



ORIGINAL

Histología de la placa de ateroma en arterias coronarias de fallecidos después de una revascularización miocárdica quirúrgica



Yanet Pérez Sorí^a, Vivian A. Herrera Moya^a, Ileana Puig Reyes^b,
Francisco L. Moreno-Martínez^{b,*}, Rosa Bermúdez Alemán^a,
Teresita Rodríguez Millares^a y Alexei Fleites Medina^b

^a Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara, Cuba

^b Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara, Cuba

Recibido el 24 de enero de 2018; aceptado el 16 de julio de 2018

Disponible en Internet el 24 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;
Lesiones coronarias;
Necropsia;
Cardiopatía
isquémica;
Revascularización
miocárdica quirúrgica

Resumen

Introducción y objetivos: La cardiopatía isquémica constituye un importante problema de salud. Las características de las placas de ateroma condicionan la evolución de los pacientes. El objetivo fue determinar el grado histológico de las lesiones ateroscleróticas de las coronarias en fallecidos tras una revascularización miocárdica quirúrgica e identificar las complicaciones de las placas graves.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal, prospectivo, de 21 piezas anatómicas de fallecidos durante un período de 3 años. Las coronarias epicárdicas se seccionaron transversalmente cada 1 cm y se seleccionaron los fragmentos impares y las regiones de la anastomosis con los injertos. Se incluyeron en parafina, se colorearon con hematoxilina-eosina y las láminas histológicas se describieron con un microscopio Olympus BHM.

Resultados: Predominaron la edad mayor de 50 años (85,7%), el sexo masculino (81,0%) y el tabaquismo (66,7%). El infarto perioperatorio (38,1%) y el *shock* cardiogénico (33,3%) fueron las principales causas directas de muerte. La mayoría de los injertos fueron venosos (64,6%). Se detectaron 149 lesiones: 116 (77,8%) fueron placas graves y el 47,4% de ellas se localizaban en la descendente anterior. El 81,9% de las lesiones se localizaron en los segmentos arteriales proximales al injerto. Se identificaron 255 complicaciones histológicas en las placas graves; el 75,0% presentó calcificación. Los hipertensos tenían más placas con más complicaciones, pero no se encontró relación estadística significativa entre estas variables.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: flmorenom@yahoo.com (F.L. Moreno-Martínez).

KEYWORDS

Atherosclerosis;
Coronary lesions;
Autopsy;
Ischaemic heart
disease;
Coronary artery
bypass graft surgery

Conclusiones: Predominaron las placas graves, localizadas mayoritariamente en los segmentos proximales de las coronarias, y la descendente anterior fue la más afectada. La calcificación fue la complicación más observada en las placas graves.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Histology of atherosclerotic plaque from coronary arteries of deceased patients after coronary artery bypass graft surgery

Abstract

Background and aim: Ischaemic heart disease is an important health problem. The characteristics of atherosclerotic plaques determine patient outcome. The aim of this study was to determine the histological grade of coronary atherosclerotic lesions in deceased patients after coronary artery bypass graft surgery, and to identify the complications of the severe plaques.

Method: A descriptive, cross-sectional, prospective study was carried out on 21 anatomical pieces of deceased patients over a period of 3 years. The epicardial coronary arteries were sectioned transversally every 1 cm, and the odd numbered fragments and the regions of the anastomosis with the grafts were selected. They were embedded in paraffin, stained with haematoxylin-eosin, and the histological slides were studied using an Olympus BHM microscope. *Results:* An age over 50 years (85.7%), male gender (81.0%), and smoking (66.7%) predominated. Peri-operative infarction (38.1%) and cardiogenic shock (33.3%) were the main direct causes of death. The majority of the grafts were of venous origin (64.6%), and 149 lesions were detected, of which 116 (77.8%) were severe plaques, and 47.4% of them were located in the left anterior descending artery. The large majority (81.9%) of the lesions were located in the arterial segments proximal to the graft. A total of 255 histological complications were detected in the severe plaques, with 75.0% showing calcification. Hypertensive patients had more plaques with more complications, but no statistically significant association was found between these variables.

Conclusions: Severe plaques predominated, mostly located in the proximal segments of the coronary arteries, and the left anterior descending was the most affected artery. Calcification was the most observed complication in the severe plaques.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un importante problema de salud en los países desarrollados¹. En América Latina y en Cuba constituyen la primera causa de muerte^{2,3}. La cardiopatía isquémica de causa aterosclerótica es también la principal causa de muerte y una de las primeras de invalidez laboral, con la consecuente repercusión económica y en la calidad de vida de estos pacientes⁴.

Estas enfermedades representaron más de la cuarta parte de la carga de mortalidad mundial en el año 2000 y se espera que aumente para el 2050².

Las arterias coronarias, por la influencia de los factores de riesgo, sufren procesos patológicos específicos—como la aterosclerosis— que dañan la íntima y el resto de las capas de la pared arterial, por lo que producen isquemia miocárdica^{4,5}. Algunos de los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo mueren en las primeras horas del inicio de los síntomas; cerca de un 10%, en las primeras semanas y los que sobreviven —que representan la mayoría gracias a los avances en el tratamiento— tienen disminuida su longevidad y presentan 5 veces más probabilidad de morir

en los 5 años siguientes que aquellos sin antecedentes de enfermedad coronaria⁴.

La aterosclerosis es considerada en la actualidad como un problema de salud mundial, pero el padecimiento es tan antiguo como la humanidad, pues existen descripciones de placas ateromatosas en momias egipcias, 500 años antes de Cristo. En tal sentido, llama la atención, a pesar de los avances científico-técnicos, el interés mostrado por los profesionales involucrados y los importantes recursos económicos destinados para su estudio, pues en la evolución histórica de este fenómeno se han mantenido siempre las mismas manifestaciones clínico-patológicas y sus expresiones patomorfológicas^{6,7}.

