

Arteriosclerosis y aterofármacos

GUILLERMO NAVARRETE PANDO

Doctor en Medicina de la Universidad de La Habana (Cuba)

Licenciado en Medicina y Cirugía de la Universidad de Sevilla (España)

Introducción

«Arteriosclerosis» es un término genérico empleado para designar aquellos procesos que afectando alguna de las capas que normalmente constituyen la pared arterial conducen a la degeneración y endurecimiento de la misma.

Existen diversas formas anátomo-clínicas, tales como la involución senil, la calcinosis de la media de Moenckeberg, la arteriolosclerosis, etc.

De todas las formas de »Arteriosclerosis», la que más nos interesa desde el punto de vista práctico, por su morbilidad, su forma de evolución acompañada de una elevada mortalidad y por nuestra capacidad de acción terapéutica lo constituye la «Ateromatosis» y su estadio de «Aterosclerosis obliterante».

La Aterosclerosis obliterante no es más que una forma de arteriosclerosis de evolución crónica y progresiva que ataca arterias de grueso y mediano calibre, de afectación sistémica, aunque con cierta predilección por determinados territorios vasculares y que se manifiesta clínicamente mediante un síndrome de insuficiencia arterial crónico o agudo, según el grado de compromiso existente en el aporte sanguíneo.

Partiendo de una infiltración de la pared arterial por sustancias de naturaleza lipídica, que conduce a la formación de la placa de ateroma, por su crecimiento y organización se llega al estadio de «Aterosclerosis obliterante», con disminución del flujo distal, compensado sólo por el mayor o menor desarrollo de una circulación colateral supletoria dependiente del tiempo de crecimiento del ateroma, su localización, trombosis sobreañadida, condiciones hemodinámicas regionales, etc.

Partiendo de estos hechos, nuestra acción terapéutica en la aterosclerosis obliterante estará dirigida a:

1.º Actuar sobre los factores predisponentes, como la hipertensión, diabetes, dismetabolismo lipídico, etc., y corregir o limitar los llamados «factores de riesgo», entre otros el «stress», la obesidad, sedentarismo, tabaquismo, etc.

2.º Disminuir la isquemia resultante de la obliteración mediante la utilización de medicamentos y procedimientos quirúrgicos que tienden a favorecer y mejorar la circulación colateral.

3.º Uso de drogas anticoagulantes y fibrinolíticas que eviten la trombosis sobreañadida y su extensión, limitando con ello la longitud del sector ocluido y respetando, como consecuencia, colaterales importantes.

4.º Practicando la cirugía vascular reconstructiva, recanalizando el sector

ocluido o estableciendo puentes («by-pass») que permitan el restablecimiento de la circulación troncular interrumpida.

5.º Utilizando medicamentos antiarteriosclerosos (Aterofármacos) que, actuando sobre la pared arterial o interfiriendo en el metabolismo de los lípidos impidan su acumulación patológica y con ello la progresión así como la involución o regresión de las placas de ateroma.

Arteriosclerosis y cirugía

Hasta la década de 1950 (1952) la cirugía quedó limitada a la hiperemiante, como la simpatectomía periarterial (adventicectomía), arteriectomía y gangiectomía simpática, intervenciones que pueden conseguir una aumento del flujo sanguíneo distal a la obstrucción, provocando una vasodilatación refleja y mejorando la circulación colateral. A partir de entonces, con el perfeccionamiento de la técnica de las suturas vasculares y la introducción de los sustitutos arteriales naturales y sintéticos se produce el gran auge de la «Aterocirugía», cuya culminación reciente ha sido el desarrollo de la microcirugía arterial y la cirugía revascularizante coronaria. Son tales la esperanza y entusiasmo que despierta que se llega al abuso, a tal extremo que voces autorizadas internacionalmente, como la del Prof. Martorell, llegan a reclamar no sólo la necesidad de precisar sus indicaciones sino también la viabilidad técnica de la misma cuando está indicada. Por fortuna, una vez pasada esta primera etapa de «furor quirúrgico», la experiencia acumulada ha permitido establecer las reglas normativas mínimas para manejar estos enfermos con las máximas oportunidades de éxito, precisándose las posibilidades de tratamiento según los estadios evolutivos de la enfermedad y el conjunto de parámetros clínicos, anatómicos y funcionales de cada caso en particular y no según el criterio subjetivo del especialista.

