicho, los niveles de colesterol en sangre no tienen relación con el colesterol exógeno de las dietas habituales, los sujetos arterioscleróticos muestran diferencias en otros aspectos del metabolismo graso y para demostrarlas se han estudiado los niveles que adquieren en la sangre los distintos lípidos después de una comida grasa (curva de tolerancia grasa³⁵). Morrison y col.³⁶ observaron que los niveles alcanzados frente a un estímulo standard, era distinto en los jóvenes que en los viejos. Becker y col.³⁷ también observaron que la quilomicronemia post-alimenticia era más alta y más prolongada en los viejos que en los jóvenes. Mediante la ingestión de detergentes o de lipasa pancreática, la curva de tolerancia grasa de los viejos fué similar a la del grupo joven, por lo que concluyen los autores que existiría un factor pancreático en la génesis de la arteriosclerosis. Moreton^{23, 24, 25}, ha medido la turbidez del plasma mediante nefelometría y también

demostró la anormalidad de la tolerancia a las grasas en otros estados hiperlipémicos como la diabetes, nefrosis, etc.

c) PRESENCIA DE ARTERIOSCLEROSIS EN LOS SUJETOS CON UN METABOLISMO ALTERADO DEL COLESTEROL.

Estos pacientes, que se caracterizan por tener un nivel elevado de colesterol en la sangre, poseen las mismas limitaciones a que ya hicimos referencia, es decir, que no se puede inferir el estado del metabolismo del colesterol en los tejidos sólo por tener un nivel elevado de esta sustancia en la sangre. Sin embargo, esta inferencia parece correcta en estas circunstancias, pues todos ellos presentan depósitos anormales de colesterol y la arteriosclerosis es sumamente frecuente en estas afecciones, constituyendo una complicación o la causa de muerte más común en la hipercolesterolemia familiar o idiopática, hipotiroidismo, nefrosis, hiperadrenalismo, etc.

En la obesidad, por el contrario, no existe hipercolesterolemia, no variando los niveles en sangre de pacientes obesos sometidos a rígidas dietas hipocalóricas³⁸. Tampoco existe relación entre obesidad y arteriosclerosis, en contra del concepto generalizado que tal supone, como lo demostraran Faber y Lund³⁹ estudiando químicamente la aorta al observar que la obesidad no influye sobre el contenido de colesterol de la misma. También recientemente Garn y col.⁴⁰ demostraron que, si bien es cierto que un grupo de pacientes coronarios era obeso en relación a los pesos considerados normales, no diferían, en cambio, de un grupo control semejante, no coronario.

RESUMEN

Los argumentos señalados muestran una evidente relación entre el metabolismo del colesterol y la presencia de arteriosclerosis, observándose un aumento de dichas lesiones cuando existe hipercolesterolemia, aunque, por el contrario, frecuentemente ocurra la arteriosclerosis con niveles "normales" de colesterol. Tal relación, además, y, en contra de lo que sucede con la arteriosclerosis experimental, es positiva sólo para el colesterol endógeno. Una aparente excepción a lo dicho es el posible aumento de arteriosclerosis coronaria señalado en pacientes ulcerosos sometidos a dietas muy ricas en grasas y la mayor quilomicronemia post-alimenticia de la edad avanzada.

2) ARTERIOSCLEROSIS EXPERIMENTAL

Es evidente que las relaciones entre el colesterol y la arteriosclerosis se ven especialmente reforzadas por haberse provocado lesiones arterioscleróticas en distintas especies mediante la ingestión de dicha substancia. Sin embargo, a pesar de que las lesiones constituídas son anatomopatológicamente semejantes a las humanas, existen diferencias de localización y de mecanismo que impiden homologar exactamente los resultados experimentales con la afección clínica. Así, en el conejo, por ejemplo, es necesaria una hipercolesterolemia elevada y prolongada para la aparición de lesiones arterioscleróticas, cuya localización no es semejante al hombre. En el pollo la evolución de la arteriosclerosis se ve influenciada claramente por el colesterol exógeno, lo que no está del todo comprobado en el hombre. En el perro es necesario provocar hipotiroidismo junto con la administración de colesterol para provocar arteriosclerosis, condiciones no siempre operantes en el hombre. En el mono, por último, debe existir deficiencia de piridoxina, no demostrable en el hombre en condiciones patológicas similares.