Independientemente de la introducción de técnicas y métodos novedosos, que han permitido perfeccionar su estudio en las últimas décadas, aún queda mucho por lograr y se necesitan más investigaciones para profundizar en el conocimiento de la aterosclerosis. Por estas razones, el objetivo de esta investigación ha sido abordar una cuestión muy poco explorada, como es la caracterización histológica de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias en fallecidos tras una revascularización miocárdica quirúrgica;

además, identificar las alteraciones de las placas que las definen como grave y establecer su relación con variables clínicas.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, prospectivo en muestras necróscas de arterias coronarias obtenidas de 21 fallecidos después de una revascularización miocárdica quirúrgica, en el Cardiocentro Ernesto Che Guevara de Santa Clara (Cuba), durante 3 años.

Criterios de inclusión y exclusión

En el período evaluado hubo 56 pacientes, operados del corazón, que fallecieron por cualquier causa después de la cirugía cardíaca. Para esta investigación se incluyó a aquellos con revascularización miocárdica quirúrgica. Criterio imprescindible, además, fue la buena calidad de las láminas histológicas, razón por la cual no fue necesario excluir a ningún integrante de la muestra.

Recolección del dato primario

Una vez revisado el protocolo de necropsia, se revisaron las historias clínicas y se confeccionó un formulario para la recolección de los datos ([Anexo 1, material suplementario](#)).

De las historias clínicas se obtuvieron las variables demográficas (edad, sexo y color de la piel), clínicas y quirúrgicas (factores de riesgo, antecedentes patológicos, diagnóstico clínico, tipo y cantidad de injertos aortocoronarios) y las relacionadas con el resultados del estudio angiográfico.

Los diagnósticos *pre mortem* fueron extraídos de las historias clínicas y de los protocolos de necropsia, y organizados cronológicamente precisando las causas básica y directa de muerte.

Procesamiento de las piezas anatómicas

En cada material de necropsia se separó el corazón del resto de las vísceras, se abrió el pericardio y se seccionaron las arterias aorta y pulmonar 2 cm por encima de las anastomosis de los injertos y del plano valvular, respectivamente, y se seccionaron las venas cava y las pulmonares, a su entrada en las aurículas. Una vez liberado el corazón, se disecaron y extrajeron las arterias coronarias, con un mínimo de grasa epicárdica y los hemoductos injertados, todo lo cual fue fijado en formol al 10% durante 24 h.

Procesamiento de las arterias coronarias y los injertos

Las 48 arterias coronarias en las que se implantó algún injerto fueron medidas longitudinalmente desde su parte más distal hasta el *ostium* de salida en su seno de Valsalva

correspondiente, luego se seccionaron de forma transversal en el mismo orden y dirección, haciendo cortes a una distancia de 1 cm para el examen macroscópico, respetando el sitio de la anastomosis con el injerto, tras lo cual se obtuvieron 242 segmentos arteriales, que fueron procesados para su estudio.

Análisis macroscópico

Fueron seleccionados los fragmentos impares, de modo que cada arteria coronaria se comenzó a describir a partir del primer fragmento distal. También se describió el injerto y su unión con la coronaria correspondiente y se aclaró el tipo de anastomosis (venoso-arterial o arterial-arterial). Siempre se respetó la localización de la unión del puente con la coronaria, ya fuera a un nivel par o impar, la cual se tomó como referencia para delimitar las porciones proximal y distal de cada arteria con relación al injerto. En caso de observarse lesión aterosclerótica, se precisó su localización, se describió su extensión, presencia subjetiva o no de calcio y el porcentaje de oclusión de la luz vascular. Para la determinación de este último aspecto se realizó una evaluación del corte transversal virtualmente dividido en 4 porciones y se expresó en porcentaje (%) el resultado de la observación, para, por último, definir de forma cualitativa la obstrucción en leve, moderada y grave según el criterio del observador, de acuerdo con las recomendaciones conjuntas del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*⁸.

Análisis microscópico

Preparación de láminas e interpretación microscópica

A cada fragmento analizado macroscópicamente se le realizó estudio histológico. Para ello se rotularon con el nombre del vaso y su código numeral según el nivel de sección. Luego se realizó un proceso de descalcificación menor de 24 h y después fueron procesados siguiendo la técnica de inclusión en parafina. Los bloques fueron preparados colocando la muestra de forma tal que, al realizar los cortes, estos interesaran los vasos en todo su espesor. Se utilizó un micrótopo vertical para realizar los cortes seriados, que tuvieron un grosor medio de 5 μm . Se empleó la coloración de hematoxilina-eosina y se prepararon 290 láminas histológicas, que fueron analizadas en un microscopio Olympus BHM.

El objetivo 10x se utilizó para obtener una información panorámica del corte, precisando la existencia del vaso sanguíneo en su totalidad y, en el caso del sitio de la unión del injerto, la presencia de ambos hemoductos (arteria coronaria e injerto). Con el objetivo 20x se determinó la permeabilidad del vaso y, en caso de obstrucción, se precisó la etiología más probable. La obstrucción por placa ateromatosa en la pared se definió empleando la misma metodología y clasificación utilizada en la observación macroscópica. Luego se trabajó con el objetivo 40x para realizar el estudio descriptivo de la pared del vaso afectado en su morfología

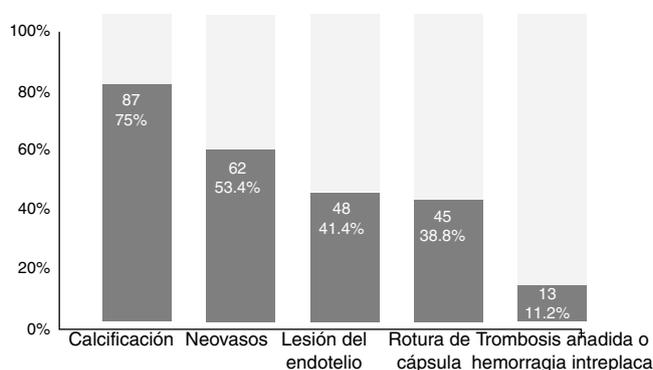


Figura 1 Complicaciones que definieron la gravedad de las placas (n = 116). Hematoxilina-eosina. Objetivo 40×.

por la lesión aterosclerótica, en la que se precisaron sus detalles hísticos para definirla como estría adiposa, placa fibrosa y placa grave (fig. 1 suplementaria), según la clasificación de la *American Heart Association*⁹.