No obstante todo ello, tanto la cirugía arterial hiperemiante como la revascularizadora, al no producir la restitución anatómica integral del sector ocluido ni actuar sobre otras zonas del árbol vascular dañadas por la enfermedad a todas luces sistémica, se convierten en un «mal menor» para resolver una situación de isquemia que en ocasiones llega a ser de legítima urgencia que, de otra forma, no podría ser resuelta.

Arteriosclerosis y aterofármacos

A pesar de los espectaculares éxitos quirúrgicos, las limitaciones propias de las características de la afección han dado lugar a que la mente del médico y del investigador nunca haya desmayado en la afanosa búsqueda de un medicamento antiarterioscleroso, un «Aterofármaco», que permita la protección de todos los vasos de la economía contra la infiltración lipídica y que incluso produzca la desaparición de las lesiones establecidas. Mucho se ha trabajado, investigando y experimentando y desde el uso clínico del ácido nicotínico y sus derivados, extractos tisulares, etc., hasta los más modernos «aclaradores plasmáticos», numerosas son las incógnitas resueltas y muchas las que quedan por resolver, incógnitas que no dudamos serán despejadas con la ayuda de la ciencia y de la nueva tecnología en el campo de la bioquímica, histoquímica, microscopía electrónica, etc. Entre tanto, reina alguna confusión, sobre todo en los medios no especializados, por la cual basta que muchas veces se diagnostique una arte-

riosclerosis o que se detecte sólo alguno de los llamados «factores de riesgo» para que se prescriba una serie de medicamentos que, incorrectamente indicados y manejados, son capaces de producir complicaciones, efectos colaterales o, en el mejor de los casos, resultar inútiles.

A esto se suma la posibilidad de esperanzas exageradas de los médicos, alentadas por una masiva, intensa e inteligente labor de propaganda y divulgación de la industria farmacéutica que puede conducir al abandono de medidas complementarias eficaces e incluso a desaprovechar las oportunidades quirúrgicas de restablecer el flujo que, en casos de importante isquemia, en modo alguno los Aterofármacos son capaces de lograr.

Hay que reconocer que el Aterofármaco ideal no se ha encontrado todavía, ya que será aquel que no sólo proteja los vasos de la tesarismosis lipídica, con la consiguiente degeneración y cambios obliterantes sino que también dé lugar a la desintegración y regresión de las lesiones con la consiguiente desobstrucción de las arterias afectadas.

Aterofármacos

Vamos a revisar las principales características de los medicamentos antiarteriosclerosos más utilizados en los últimos años, teniendo en cuenta que algunos están en franca decadencia y otros prácticamente abandonados al ir apareciendo otros nuevos de probada acción sobre la alteración lipidoplasmática y el normal trofismo de las paredes vasculares.

a) **Ácido nicotínico:** Utilizado como vasodilatador periférico durante muchos años, en especial en arteriosclerosis cerebral, síndrome de Menière y otros síndromes laberínticos, así como para corregir las deficiencias de ácido nicotínico. Esta sustancia y más todavía su amida utilizadas a grandes dosis producen efectos hipコレsterolemiantes por un probable mecanismo de inhibición en la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, así como bloqueando los metilos necesarios para la síntesis del colesterol en el hígado. Tiene el inconveniente que a estas altas dosis produce molestos efectos colaterales, como enrojecimiento céfálico con sensación de bochorno, prurito, alteración a veces de las P. F. H., disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperuricemia e irritación gastrointestinal. En un intento de disminuir estos efectos colaterales son utilizadas sustancias derivadas similares, como el Beta-piridil-carbimol, el ácido-3-piridil-acético y una combinación de una base de xantina con un anillo carboxilato-3-piridina.

Siempre es bueno recordar que la Nicotinamida, por la confusión a que se presta, a pesar de sus efectos vitamínicos similares no actúa sobre el colesterol.

b) **Sitosterol:** Esterol del grupo de los fitosteroles obtenido de ciertas plantas vegetales, interfiere la absorción del colesterol en el intestino, tanto el exógeno como en endógeno contenido en la bilis. No se absorbe y es eliminado por las heces, que toman un aspecto brillante. Carece de contraindicaciones y efectos colaterales, pero tiene los inconvenientes de tener que ser administrado con frecuencia y de resultar muy desagradable al paladar.