Pese a todas las diferencias anotadas y, a pesar de que existen también especies —como la rata— a las que la administración prolongada de colesterol no provoca la aparición de lesiones arterioscleróticas, es evidente que los estudios experimentales vinculan al colesterol en la génesis de la arteriosclerosis y pueden ayudar a comprender el mecanismo de producción y al estudio de su posible prevención.

A) CONEJO

Este animal, que también muestra lesiones espontáneas, fué el primero en el cual ha sido posible provocar experimentalmente lesiones de arteriosclerosis mediante la ingestión de colesterol ^{41, 42}. A pesar de que los experimentos realizados en esta especie son muy numerosos, a todos cabe la crítica que siendo el conejo un animal herbívoro, su organismo no está acostumbrado al metabolismo del colesterol en las cantidades enormes que son necesarias para la obtención de arteriosclerosis. Concomitantemente con las lesiones arteriales se produce, además, infiltración masiva de colesterol en distintos parénquimas como el hígado, adrenales, córnea, etc. así tam-

bién como en los vasos pulmonares, venas sistémicas, tendones, etc. Las lesiones arteriales difieren en su patogenia según los distintos autores. Anitchkow ⁴³ y Duff ⁴⁴ sostienen que antes de la infiltración con las células espumosas características, existen trastornos degenerativos en la substancia fundamental de las arterias. Leary ⁴⁵ niega la lesión inicial de la substancia fundamental por no haberla observado y cree que la infiltración celular es primitiva, proviniendo dichas células del sistema retículoendotelial del hígado. La administración de colesterol disminuye la síntesis de colesterol endógeno, como se ha demostrado con isótopos radioactivos ⁴⁶, aunque dicha síntesis continúa en todos los órganos a pesar de la administración masiva de colesterol exógeno (estudios realizados mediante H³ ⁴⁷). La diabetes aloxánica inhibe el depósito de colesterol en el conejo, pero no es capaz de hacer regresar lesiones constituídas ⁴⁸. La administración de colina no modifica la arteriosclerosis provocada en el conejo por colesterol ^{49, 50}. En cambio, si se administran detergentes a conejos alimentados con colesterol, aumentan los fosfolípidos en la sangre y disminuye la incidencia de arteriosclerosis ^{51, 52}.

B) POLLO

El pollo experimenta lesiones típicas de arteriosclerosis espontánea, pero su aparición es muy posterior a los períodos que se estudian experimentalmente. Las lesiones provocadas mediante la ingestión de colesterol, por el hecho de ser omnívoro, no están sujetas a las mismas críticas hechas al conejo, animal herbívoro y en cuya alimentación habitual no interviene el colesterol. La administración de dietas con alto contenido de colesterol produce hipercolesterolemia y arteriosclerosis precoz en el pollo ⁵³. Si la dieta tiene un contenido no muy elevado de colesterol, no se produce hipercolesterolemia pero sí arteriosclerosis, demostrándose que no es necesario un paralelismo estrecho entre los niveles sanguíneos y el metabolismo tisular ⁵⁴. La arteriosclerosis espontánea se produce a pesar de que se someta a los pollos a dietas bajas en grasa, aún cuando es menos marcada que en los controles, sugiriendo la importancia del colesterol endógeno en la génesis de la arteriosclerosis ⁵⁵. La hipercolesterolemia y arteriosclerosis suceden igualmente en pollos enflaquecidos por dietas de bajo valor calórico suplementada con colesterol, demostrando así: 1) que el colesterol puede ser usado sólo restringidamente con fines calóricos y, 2) que la obesi-

dad no está correlacionada necesariamente con la arteriosclerosis ⁵⁶.

Los factores lipotrópicos colina e inositol son incapaces de prevenir la arteriosclerosis en el pollo, sea ella espontánea o provocada por colesterol o por stilbestrol ^{57, 58}. El tiroides desecado disminuye la colesterolemia y la incidencia de arteriosclerosis en pollos alimentados con dietas ricas en colesterol. En pollos tratados con stilbestrol, la administración de tiroides disminuye la presencia de arteriosclerosis, aunque no influye sobre los niveles sanguíneos de colesterol en experimentos prolongados, por lo que es posible que la acción protectora del tiroides se efectúe a través de otros mecanismos tisurales (?), y no sólo por disminuir la hiperlipemia ⁶⁰. La hipertensión por ingestión de sal no influye sobre la aparición de arteriosclerosis espontánea en el pollo ⁶¹.