Variables

Factores de riesgo aterogénico: factores clásicos que poseen una relación positiva de interdependencia (causa-efecto) con la enfermedad: hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo y obesidad⁷.

Causa directa de muerte: enfermedad o estado patológico que produce la muerte directamente^{10,11}.

Causa básica de muerte: enfermedad que inició el proceso que llevó al paciente a la muerte^{10,11}.

Estría adiposa: es la lesión aterosclerótica de grado I, lesión inicial o banda de grasa. Está formada por células llenas de vacuolas de grasas que se conocen con el nombre de células espumosas, lipófagos o aterocitos. Generalmente no protruye hacia la luz arterial y, si lo hace, es muy discretamente, por lo que no modifica el flujo sanguíneo^{1,6,9}.

Placa fibrosa: es la lesión aterosclerótica de grado II, en ella suele observarse el núcleo central de lípidos extracelulares —con cristales de colesterol y abundantes células espumosas— rodeado de la cápsula fibrosa más o menos colagenizada e hialinizada que le da el nombre a esta lesión. Contribuye a la estenosis de la luz arterial^{1,6,9}.

Placa grave: es la lesión aterosclerótica de grado III, se trata de una placa fibrosa que ha sufrido alguna de las alteraciones (complicaciones) siguientes: a) lesión del endotelio; b) fisura o rotura de la cápsula con inicio de la formación de un trombo; c) presencia de grupos de plaquetas agregadas y adheridas al endotelio que inician la formación de un trombo o trombosis establecida en la pared arterial; d) neovasacularización; e) hemorragia intraplaca o f) depósitos de calcio en la íntima y media arterial^{1,6,9}.

Porción proximal/distal al injerto: segmento de la arteria coronaria previo/posterior al sitio de inserción del injerto.

Obstrucción leve, moderada y grave por placa ateromatosa: cuando la lesión ocupa menos del 50%, entre el 50 y el 75% y más del 75% de la luz vascular, respectivamente⁸.

Procesamiento de la información

La información recolectada fue procesada mediante el paquete estadístico SPSS, versión 15 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo de las variables (número y porcentaje) y para determinar sus relaciones se aplicó la prueba de significación de Monte Carlo asociada al estadístico exacto de Fisher.

Aspectos éticos

Para la realización de este trabajo se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Cardiocentro Ernesto Che Guevara y la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara (Cuba).

Resultados

Las características demográficas y clínicas, así como las causas de muerte de los 21 pacientes estudiados, se muestran en la *tabla 1*, donde se puede observar que predominaron el sexo masculino (81,0%), la edad mayor de 50 años (85,7%) y el color blanco de la piel (66,7%). El hábito de fumar fue el factor de riesgo aterogénico más frecuentemente encontrado (66,7%), las 3/4 partes de los fallecidos tenían un infarto miocárdico previo y solo uno de cada 5 pacientes tenía una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal. Todos tenían más afectada la descendente anterior, el 52,4% tenía enfermedad de 3 vasos y al mismo porcentaje se le injertaron 2 hemoductos. La suma del infarto perioperatorio y el *shock* cardiogénico representó el 71,4% de las causas directas de muerte. Se clasificaron como «otras» la disfunción neurológica grave y la insuficiencia respiratoria aguda.

Como era de esperar en pacientes fallecidos, predominaron las placas graves, que representaron el 77,8% de las 149 lesiones ateroscleróticas encontradas en todas las arterias coronarias estudiadas (*tabla 2*). Estas placas graves fueron más frecuentes, con diferencia estadística significativa, en el sexo masculino (87,9%; $p=0,005$) y en el segmento arterial previo al injerto (90,5%; $p<0,001$); sin embargo, no se encontró relación estadística respecto al color de la

Tabla 1 Características demográficas y clínicas, y causas de muerte de los pacientes en estudio (n = 21)

VARIABLES	Nº	%
Características demográficas		
Sexo masculino	17	81,0
Edad (años, media ± DE)	56,7 ± 9,8	
Mayores de 50 años	18	85,7
Color blanco de piel	14	66,7
Factores de riesgo aterogénico		
Hipertensión arterial	13	61,9
Diabetes mellitus	10	47,6
Hiperlipidemia	11	52,4
Tabaquismo	14	66,7
Obesidad	13	61,9
Enfermedad coronaria previa		
Angina estable crónica	5	23,8
Infarto previo	16	76,2
FEVI		
Reducida (<0,40)	8	38,1
Límitrofe (0,40-0,50)	9	42,9
Normal (>0,50)	4	19,0
Vaso coronario afectado		
Descendente anterior	21	100
Circunfleja	13	61,9
Coronaria derecha	14	66,7
Número de vasos enfermos		
1	1	4,8
2	9	42,9
3	11	52,4
Número de injertos quirúrgicos		
1	2	9,5
2	11	52,4
3	8	38,1
Causa directa de muerte		
IAM perioperatorio	8	38,1
Shock cardiogénico	7	33,3
Fallo múltiple de órganos	4	19,0
Otras	2	9,5
Causa básica de muerte		
EA severa de vasos coronarios	20	95,2
EA generalizada	1	4,8

EA: enfermedad ateromatosa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio

piel ($p=0,878$), la arteria coronaria afectada ($p=0,322$), la presencia de factores de riesgo como hipertensión arterial ($p=0,794$), diabetes mellitus ($p=0,439$) o hiperlipidemia ($p=0,378$), ni respecto a los antecedentes de una u otra forma de presentación de la enfermedad coronaria (angina estable o infarto previo, $p=0,603$).

