

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LIV

31 DE AGOSTO DE 1954

NUMERO 4

REVISIONES DE CONJUNTO

ARTERIOESCLEROSIS EXPERIMENTAL

M. RÍOS MOZO.

Instituto de Investigaciones Médicas de Madrid.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

TERMINOLOGÍA.

La arterioesclerosis, según la considera WAKERLING²⁰², es una enfermedad de las arterias, caracterizada fundamentalmente por engrosamiento de su pared, por acumulos de sustancias lipoides y por cambios degenerativos con depósito de calcio y pérdida de la elasticidad de la pared arterial.

Con esto vemos que la arterioesclerosis, como término genérico, engloba un concepto bastante amplio, y que para evitar confusiones, aunque lo utilicemos como título de este trabajo, debemos aclarar.

La arterioesclerosis en sí, como tal concepto, lleva dentro diferentes formas. El término ateroesclerosis implica, como su nombre indica, aterosis más esclerosis, y conceptualmente es la aterosis el depósito de grasa en la íntima, que se suma a la esclerosis vascular, caracterizándose por formación de placas, resultantes del depósito de lípidos y de colesterina, y por la aparición de un tejido conjuntivo neoformado. La ateroesclerosis afecta especialmente a las grandes arterias, como la aorta, aunque también pueden afectarse arterias más pequeñas, como las coronarias y las cerebrales.

La esclerosis de la media, o de Mönckeberg, se caracteriza por alteraciones degenerativas y destrutivas de la capa media con depósito de sustancias grasas y sales de calcio. Es más frecuente que aparezca especialmente en arterias de tamaño mediano, sobre todo en las arterias de los músculos.

La arterioesclerosis difusa ocurre en las arterias más pequeñas y en las arteriolas y puede ser la consecuencia final de una hipertensión arterial malignizada. Hay engrosamiento de la pared y estrechamiento del lumen debido a un aumento del tejido conjuntivo de la íntima y en la media, con degeneración hialina e hiperplasia elástica. Es fre-

cuente que se encuentre en órganos definidos: riñón, bazo, páncreas, cápsulas suprarrenales, fondo de ojo, etc. En este último puede, desde el exterior, objetivarse.

Ya se comprende que a nosotros nos interesa en este momento analizar la primera de estas formas, que es la más frecuente, la ateroesclerosis, en la que existe la aterosis y la esclerosis. Si utilizamos indistintamente este término con el genérico de arterioesclerosis, es porque en la literatura médica, al hablar de arterioesclerosis, se presupone íntimamente la ateroesclerosis.

CONCEPTO PATOGENICO.

Para comprender mejor los caminos de la arterioesclerosis experimental, muy sucintamente debemos a continuación preguntarnos: ¿Qué es, en realidad, la ateroesclerosis humana?

Durante mucho tiempo se consideró erróneamente que la arterioesclerosis o ateroesclerosis humana era inevitablemente el resultado de la edad. Posteriormente, KATZ¹⁰¹ había de señalar que la ateroesclerosis puede existir en los jóvenes y no aparecer en los viejos. Senescencia y ateroesclerosis son dos factores que no tienen necesariamente, como se quiso, que ir unidos, aunque indudablemente la ateroesclerosis sea más frecuente conforme va avanzando la edad. Han sido muchos de los datos experimentales que examinaremos los que, unidos a los clínicos, han permitido, si no rechazar este concepto, quitarle la categoría de verdad absoluta.

Siguiendo la opinión magistral del profesor JIMÉNEZ DÍAZ⁹⁶, recogida de sus lecciones de cátedra del presente curso, la ateroesclerosis, como hemos dicho, sería un fenómeno patológico de las arterias en el que existe aterosis más esclerosis.