c) **Hormonas femeninas:** Los estrógenos son capaces de reproducir una redistribución lipídica con aumento de las alfa-lipoproteínas y descenso de las beta-lipoproteínas con disminución discreta y variable en las cifras de coleste-

rol. Pueden provocar hemorragias ginecológicas en las mujeres y signos de feminización en los hombres. Los andrógenos suelen producir efectos opuestos, a pesar de que la androsterona sea hipocolesterolemianta.

d) Acidos grasos poli-insaturados: Los aceites vegetales contienen una proporción elevada de ácidos grasos poli-insaturados, capaces de disminuir las tasas de colesterol cuando se administran en lugar de las grasas animales, muy ricas en ácidos grasos saturados. Se supone que influyen en la absorción y transporte del colesterol, así como en la síntesis y catabolia de los esteroles. Forman parte obligada del tratamiento como complemento dietético, independientemente del uso de cualquier aterofármaco.

e) Extractos tiroideos: Existe una relación recíproca entre la función tiroidea y el colesterol sérico, como se comprueba en la práctica al encontrar con frecuencia en el mixedema grandes cifras de colesterol que conducen a la ateromatosis. Los efectos calorígenos de la tiroxina natural o levogira impiden su empleo como aterofármaco, por lo que la investigación farmacológica condujo a la síntesis de sustancias análogas que, produciendo una alteración metabólica mínima, conservan su acción de reducir el colesterol. De esta forma se ha conseguido la Dextro-tiroxina, que favorece la conversión por el hígado del colesterol en ácidos biliares, excretados por la bilis y eliminados por las heces en gran parte.

Por su posibilidad de desencadenar angina o arritmia, está contraindicada en el infarto de miocardio, fibrilación auricular, anginas inestables o irreductibles, hipertiroidismo, etc.

f) Colestiramina: Resina de amonio cuaternario, no absorbible por el intestino y por tanto eliminable por las heces, con la particularidad de que en el intestino se combina con los ácidos biliares de la bilis impidiendo su reabsorción. De esta manera se obliga al hígado a aumentar la oxidación del colesterol para cumplir las demandas metabólicas aumentadas de ácidos biliares, lo que a la larga conduce por la vía de la expoliación a un disminución del colesterol. Los triglicéridos pueden aumentar o permanecer inalterados. Se ha usado mucho en pacientes con obstrucción biliar incompleta para disminuir las concentraciones de ácidos biliares en el suero y procurar alivio sintomático del prurito. En ambos casos se necesitan dosis muy altas, por lo general superiores a los 10 gramos diarios.

Por su acción de secuestro sobre los ácidos biliares interfiere con la absorción de las vitaminas liposolubles, por lo que en tratamientos prolongados habrá que administrarlas por vía parenteral.

La **Metilneomicina** es otro fármaco que actúa por mecanismo de acción similar.

El **Calcio** también disminuye la absorción de las grasas al formar en el intestino jabones cárnicos insolubles.

g) Lipotrópicos y fosfolípidos: Los Fosfolípidos aumentan la solubilidad de los lípidos plasmáticos, por lo que cabe pensar que impidan su depósito en la pared vascular. En este sentido se han empleado las Lecitinas y Fosfípidos esenciales en el tratamiento de la arteriosclerosis. En igual sentido se han empleado sustancias de acción lipotrópica, como el Inositol, Betaina, Colina, etc., en busca de mejorar la relación colesterol/fosfolípidos, sin que hasta la fecha se puedan confirmar resultados positivos.

h) **Piridoxina:** Necesaria en la síntesis de los ácidos grasos, a la vez que se opone a la acumulación de mucopolisacáridos en la pared arterial, hecho este último que representa posiblemente una lesión ateromatosa precoz. En este sentido la Piridoxina sería muy útil a título profiláctico en los comienzos de la enfermedad.

i) **ATP-AMP:** Ambos descienden en las paredes arteriales en vías de degeneración, por lo que se ha considerado la posibilidad de utilizarlos como protectores de la pared arterial. Con este mismo fin se utilizarían vitaminas como las A, E, C, P, etc., cuyas acciones antiaterogénicas son hasta el momento más teóricas que prácticas.

j) **Flavonoides:** De acción antielástica y antihialuronidasa, se oponen a la despolimerización de los mucopolisacáridos, por lo que se utilizan de igual modo en las formas de inicio.

k) **Extractos pancreáticos:** Los extractos de tejido pancreático desespecificados y desprovistos de insulina y glucagón han sido empleados con el propósito de utilizar factores presentes en ellos capaces de influir en el metabolismo lipido-protídico y en la protección de las fibras elásticas de la pared arterial. Su mecanismo de acción no está claro por completo, los tratamientos han de ser largos y los resultados son variables.