La figura 1 muestra la distribución de las 255 complicaciones encontradas en las 116 placas graves, en las que predominaron la presencia de calcio (75,0%) y la neovascularización (53,4%).

El comportamiento de la permeabilidad de los 242 segmentos arteriales de los vasos nativos estudiados se muestra

en la tabla 3, donde se puede observar la escasa variabilidad que existe entre los métodos de observación macro- y microscópico cuando la obstrucción del vaso es leve o está ausente; sin embargo, estas diferencias son más evidentes cuando la obstrucción es mayor (moderada y grave), sin que se hayan encontrado diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$).

Las 3 arterias coronarias estuvieron afectadas, por lo que todas recibieron injertos. Predominaron los venosos (64,6%), pero el uso de los arteriales fue significativamente mayor en la descendente anterior (94,1%; $p < 0,001$), aunque llama la atención que el 16,1% de los venosos fue injertado en esa importante arteria (tabla 4). También se encontró una relación estadísticamente significativa ($p=0,004$) entre el tipo de injerto y su permeabilidad, pues el 41,9% de los venosos presentó obstrucción completa por trombo. En contra de lo que se podría esperar, por ser un estudio en fallecidos, las 2/3 partes de los injertos estaban permeables y solo uno de los arteriales (5,9%) tenía trombo.

Discusión

Aspectos clínico-quirúrgicos

La cirugía de revascularización miocárdica ha sido, durante décadas, uno de los principales pilares del tratamiento para los pacientes con coronariopatía grave: mejora la supervivencia, los síntomas y la calidad de vida, pero no está exenta de complicaciones y riesgo de muerte. Algunas de ellas (infarto perioperatorio, shock cardiogénico y fallo múltiple de órganos) fueron encontradas en esta investigación, lo que coincide con lo informado por otros autores como causas más frecuentes de muerte en este subgrupo de pacientes¹²⁻¹⁴.

La aterosclerosis generalizada o localizada en las regiones más frecuentes y peligrosas (arterias coronarias, cerebrales o aorta y sus ramas distales) constituye la enfermedad más reportada como iniciadora del proceso que lleva al paciente a la muerte (causa básica)^{15,16}. Lo cual también se ha señalado en diversos estudios internacionales y otros realizados en Cuba, basados en el Sistema Automatizado de Registro y Control de Anatomía Patológica (SARCAP, Cuba)¹⁶⁻¹⁸.

En nuestro trabajo la enfermedad ateromatosa severa de las arterias coronarias fue la causa básica predominante, hecho esperado por investigar a este subgrupo específico de pacientes. Este resultado se corresponde con los informes de la Dirección Nacional de Estadística del Ministerio de Salud Pública de Cuba^{3,10} y con trabajos publicados en otros países^{13,14,19,20}.

En la cirugía de revascularización miocárdica se emplean ambos tipos de injertos autólogos, arteriales y venosos^{21,22}. Sin embargo, a diferencia de lo encontrado en nuestra investigación, se prefiere el uso de varios hemoductos arteriales, no solo de la arteria mamaria interna izquierda, sino también de la derecha, radial y gastroepiploica²¹⁻²⁵.

Casi las 2/3 partes de los injertos en la muestra estudiada fueron venosos y, de los arteriales, solo se empleó la arteria mamaria interna izquierda (fig. 2 suplementaria). Esto, unido a la colocación de injertos de vena safena en la descendente anterior en 5 pacientes, puede haber influido en su desfavorable evolución.

Tabla 2 Características de la lesión aterosclerótica en relación con variables anatómicas y clínicas

VARIABLES	Total de lesiones (n = 149)	Estría adiposa (n = 4)	Placa fibrosa (n = 29)	Placa grave (n = 116)	p ^a
<i>Características demográficas</i>					
Sexo masculino	125 (57,0)	1 (25,0)	22 (75,9)	102 (87,9)	0,005
Edad (años)	56,7 ± 9,8	53,7 ± 10,4	57,3 ± 7,9	58,8 ± 8,2	-
Color blanco de piel	94 (51,4)	2 (50,0)	18 (62,1)	74 (63,8)	0,878
<i>Arteria coronaria afectada</i>					
Descendente anterior	69 (46,3)	0 (0,0)	14 (48,3)	55 (47,4)	0,322
Coronaria derecha	49 (32,9)	3 (75,0)	10 (34,5)	36 (31,0)	
Circunfleja	31 (20,8)	1 (25,0)	5 (17,2)	25 (21,6)	
<i>Relación con el injerto</i>					
Proximal	122 (81,9)	0 (0,0)	17 (58,6)	105 (90,5)	<0,001
Distal	27 (18,1)	4 (100)	12 (41,4)	11 (9,5)	
<i>Diabetes mellitus</i>					
Sí	68 (45,6)	1 (25,0)	11 (37,9)	56 (48,3)	0,439
No	81 (54,4)	3 (75,0)	18 (62,1)	60 (51,7)	
<i>Hipertensión arterial</i>					
Sí	103 (69,1)	3 (75,0)	22 (75,9)	78 (67,2)	0,794
No	46 (30,9)	1 (25,0)	7 (24,1)	38 (32,8)	
<i>Hiperlipidemia</i>					
Sí	96 (64,4)	2 (50,0)	23 (79,3)	84 (72,4)	0,378
No	53 (35,6)	2 (50,0)	6 (20,7)	32 (27,6)	
<i>Antecedente de enfermedad coronaria</i>					
Angina estable crónica	39 (26,2)	1 (25,0)	15 (51,7)	52 (44,8)	0,603
Infarto previo	110 (73,8)	3 (75,0)	14 (48,3)	64 (55,2)	

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Significación de Monte Carlo asociada al Estadístico Exacto de Fisher.