C) MONO

En el mono, la administración de colesterol no produce lesiones arterioscleróticas, en cambio, Rinehart y Greenberg ⁶², produjeron lesiones arterioscleróticas en monos sometidos a dietas pobres en piridoxina. La secuencia de las lesiones indicaría primero un aumento de la sustancia fundamental metacromática con una proliferación endotelial y colágena posterior. Sólo cuando se produce la degeneración de todos estos elementos aparecería la infiltración lipoidea ⁶³. Para estos autores, la avitaminosis trastornaría el metabolismo proteico, produciéndose así el depósito de sustancia mucioidea. Dicha avitaminosis estaría también en relación con el metabolismo del colesterol, ya que en monos alimentados con dietas suplementadas con colesterol al 1 %, la colesterolemia fué mayor si existía concomitantemente deficiencia piridoxínica ⁶⁴.

D) PERRO

Las lesiones arterioscleróticas espontáneas son raras en el perro ⁴⁵. Rich y Duff ⁶⁶ provocaron hialinización de las arterias subcutáneas del perro mediante la inyección localizada de enzimas proteolíticas. Hueper ⁶⁷, produjo lesiones en la íntima mediante la inyección endovenosa de coloides de alto peso molecular. En realidad, es sólo recientemente que se ha podido reproducir la arteriosclerosis en el perro mediante la ingestión de colesterol, asociándolo con el tiouracilo ⁶⁸. La arteriosclerosis así provocada tiene una distribu-

ción semejante a la humana⁶⁹, y no es prevenida por la colina⁷⁰. Es interesante señalar que en perros alimentados con dietas sin colesterol disminuye la colesterolemia, pero en cambio aumenta si se administra simultáneamente tiouracilo⁷¹. Las lesiones primitivas en los perros alimentados con colesterol-tiouracilo consisten en infiltración con sustancias sudanófilas de las células endoteliales y de la mitad interna de la media. La proliferación de la íntima es aparentemente posterior⁷². La infiltración lipoidea desaparece cuando disminuye la hipercolesterolemia al abandonar el régimen alimenticio experimental y se acumula alrededor de los vasa vasorum, sugiriendo su reabsorción por los linfáticos adventiciales⁷³.

E) RATA

En la rata se han descrito lesiones arteriales espontáneas, pero preferentemente situadas en la media de la aorta y de las arterias coronarias: pérdida del tejido muscular y reemplazo por tejido fibroso, que puede hialinizarse o calcificarse. No hay paralelamente infiltración de lípidos en la íntima^{74, 75}. Experimentalmente se han provocado lesiones similares en la media por hipervitaminosis D⁷⁶. En las arterias de ratas jóvenes irradiadas se ha provocado un aumento de substancia intersticial y desintegración de las membranas elásticas⁷⁷. En ratas con diabetes aloxánica, la administración de ClNa al 5-10 % produjo lesiones arteriales severas con nefrosclerosis e hipertensión⁷⁸. Los intentos de provocar arteriosclerosis mediante la ingestión de colesterol han fracasado⁷⁹, aún cuando se lo asocie con metiltiouracilo⁸⁰. La inyección intraarterial de colesterol provocaría en cambio, lesiones proliferativas esclerosas⁸¹.

BIBLIOGRAFIA

1. *Leary, T.* — "Arch. Path.", 1941, 52, 507.
2. *Moschkowitz, E.* — Vascular Sclerosis. Oxford University Press, 1942.
3. *Gardner, J. A. y Gainsborough, H.* — 3. Biochem. J., 28, 22, 1938.
4. *Chanulin, J. A. y Ludewig, S.* — "J. Biol. Chem.", 1933, 102, 57.
5. *Page, I. H. y Menschick, W.* — "J. Biol. Chem.", 1932, 97, 359.
6. *Schoenheimer, R. y Breutsch, F.* — "J. Biol. Chem.", 1933, 103, 439.
7. *Aschoff, L.* — Tratado de anatomía patológica, ed. Labor, 2ª ed., Barcelona, 1950.
8. *Schoenheimer, R.* — "Z. physiol. Chem.", 1926, 160, 61.
9. *Leary, T.* — "Arch. Path.", 1936, 21, 419.
10. *Weinhouse, S. y Hirsch, E. F.* — "Arch. Path.", 1940, 29, 31.