l) **Clarificadores plasmáticos:** El primero y más importante de este muy interesante grupo es la **Heparina**. Esta sustancia produce al ser administrada una rápida desaparición de los quilomicrones y de las lipoproteínas-beta de alto índice de flotación. Sólo se muestra activa «in vivo», lo que hace admisible la teoría de que requiere la presencia de factores plasmáticos y tisulares que deben ser activados o liberados por la heparina. La Heparina Cálcica podría ser de mejor manejo gracias a su reabsorción más lenta y acción más sostenida. La Heparina sintética tiene iguales efectos lipolíticos pero de acción anticoagulante mucho menor; puede administrarse en forma de depósito.

El **Fibrocid**, polianión saturado de bajo peso molecular con acción lipolítica, disminuye además la adhesividad de las plaquetas sin efecto anticoagulante, aunque sí fibrinolítico.

El **Dextran sulfato potásico** es un polisacárido sulfatado capaz de liberar o activar la lipoproteinlipasa, factor clarificante del plasma. En la actualidad se ha extendido mucho su uso, aunque carece prácticamente de acción anticoagulante. De efectos análogos, aunque menos extendidos, son el **Polisulfato éster de pentosano** y el **Sulfato de dextrano**.

Apenas utilizados en la práctica como aterofármacos, pero de cierto efecto clarificante, tenemos el **Sulfato de protamina** y el **Hidrocolato de sodio**.

m) **Cumarínicos:** Entre ellos tenemos el **Tromexano** y la **Fenilindandiona**. Aunque de acción lipolítica muy inferior a la heparina, por su acción anticoagulante con útiles a veces en aquellas formas de arteriosclerosis en que es aconsejable mantener una «descoagulación» como parte del tratamiento, como sucede en las insuficiencias cerebrovasculares intermitentes, coronariopatías con anginas inestables, postinfarto de miocardio, etc.

n) **Piridinol carbamato:** Inhibidor selectivo de la bradiquinina por mecanismo de competición enzimática, actúa evitando la hipermeabilidad de la pared arterial y la ruptura de los puentes intercelulares que, produciendo una filtración

anormal, dan lugar a una reacción edematosas del vaso, lo que según algunos investigadores constituye el comienzo de la lesión ateromatosa. Se usa mucho, es muy bien tolerado y carece de efectos colaterales de importancia.

ñ) **Ácido cloro-fenoxy-isobutírico** (Clofibrato): Tanto el éster etílico como asociado a una sal básica, constituyen fármacos muy interesantes y útiles por su acciones antilipémicas y ligeramente anticoagulantes, así como por la ausencia de importantes efectos secundarios. Su mecanismo de acción no está aún bien aclarado, sosteniéndose las siguientes teorías: 1. Bloqueo de la liberación de ácidos grasos libres a nivel de las células adiposas. 2. Impedir la biosíntesis del colesterol. 3. Disminuir el paso al torrente circulatorio de las lipoproteínas sintetizadas en el hígado. 4. Acción fibrinolítica y antiadhesiva plaquetaria.

Independientemente de su mecanismo de acción, no cabe la menor duda de que provocan una eficaz reducción del colesterol y de los triglicéridos en la gran mayoría de casos, tal vez activando incluso hormonas de reconocida acción en el metabolismo de los lípidos, como las tiroideas y la androsterona, o simplemente inhibiendo la síntesis del colesterol bloqueando la conversión del ácido mevalónico en colesterol.

Se utilizan a dosis de unos dos gramos diarios, siendo necesario cuando se utilizan sales de aluminio (Alufibrato) emplear dosis mayores para compensar la menor absorción del producto. Deben emplearse con precaución en los casos bajo tratamiento anticoagulante, debiendo reducir las dosis a la mitad y controlar con frecuencia la coagulación hasta conseguir una dosificación individual.

o) **Ácido Tíbrico:** Por último, queremos señalar un nuevo aterofármaco, actualmente en amplia experimentación clínica nacional e internacional, el Ácido Tíbrico. No está relacionado con el ácido fenoxyacético y derivados (origen del clofibrato), siendo de naturaleza muy simple, ya que se deriva del ácido benzoico, el más simple de los ácidos de la serie aromática. Esta nueva sustancia tiene una potencia antilipémica superior a la del clofibrato, el doble por lo menos, y puede administrarse a la dosis de un gramo diario en una sola toma, lo que sin duda significa un gran avance en el tratamiento de las hiperlipemias. Parece ser de tolerancia excepcionalmente buena, ya que carece de efectos tóxicos indeseables.