No hay dudas de que la elección del injerto (arterial o venoso) influye en la supervivencia²⁶. El espasmo es causa de infarto perioperatorio, pero es de más fácil diagnóstico durante la monitorización eléctrica y hemodinámica. La obstrucción completa por trombo, más esperada en los fallecidos, fue encontrada en un 29,2% del total de injertos y en un 41,9% de los venosos de este estudio.

La oclusión trombótica es la principal responsable de la disfunción precoz del injerto de safena (primer mes poscirugía^{21,27}), lo cual coincide con nuestros resultados, pues los individuos estudiados fallecieron en ese período, y la mayor causa de obstrucción de sus injertos fue precisamente la presencia de trombosis en el injerto de safena.

Aspectos histológicos y complicaciones

La placa grave es la continuidad biológica evolutiva de la progresión de la placa fibrosa. Se conoce la incidencia que tienen los factores de riesgo en la progresión y gravedad del proceso aterosclerótico, por lo cual consideramos que la coexistencia de varios de ellos en los individuos de la muestra estudiada determinó el predominio de la lesión aterosclerótica avanzada y la baja presentación de la inicial: la estria adiposa. La mayoría de los pacientes tenía más de 50 años y, a mayor edad, mayor tiempo de evolución de

la enfermedad y de exposición a los factores de riesgo y estilos de vida inadecuados, lo que explica que el proceso de transformación morfológica de las lesiones se produjera con suficiente intensidad. Esto coincide con lo planteado en otras investigaciones, en las que el predominio de las placas fibrosas y graves se ha observado en los individuos de mayor edad^{1,2,6,20,28}.

La coronaria más importante es la descendente anterior²⁹. Varios estudios, al igual que el nuestro, han encontrado que es la arteria más afectada por la aterosclerosis y en la que, con más frecuencia, se encuentran placas graves^{20,30-32}. Sin embargo, debido al escaso tamaño muestral, no encontramos significación estadística porque en ella solo se detectaron 14 de las 29 placas fibrosas y 55 de las 116 graves.

Vyas et al.³³ encontraron, en 113 necropsias de fallecidos por causas no cardíacas, que 83 de ellos (73,45%) tenían evidencia de aterosclerosis, el 82% eran hombres, la arteria más afectada fue la descendente anterior (69%) y el 22% tenía enfermedad de 3 vasos.

La distribución de las placas ateroscleróticas en las arterias del ser humano ha sido ampliamente estudiada. En el caso de las coronarias se sabe que la zona más afectada es la inicial, sobre todo los primeros 6 cm aproximadamente, que comprenden sus segmentos proximales y medios. De ahí que la mayoría de los injertos durante la cirugía se coloquen

Tabla 3 Permeabilidad de las arterias coronarias en las observaciones morfológicas (n = 242)

Obstrucción	Macroscópica		Microscópica	
	Nº	%	Nº	%
No	94	38,8	95	39,3
Por placa				
Leve	46	19,0	41	16,9
Moderada	49	20,3	68	28,1
Grave	52	21,5	36	14,9
Por trombo	1	0,4	2	0,8

p > 0,05.

de manera dista la estas regiones y, en cualquier caso, la «relación con el injerto» definida en esta investigación hace que la mayoría de las placas graves estén en la región proximal.

Los resultados de nuestro trabajo reafirman lo referido por la literatura al respecto, en la que se plantea que las lesiones coronarias son predominantemente proximales y medias, y más frecuentes en la descendente anterior. Las lesiones más distales, aunque menos frecuentes, limitan el resultado de la cirugía y constituyen una de las causas de su ineficacia en los primeros meses del posoperatorio, al quedar en una posición distal al sitio de inserción del injerto^{28,29}.

La enfermedad aterosclerótica coronaria sigue un proceso lento y gradual, pero su progresión también se basa en la aparición de cambios agudos en la geometría de la placa. Las graves son las lesiones ateroscleróticas más peligrosas y se originan debido a la influencia de los factores agravantes —disfunción endotelial, cambios hemodinámicos, inflamación y trombosis—, que producen alteraciones en la estructura hística de las placas fibrosas, lo que hace que se vuelvan inestables y precipiten la reducción del flujo sanguíneo coronario y la expresión clínica de la isquemia miocárdica^{28,34,35}.

La aterosclerosis es la única enfermedad vascular conocida que se asocia a la calcificación coronaria. Así se planteó a partir de que Faber, en 1912, notó que la esclerosis media calcificada de Mönckeberg no ocurría en estas arterias^{1,36}. Muchos estudios señalan la presencia de calcio como una de las complicaciones más frecuentes de la aterosclerosis avanzada, que es muestra de la progresión y severidad de la enfermedad, por lo que fue considerada como un importante criterio en la clasificación establecida por la OMS en 1957 y actualizada por la *American Heart Association*⁹. Numerosos estudios coinciden en la alta presentación de calcificación en las lesiones ateromatosas avanzadas, algunos —como el nuestro— abordan el tema desde el punto de vista histopatológico; otros, mediante la tomografía computarizada^{31,37,38}. En tal sentido, la tinción de von Kossa hubiera sido útil para analizar el depósito de calcio y, en consecuencia, el grado de estabilidad de la placa; pero, paradójicamente, esta estabilidad no es, necesariamente, proporcional al grado de obstrucción coronaria. De hecho, algunas investigaciones basadas en el estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)^{39,40} han demostrado las diferencias que existen respecto al volumen y la densidad de la calcificación en las placas vulnerables, pues estos factores están respectivamente asociados, de manera directa e inversa, al

riesgo cardiovascular y a la incidencia de eventos coronarios agudos. Por su parte, Motoyama et al.⁴¹ plantean que las características tomográficas de la calcificación de las placas responsables de síndromes coronarios agudos, es decir, su morfología, es irregular o parcheada.