11. *Buck, R. C. y Rossiter, R. J.* — "Arch. Path.", 1951, 51, 224.
12. *Sperry, W. M.* — "J. Mt. Sinai Hosp.", 1942, 9, 799.
13. *Man, E. B. y Gildea, E. F.* — "J. Biol. Chem.", 1937, 119, 769.
14. *Bioch, K.* — "Circ.", 1950, 1, 214.
15. *Lande, K. E. y Sperry, W. M.* — "Arch. Path.", 1936, 22, 301.
16. *Faber, M.* — "Acta Med. Scand.", 1946, 125, 418.
17. *Morrison, L. M. y Johnson, K. D.* — "Am. Heart J.", 1950, 39, 31.
18. *Keys, A., Mickelsen, O., Miller, E. v O., Hayes, E. R. y Todd, R. L.* — "J. Clin. Invest.", 1950, 29, 1347.
19. *Gertler, M. M., Garn, S. M. y Lerman, J.* — "Circ.", 1950, 2, 205.
20. — y *Bland, E. F.* — "Circ.", 1950, 2, 517.
21. *Elkes, J. J., Frazer, A. C. y Stewart, H. C.* — "J. Physiol.", 1939, 95, 68.
22. *Frazer, A. C. y Stewart, H. C.* — "J. Physiol.", 1937, 90, 8.
23. *Moreton, J. R.* — "Sc.", 1947, 106, 190.
24. — "Sc.", 1948, 107, 371.
25. — "J. Lab. Clin. Med.", 1950, 35, 373.
26. *Gofman, J. W., Lindgren, F., Elliot, H. E., Mantz, W., Hewitt, J., Strissower, B., Herring, V. y Lyon, T. P.* — "Sc.", 1950, 111, 166.
27. — *Jones, H. B., Lindgren, F. T., Lyon, T. P., Elliot, H. A. y Strissower, B.* — "Circ.", 1950, 2, 161.
28. *Sperry, W. M.* — "J. Biol. Chem.", 1935, 111, 467.
29. *Morrison, L. M., Wolfson, E. y Berlin, P.* — "Circ.", 1950, 2, 479 (P).
30. *Turner, K. B. y Pratt, U.* — "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1949, 71, 633.
31. *Keys, A., Mickelsen, O., Miller E. V. O. y Chapman, C. B.* — "Sc.", 1950, 112, 79.
32. *Gertler, M. M., Garn, S. M. y White, P. D.* — "Circ." 1950, 2, 696.
33. *Plotz, M.* — "Rev. Gastroenterol.", 1948, 15, 628.
34. *Hildreth, E. A., Mellinkoff, S. M., Blair, G. W. y Hildreth, D. M.* — "Circ." 1951, 3, 641.
35. *Blotner, H.* — "Arch. Int. Med.", 1935, 55, 121.
36. *Morrison, L. M., Berlin, P. y González W. F.* — "Am. Heart. J.", 1949, 38, 477 (P).
37. *Becker, G. H., Meyer, J. y Necheless, H.* — "Sc.", 1949, 110, 529.
38. *Walker, W. J. y Wier, J. A.* — "Circ.", 1951, 3, 864.
39. *Faber, M. y Lund, F.* — "Arch. Path.", 1949, 48, 351.
40. *Garn, S. M., Gertler, M. M., Levine, S. A. y White, P. D.* — "Ann. Int. Med.", 1951, 34, 1416.
41. *Ignatowski, A.* — "Bern. d. Mil. Mediz. Akad.", 1908, 16, 174 en Anitschkow, 43.
42. *Anitschkow, N. y Chaladow, S.* — "Zentralbl. F. allg. Path. u. path. Anath.", 1913, 24, 1. — En Anitschkow, 43.
43. *Anitschkow, N. en Cowdry, E. V.* — "Arteriosclerosis, a survey of the problem.", Mac Millan Co., New York, 1933, pág. 271.
44. *Duff, G. L.* — "Arch. Path.", 1936, 22, 161.
45. *Leary, T.* — "Arch. Path.", 1949, 47, 1.
46. *Taylor, C. B. y Gould, R. G.* — "Circ.", 1950, 2, 467 (P).