Su mecanismo de acción está basado en que induce la síntesis de las proteínas mitocondriales y muy en particular el de la enzima hepática alfa-glicerofosfato dehidrogenasa, reduciendo así la disponibilidad del alfa-glicerofosfato y como éste es un reactante esencial en la esterificación de los ácidos grasos en el hígado, al ser reducida su formación por el ácido tíbrico reduce la síntesis de los triglicéridos y del colesterol.

El ácido tíbrico se indica en las hiperlipoproteinemias, sobre todo en las de tipo IV de la clasificación de Fredrickson, el tipo más habitual, así como en las de tipo IIa, IIb, III y V. Al parecer no potencializa la acción de los anticoagulantes, por lo que no es necesario reducir su dosis diaria si se emplea simultáneamente.

Cuando se disponga de una casuística más abundante sobre el uso de este nuevo e interesante agente reductor de los triglicéridos y del colesterol sanguíneo.

neo se podrán valorar mejor los resultados en la clínica, que de momento parecen ser francamente favorables. De momento no está comercializado en España.

Errores cometidos más a menudo en el uso de aterofármacos

1. Utilizarlos sin tener en cuenta la situación bioquímica, lesional y funcional del paciente.
2. Emplearlos sin el debido control previo, y luego evolutivo, de los parámetros clínicos y de Laboratorio del paciente, como son la evolución clínico-farmacológica, lipidograma, patrón electroforético, etc.
3. No considerar las indicaciones específicas de cada uno de ellos.
4. Aplicarlos a dosis insuficientes, logrando sólo una función de placebo debido a una disminuida biodisponibilidad del producto.
5. Utilizar varios de ellos al mismo tiempo, lo cual puede resultar inútil cuando no perjudicial.
6. Administrarlos un tiempo insuficiente o cambiándolos con frecuencia, alterando su mecanismo de acción, corriendo el riesgo de un mecanismo de «rebote».
7. Administrarlos un tiempo demasiado prolongado o a dosis excesivas, con peligro de efectos tóxicos y colaterales.
8. Indicarlos sin valorar el elevado costo en relación con lo que cabe esperar de ellos y sin considerar la economía del paciente.
9. No vigilar sus posibles efectos secundarios y su acción potencializadora de otros medicamentos.
10. Abandono e irregularidad por parte del paciente de la toma del medicamento.
11. Olvidar la necesidad del tratamiento quirúrgico en aquellas circunstancias en las que el tratamiento farmacológico por sí solo es incapaz de resolver las complicaciones de la ateromatosis.

CONCLUSIONES

Hay que distinguir entre arteriosclerosis-enfermedad y arteriosclerosis-envejecimiento. Se trata de dos procesos totalmente distintos; no obstante, pueden coincidir en un mismo individuo.

En la lucha contra la arteriosclerosis y sus complicaciones, el gran porvenir radica en la investigación de los factores metabólicos, endocrinos, genéticos, etc., que determinan las alteraciones bioquímicas y parietales que conducen a la infiltración patológica o al desgaste y degeneración del árbol arterial, de tal modo que actuando sobre los mismos o impidiendo su aparición se evite la arteriosclerosis-enfermedad y se logre retardar la natural aparición de la arteriosclerosis-envejecimiento.

El aterofármaco ideal será aquel que además de evitar la aparición y progresión de las lesiones sea capaz de provocar la involución o regresión de las mismas.

Algunos aterofármacos en uso han demostrado su eficacia en la normalización de los parámetros lipídicos del plasma en las más importantes hiperlipoproteinemias, pero sólo el estudio histoquímico evolutivo de la pared arterial y de sus lesiones, así como el control epidemiológico de la evolución clínica en una muestra

lo suficientemente grande, permitirán valorar en toda su exactitud hasta qué punto se aproximan a las condiciones ideales previstas.

El uso abusivo e indiscriminado de estos fármacos constituye en la actualidad el mayor peligro que está atravesando la farmacoterapia de la arteriosclerosis. Hasta que se precisen sus indicaciones, se establezca la norma en las investigaciones complementarias necesarias, se estandaricen y perfeccionen las técnicas de Laboratorio y se valoren los riesgos, contraindicaciones y acciones secundarias, no se habrá llegado a una etapa de uso racional y verdaderamente científico de los aterofármacos.