Las propiedades del endotelio vascular y la disfunción endotelial están bien establecidas y son clave en la formación de nuevos vasos sanguíneos en las placas ateroscleróticas avanzadas. Hay estudios que coinciden con el nuestro en la existencia de neovasos alrededor del núcleo lipídico, pero también se presentan en la capa media y en la frontera entre la media y la íntima^{20,42}.

La placa aterosclerótica está sometida a la acción de una combinación de factores que inducen su rotura. Las lesiones que suelen romperse presentan una configuración marcadamente excéntrica. Las fisuras se producen con frecuencia en la unión de la cápsula fibrosa con la pared arterial normal adyacente, localización asociada a una elevada tensión circunferencial. De forma similar a nuestro estudio, varios autores reportan complicaciones de las placas^{34,42,43}. La más temible es la trombosis sobreañadida, encontrada en el 11,2% de esta muestra, en la que, además, se encontraron todas las posibles lesiones que confieren las características de gravedad a las placas de ateroma^{34,35,42,43}.

Correlación macro-/microscópica

La mayoría de los estudios en pacientes revascularizados coinciden con el nuestro en la baja presentación de trombosis de la arteria nativa. Antes, los trombos se documentaban desde un punto de vista morfológico con mayor frecuencia; hoy, en la época de la trombólisis, resultan mucho menos evidentes^{34,35,43,44}. Además, al ser pacientes tratados con revascularización miocárdica electiva, es improbable que pudieran encontrarse muchos casos de este tipo de trombosis, pues esta complicación de la placa produce síntomas agudos.

Coincidiendo con lo planteado en la literatura, las placas ateroscleróticas estudiadas tuvieron una repercusión estenótica sobre la luz, que produjo diferentes grados de obstrucción y se constató la presencia de trombos sobreañadidos, que produjeron obstrucciones parciales^{35,45-47}.

La utilidad de la necropsia clínica es incuestionable por todos los beneficios que aporta a la Medicina y, sobre todo, en los análisis de mortalidad; de hecho, muchos médicos la catalogan como «la consulta final»¹⁶. Sin embargo, para completar los estudios hechos a simple vista (macroscópicos) se precisa apelar ineludiblemente a la microscopía. En nuestro trabajo los resultados obtenidos mediante la visualización macroscópica cualitativa se aproximaron bastante a los resultados microscópicos. Desafortunadamente no encontramos estudios similares que se interesen por investigar cuán aproximadas resultan las observaciones macro- y microscópicas de las arterias coronarias de estos pacientes.

Factores de riesgo e implicaciones clínicas

La aterosclerosis es una enfermedad que comienza con la vida, pero su prevalencia es mayor en enfermos añosos, pues rara vez se presenta alguna de sus manifestaciones clínicas

Tabla 4 Variables relacionadas con el injerto

VARIABLES	Total de injertos (n = 48)	Arterial (n = 17)	Venoso (n = 31)	p
<i>Localización del injerto</i>				
Descendente anterior	21 (43,7)	16 (94,1)	5 (16,1)	<0,001
Circunfleja	13 (27,1)	1 (5,9)	12 (38,7)	
Coronaria derecha	14 (29,2)	0	14 (45,2)	
<i>Permeabilidad del injerto</i>				
Permeable (sin obstrucción)	32 (66,6)	14 (82,3)	18 (58,1)	0,004
Obstrucción completa por trombo	14 (29,2)	1 (5,9)	13 (41,9)	
Obstrucción leve por placa fibrosa	1 (2,1)	1 (5,9)	0	
Obstrucción leve por placa grave	1 (2,1)	1 (5,9)	0	

Los datos expresan n (%).

antes de la cuarta década de la vida^{5,6}. Es un proceso inflamatorio crónico, silencioso, larvado —que suele ser ignorado por el paciente—, en el cual inciden los estilos de vida y en el que, con el transcurso del tiempo, las lesiones iniciales pueden evolucionar hacia otras más graves, que provocan alteración del flujo sanguíneo con las consecuentes manifestaciones clínicas de los órganos diana⁴⁸⁻⁵⁰.

Los hombres tienen un riesgo relativo de enfermedad arteriosclerótica mayor que las mujeres^{12,33,48,51,52}, y se ha postulado que los estrógenos femeninos pueden tener un efecto beneficioso en este sentido; sin embargo, en nuestra investigación, no se debe tener en cuenta la relación estadística significativa de esta variable con la presencia de placas graves debido al franco predominio del sexo masculino (17/21).

En esta investigación no se encontró relación estadística significativa entre la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia con la presencia de placas graves, lo que se explica por el pequeño tamaño de la muestra y por la gravedad similar de la enfermedad coronaria de los pacientes estudiados, pues es bien conocida la asociación entre estos factores de riesgo clásicos con la aterosclerosis. No obstante, esto pone de manifiesto, una vez más, la necesidad de continuar profundizando en el estudio de la aterosclerosis, porque en la práctica clínica se encuentran a diario pacientes con escasos —a veces únicos— factores de riesgo que desarrollan síndromes coronarios agudos y otros, con varios, que no los desarrollan.

A principios del siglo XX, un grupo de investigadores ingleses se dedicó a estudiar los cuerpos de momias egipcias de más de 2.000 años. Analizaron aortas, coronarias, ilíacas y otras arterias, y llegaron a la conclusión de que la enfermedad no ha sufrido variación morfológica alguna con respecto a cómo se presentaba en esas primeras épocas conocidas de la historia del hombre^{1,4,6}.