47. Biggs, M. W. y Kritchewsky, D. — "Circ.", 1951, 4, 34.
48. Duff, G. L., Lyman, G. y McMillan, G. C. — "J. Exper. Med.", 1949, 89, 611.
49. Moses, C. y Longabaugh, G. M. — "Arch. Path.", 1950, 50, 179.
50. Firstbrook, J. B. — "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1950, 74, 741.
51. Kellner, A. — "Am. J. Path.", 1950, 26, 732 (P).
52. Payne, T. P. B. y Duff, G. L. — "Arch. Path.", 1951, 51, 379.
53. Dauber, D. V. y Katz, L. N. — "Arch. Path.", 1942, 34, 937.
54. Stamler, J. y Katz, L. N. — "Circ.", 1950, 2, 705.
55. Horlick, L., Katz, L. N. y Stamler, J. — "Am. Heart. J.", 1949, 37, 689.
56. Rodbard, S., Bolene, C. y Katz, L. N. — "Circ." 1951, 4, 43.
57. Stamler, J., Bolene, C., Harris, R. y Katz, L. N. — "Circ." 1950, 2, 714.
58. *Ibid.* — "Circ.", 1950, 2, 722.
59. Dauber, D., Horlick, L. y Katz, L. N. — "Am. Heart. J.", 1949, 38, 25.
60. Stamler, J., Miller, A. J., Akman, L., Silber, E. N., Bolene, C. y Katz, L. N. — "Circ.", 1950, 2, 523.
61. Stamler, J. y Katz, L. N. — "Circ." 1951, 3, 859.
62. Rinehart, J. F. y Greenberg, L. D. — "Am. J. Path.", 1949, 25, 481
63. *Ibid.* — "Arch. Path.", 1951, 51, 12.
64. Greenberg, L. D. y Rinehart, J. F. — "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1951, 76, 580.
65. Fox, H. en Cowdry, E. V. — "Arteriosclerosis. A survey of the problem". Mac Millan Co., New York, 1933, pág. 153
66. Rich, A. R. y Duff, G. L. — "Bull. Johns Hopkins Hosp.", 1937, 61, 63.
67. Hueper, W. C. — "Arch. Path.", 1941, 51, 11; *Ibid.*, 1946, 41, 130.
68. Steiner, A. y Kendall, F. E. — "Arch. Path.", 1946, 42, 433.
69. —, — y Bevans, "Am. Heart. J.", 1949, 38, 34.
70. Davidson, J. D., Meyer, W. y Kendall, F. E. — "Circ.", 1951, 3, 332.
71. Futch, E. D. III, Tsai, S. J. y Gregory, R. — "Lab. Clin. Med.", 1949, 34, 1602 (P).
72. Bevans, M., Davidson, J. D. y Abell, L. L. — "Arch. Path.", 1951, 51, 288.
73. —, —, y Kendall, F. E. — "Arch. Path.", 1951, 51, 288.
74. Wilens, S. L. y Sproul, E. E. — "Am. J. Path.", 1938, 14, 77.
75. Hummel, K. P. y Barnes, L. L. — "Am. J. Path.", 1938, 14, 121.
76. Ham, A. W. y Lewis, M. D. — "Arch. Path.", 1934, 17, 356.
77. Smith, C. y Loewenthal, L. A. — "Proc. Soc. Exp. Biol. Med.", 1950, 75, 859.
78. Chute, A. L., Orr, J. L., O'Brien, M. J. y Jones, E. E. — "Circ.", 1950, 2, 468 (P).
79. Treadwell, C. R. y Eckstein, H. C. — "J. Biol. Chem.", 1941, 140, 35.
80. Horlick, L. y Havel, L. — "J. Lab. Clin. Med.", 1948, 33, 1029.
81. Malinow, M. R., Hojman, D., Moia, B. e Traldi, A. — (Observaciones no publicadas).