Hay que tener siempre presente el complemento necesario de la cirugía, ya que sólo ella con sus técnicas revascularizantes e hiperemiantes puede salvar un miembro o un órgano amenazados por una insuficiencia arterial en circunstancias en que la terapia medicamentosa resulta inútil o sólo coadyuvante en el restablecimiento del flujo sanguíneo.

Hemos asistido al auge de otros fármacos, como vitaminas, hormonas, antibióticos, psicofármacos, etc., considerados en su tiempo como panaceas o «cúralo todo» y luego la experiencia clínica y la investigación fueron estableciendo sus limitaciones, sin que por ello hayan dejado de ser de extraordinaria utilidad en la lucha contra las enfermedades.

La prioridad y excesiva confianza en los Aterofármacos no debe llevar al abandono de las medidas más elementales de higiene y profilaxis sobre los factores predisponentes y de «riesgo» presentes en el desencadenamiento y evolución de la enfermedad.

El gran desarrollo de la investigación farmacológica permitirá la aparición de fármacos cada vez más efectivos a la vez que irán desapareciendo otros. Llegaremos así al control no sólo de la tesorurismosis lipídica de la pared arterial sino, también, de otras sustancias capaces de infiltrarla y alterarla, comenzando la era prometedora de los Angiofármacos basados en unos conocimientos de Farmacología molecular cada vez mejores.

RESUMEN

Después de una breve introducción sobre el papel que juegan la cirugía y los medicamentos en el tratamiento de la arteriosclerosis se pasa a la descripción de las propiedades más importantes y los errores más habituales cometidos por el uso de dichos medicamentos, su situación actual y sus posibilidades futuras e inmediatas.

SUMMARY

General considerations on the atherosclerosis, medical and surgical treatment, and the characteristics of antiatherogenic drugs are exposed. The most frequent errors in the management of these drugs are outlined.

BIBLIOGRAFIA

- Armijo, M. de: Farmacoterapia de la aterosclerosis. «Arch. Fac. Med. Madrid», vol. IX, n.º 4; 1966.
Aznar, J.; García Conde, J.; Díaz, M. C.: Actividad antitrombótica del Dipiridamol. «Rev. Clin. Española», tomo 109, n.º 4; 1968.
Beaumon, J. L.; Carlson, L. A.; Coper, G. R.; Fredrickson, D. S.; Srasser, T.: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. «Bull. WHO», 43, 819; 1970.

- Brow, D. F.:** Blood lipids and lipoproteins in atherogenesis. «Amer. J. Med.», 46, 691; 1969.
- Dietschy, J. M. y Wilson, J. D.:** Regulation of cholesterol metabolism. «New Engl. J. Med.», 282; 1970.
- Fredrickson, D. S.; Levy, R. I.; Lees, R. S.:** Transport in lipoproteins: and integrated approach to mechanism and disorder. «New Engl. J. Med.», 267; 1967.
- Fontaine, J. L.:** Some remarks on revascularisation of the leg arteries. «J. Cardiovasc. Surg.», 11, 385; 1970.
- Gómez, Oscar:** Comunicación personal, marzo 1975. Director Médico de Lab. Pfizer en España.
- Goodman, L. y Gilman, A.:** «The Pharmacological basis of Therapeutics», IV^a Edición, 1971.
- Housay, B. A.:** «Fisiología Humana», IV^a Edición, 1973. Ed. El Ateneo, Argentina.
- Laپorte, J.:** Aspectos terapéuticos de la ateromatosis. «Med. Clín.», tomo 59, n.^o 350; 1968.
- Martorell, F.:** «Angiología», II^a Edición, 1972. Salvat, Ed., Barcelona.
- Martorell, F.:** La indicación en la arteriosclerosis obliterante de los miembros inferiores. «Angiología», 25, 57; 1973.
- Smith, E. B. y Slater, R. S.:** Relationship between low-density lipoprotein in aortic intima and serum lipids levels. «Lancet», 1,463; 1972.
- Shimamoto, T.:** Atherosclerosis-inhibiting efect of antibradykinin agent, Piridinol Carbamato. «Amer. Heart J.», vol. 79; 1970.
- Wessler, S. y Avioli, L. A.:** Classification and management of familial hyperlipoproteinemias. «J.A.M.A.», 207, 929; 1969.