¿Qué hemos logrado entonces? Moreno⁵³ planteó que en el primer número de la serie del bicentenario de *The New England Journal of Medicine* aparece un artículo sobre la enfermedad arterial coronaria⁵⁴, lo que pudo estar condicionado por el hecho de que durante estos 200 años la enfermedad cardiovascular, especialmente la cardiopatía isquémica, continúa siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados, a pesar de los avances tecnológicos y de los progresos de la industria farmacéutica. ¿Son muy indisciplinados los pacientes que no cumplen el tratamiento

y los necesarios cambios en sus estilos de vida, o es que aún no hemos logrado encontrar «la clave» para predecir y prevenir el riesgo aterotrombótico y sus manifestaciones clínicas?

Carro⁷ plantea que los pacientes con cardiopatía isquémica no solo tienen una elevada prevalencia de factores de riesgo sino que su control es muy pobre, y que solo enfatizar la importancia de controlarlos en la prevención secundaria implica considerar como bueno el hecho de llegar siempre «demasiado tarde».

Por estas razones podemos asegurar que se requieren aún más investigaciones que profundicen el estudio de la aterosclerosis —como agente causal— para cambiar el curso de una enfermedad que no hemos logrado modificar desde hace más de 2.000 años. Los impresionantes avances diagnósticos y terapéuticos, el intervencionismo coronario percutáneo, la cirugía coronaria y los agentes estabilizadores de placa no pueden ser nuestra meta. No podemos contentarnos con haber cambiado las consecuencias de esta enfermedad, que es lo que hasta ahora hemos logrado hacer, pues la aterosclerosis afecta a todo el endotelio vascular, por lo que también produce enfermedades cerebrovasculares, renales y de otras arterias periféricas, que podrían mejorar y hasta desaparecer —a pesar de la hipótesis— si se logra reducir, controlar o eliminar la formación y desarrollo de las placas de ateroma.

Conclusiones

Este trabajo aborda una cuestión muy poco explorada como es la caracterización histológica de las placas ateroscleróticas obtenidas de las arterias coronarias de pacientes fallecidos tras revascularización, en las que predominaron las placas graves, localizadas mayoritariamente en los segmentos proximales de las coronarias, antes del sitio de inserción del injerto, y en el sexo masculino. La descendente anterior fue la arteria más afectada por el proceso aterosclerótico. La calcificación y la neovascularización fueron las complicaciones más observadas en las placas graves.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2018.07.002>.

Bibliografía

- Fernández-Britto Rodríguez JE. La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cub Invest Biomed*. 1998;17:112–27.
- Rodríguez-Granillo GA, Rosales MA, Madeo M, Diez E, Rodríguez AE. Factores de riesgo y extensión de la enfermedad coronaria evaluada por angiografía coronaria no invasiva. *Rev Argent Cardiol*. 2008;76:112–7.
- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2015. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2016.
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y, Ali F. Atherosclerotic cardiovascular disease: A review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacology*. 2016;24:1–10.
- López Marín L, González Fabián L, Falcón Vilaú L, Fernández-Britto Rodríguez JE. Patomorfología y morfometría de la aterosclerosis en las arterias carótidas y las arterias coronarias con la aplicación del sistema atermétrico. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica [Internet]. La Habana; 2005 [consultado 12 Oct 2017]. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/405.pdf>.
- Fernández-Britto Rodríguez JE. La lesión aterosclerótica y la triada de Virchow en el siglo XXI. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica [Internet]. La Habana; 2004 [consultado 12 Oct 2017]. Disponible en: http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/conferencias/conf_britto.html.
- Carro A. Factores de riesgo cardiovascular, una epidemia ¿prevenible? *CorSalud* [Internet]. 2012;4(1). [consultado 12 Oct 2017]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/corsalud/cor-2012/cor121a.pdf>.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:E266–355.
- Thej MJ, Kalyani R, Kiran J. Atherosclerosis in coronary artery and aorta in a semi-urban population by applying modified American Heart Association classification of atherosclerosis: An autopsy study. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3:265–71.
- Hurtado de Mendoza Amat J. Organización de las causas de muerte. Requisitos metodológicos. En: *En: Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*. La Habana: Ecimed; 2009. p. 29–44.
- Hurtado de Mendoza Amat J. Calidad de la autopsia. Metodología propuesta. En: *En: Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*. La Habana: Ecimed; 2009. p. 21–3.
- López Ramírez M, Nafeh Abi-rezk M, Ramos Veliz Y, Padilla Oliva K, Valdés Álvarez J, Gómez Sardiñas JA, et al. Factores pronósticos para infarto de miocardio perioperatorio y mortalidad inmediata en pacientes tratados mediante revascularización miocárdica quirúrgica. *CorSalud* [Internet]. 2016;8(1):19–28 [consultado 21 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/93/196>.
- Hannan EL, Farrell LS, Wechsler A, Jordan D, Lahey SJ, Culliford AT, et al. The New York risk score for in-hospital and 30-day mortality for coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:46–52.
- Oliveira EL, Westphal GA, Mastroeni MF. Demographic and clinical characteristics of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery and their relation to mortality. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27:52–60.
- Aung E, Rao C, Walker S. Teaching cause-of-death certification: Lessons from international experience. *Postgrad Med J*. 2010;86:143–52.
- Hurtado de Mendoza Amat J, Álvarez Santana R. Registro nacional de autopsias en Cuba. Utilización del SARCAP. *Rev Esp Patol*. 2004;37:13–8.
- Hurtado de Mendoza Amat J. Bases de datos de autopsias. Principales resultados. En: *En: Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*. La Habana: Ecimed; 2009. p. 72–84.
- Rosabal Benítez IL, Aguilera Hernández M. SARCAP. Sistema Automatizado de Registro y Control en Anatomía Patológica. *Multimed* [Internet]. 2012;16(Supl 1). [consultado 29 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2012/muls121m.pdf>.
- Gimenes C, Barrile SR, Martinelli B, Ronchi CF, Arca EA, Gimenes R, et al. Association of pre and intraoperative variables with postoperative complications in coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28:518–23.
- Díaz Valdés YN, Moreno Miravalles MI, Paula Piñera BM, Gutiérrez Alba E, López Marín L, Fernández-Britto JE. Estudio patomorfométrico de la aterosclerosis coronaria y su consecuente lesión miocárdica, en 150 necropsias. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2009;28:44–50.
- Samano N, Geijer H, Liden M, Fremes S, Bodin L, Souza D. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150:880–8.
- LaPar DJ, Crosby IK, Rich JB, Quader MA, Speir AM, Kern JA, et al. Bilateral internal mammary artery use for coronary artery bypass grafting remains underutilized: A propensity-matched multi-institution analysis. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:8–14.
- Cao C, Manganas C, Horton M, Bannon P, Munkholm-Larsen S, Ang SC, et al. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:255–61.
- Suzuki T, Asai T, Nota H, Kuroyanagi S, Kinoshita T, Takashima N, et al. Early and long-term patency of in situ skeletonized gastroepiploic artery after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:90–5.
- Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:427–30.
- Gaudino M, Taggart D, Suma H, Puskas JD, Crea F, Massetti M. The choice of conduits in coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1729–37.
- Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: Pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg*. 2013;257:824–33.
- Kaluski E, Waller A, Patel A, Gerula C, Maher J, Haider B, et al. Clinical applicability of coronary atherosclerotic lesion characterization. *Minerva Cardioangiol*. 2011;59:255–70.
- Song MH. Reappraisal of importance of the left internal mammary artery to the left anterior descending artery in improving

- mid-term outcome in patients with severe left ventricular dysfunction. *Nagoya J Med Sci.* 2013;75(1-2):113-9.
30. Milo Anillo MA, Rodríguez Concepción M, Fernández-Britto Rodríguez JE. Morfometría de las arterias coronarias en fallecidos con alto riesgo aterosclerótico e infarto del miocardio (ANA-I). 9.º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica [Internet]. La Habana; 2007 [consultado 29 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.conganat.org/9congreso/PDF/664.pdf>.
 31. Mendoza Rodríguez V, Llerena Rojas LR, Villanueva LH, Llerena Rojas L, Rodríguez Nande L. Puntuación de calcio en arterias coronarias y presencia de estenosis angiográficamente significativas. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2007;46(3) [consultado 3 Dic 2017]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol46_3_07/med01307.html.
 32. Myers PO, Tabata M, Shekar PS, Couper GS, Khalpey ZI, Aranki SF. Extensive endarterectomy and reconstruction of the left anterior descending artery: Early and late outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1336-40.
 33. Vyas P, Gonsai RN, Meenakshi C, Nanavati MG. Coronary atherosclerosis in noncardiac deaths: An autopsy study. *J Midlife Health.* 2015;6:5-9.
 34. Toros Xavier H, Castellanos R, Fernández-Britto JE. La asociación de dislipidemia y trombosis en la inestabilización de la placa aterosclerótica. *Rev Cubana Invest Biomed [Internet]*. 2005;24(3): [aprox. 6 pp.] [consultado 31 Oct 2017]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol24_3_05/ibi02305.pdf.
 35. Fuster V. Remodelado del trombo: punto clave en la progresión de la aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53 Supl 1:2-7.
 36. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Mönckeberg sclerosis revisited: A clarification of the histologic definition of Mönckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:43-7.
 37. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone Morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res.* 2005;97:105-14.
 38. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S, Hammer C, Mahabadi AA, Moebus S, et al. Prevalence of thoracic aortic calcification and its relationship to cardiovascular risk factors and coronary calcification in an unselected population-based cohort: The Heinz Nixdorf Recall Study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:207-16.
 39. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA.* 2014;311:271-8.
 40. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358:1336-45.
 41. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:319-26.
 42. Kodama T, Narula N, Agozzino M, Arbustini E. Pathology of plaque haemorrhage and neovascularization of coronary artery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2012;13:620-7.
 43. Sarmiento RA, Blanco F, Parisi C, Fandiño S, Gigena G, Blanco R, et al. Actividad inflamatoria en múltiples placas ateroscлерóticas en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol.* 2009;77:81-7.
 44. Camera M, Toschi V, Brambilla M, Lettino M, Rossetti L, Canzano P, et al. The role of tissue factor in atherothrombosis and coronary artery disease: Insights into platelet tissue factor. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:737-46.
 45. Falcón Vilaú L, Fernández-Britto Rodríguez JE, Castillo Herrera JA. La lesión ateroscлерótica coronaria en la muerte súbita: aplicación del sistema aterométrico. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2000;19:144-50.
 46. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22:399-411.
 47. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:439-53.
 48. Rodríguez Oliva N, Apolinaire Pennini JJ, Alegret Rodríguez M, Moreno-Martínez FL. Sobrevida de pacientes sometidos a revascularización miocárdica quirúrgica. *CorSalud [Internet]*. 2009;1(1). [consultado 11 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2009/v1n1a09/sobrevida.htm>.
 49. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35:2232-41.
 50. Welmer AK, Liang Y, Angleman S, Santoni G, Yan Z, Cai C, et al. Vascular risk factor burden, atherosclerosis, and functional dependence in old age: A population-based study. *Int J Behav Med.* 2014;21:597-604.
 51. Paula Piñera BM, Díaz Valdez YN, Hernández Puentes Y, Salinas Olivares M, Almeida Carralero G, Gutiérrez Alba NE, et al. Impacto de la hipertensión arterial en el proceso ateroscлерótico de las arterias coronarias. *Patomorfometría. Rev Cubana Invest Biomed.* 2009;28:37-43.
 52. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, Siegfried JS, Hochman JS, Reynolds HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: An autopsy study. *Am Heart J.* 2011;161:681-8.
 53. Moreno Martínez FL. The New England Journal of Medicine, CorSalud y las enfermedades cardiovasculares. *Finlay [Internet]*. 2012;2(1):8-10 [consultado 14 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/106/1246>.
 54. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012;366:54-63.