Y ante esto, ¿qué es lo primario, la aterosis o la esclerosis? Se puede seguir la respuesta en dos sentidos. En uno de ellos, la aterosis sería lo primario, y la esclerosis lo secundario, como una reacción de la pared del vaso al depósito de lípidos. En el otro, de mucha más verosimilitud, JIMÉNEZ DÍAZ⁹⁶ piensa que la ateroesclerosis es un fenómeno involutivo

del vaso que facilita el depósito de grasa, cerrándose después la ateroesclerosis. De forma que lo primario sería la esclerosis y lo secundario la aterosis; en este sentido la hipertensión, las intoxicaciones y los factores infecciosos, por ejemplo, provocarían cambios involutivos en las arterias que facilitarían la aterosis secundaria, y tendría lugar la ateroesclerosis, sin que importase mucho la colesterina. Aunque de todos modos habría que admitir una ateroesclerosis aterogénica primaria, rara, que se debería a ciertas enfermedades metabólicas en las que está aumentada la lipemia.

No vamos aquí a discutir muchas bases que pueden sustentar estas teorías, gran parte de ellas derivadas, como veremos, de los caminos experimentales; pero si nos parece que debemos seguir recogiendo algunas de las sustentadas por el profesor JIMÉNEZ DÍAZ⁹⁶ en sus lecciones.

Por eso es fundamental, para que comprendamos muchos mecanismos que aduciremos, saber que VIRCHOW⁹² consideró a la ateroesclerosis como una inflamación de la pared arterial; en cierto modo, como si fuese una endarteritis, concepto que fué rechazado, y posteriormente resucitado por ASCHOFF¹⁶, que hizo constancia de su idea de que la arterioesclerosis era una inflamación por bacterias (habiéndose hecho, como veremos, experiencias en ese sentido), y que la inflamación era un conjunto de hechos de reacción del tejido, en este caso la pared arterial, asegurando que las alteraciones de la pared arterial no son siempre paralelas al depósito de grasa, y dando la impresión el tejido conjuntivo de estar edematoso. Para VIRCHOW⁹⁰, esto sería la imbibición de la pared arterial por suero que viene desde la luz del vaso.

Es conocido que la nutrición del vaso se hace por los vasa vasorum, pero la nutrición de la íntima se hace desde la misma corriente sanguínea. Si se aísla un vaso de un animal, y se le hace circular suero de forma pulsátil, el suero penetra, como nos explicaba el profesor JIMÉNEZ DÍAZ⁹⁶, en la íntima arterial, o sea que la insudación es la forma normal que tiene la íntima de nutrirse. El suero que se difunde por la íntima, una vez finalizada su labor nutricional, se reabsorbe por las venulitas de la adventicia, habiendo, por lo tanto, a través de la pared del vaso, un paso continuo de suero.

La teoría de la imbibición de VIRCHOW⁹⁰ tendría una comprobación en las experiencias de STEINER¹⁹⁰, que en sus perros puede sostener, hasta dos meses, cifras muy altas de colesterinemia sin que ésta se deposite en la pared de la aorta. Pero si un vaso del perro se separa y se llena con suero rico en colesterina, a la presión del vivo, y con el mismo pulso, la colesterina se deposita de tal forma que sería un obstáculo en la circulación intraarterial, lo que facilitaría el depósito de la colesterina.

De todas las experiencias encaminadas a producir arterioesclerosis, las más fundamentales han sido las realizadas con colesterina, sobre todo las obtenidas en el pollo; y esto, puesto en conexión con la teoría de la imbibición, hizo pensar que un suero de moléculas grandes sería favorable para que éstas hicieran el depósito, habiendo GOFMAN⁷¹, por medio de la ultracentrifugación, fijado las moléculas de este tipo que tendrían importancia.

Respecto a la importancia capital de la colesterina en la génesis de la arterioesclerosis, en un reciente symposium ALLEN⁸ recoge tres opiniones de peso: la de KATZ³, que si le da gran importancia a

la colesterina en la ateroesclerosis; la de KEYS³, que la niega rotundamente, y la de GOFMAN⁴, que está en un punto intermedio, creyendo que la grasa y la colesterina no son en sí responsables del trastorno del metabolismo lipoproteico, aunque pueden contribuir a la ateroesclerosis en muchos individuos, a causa de la susceptibilidad de tales individuos, a la alteración de los niveles lipoproteicos a través de la dieta.

JIMÉNEZ DÍAZ⁹⁶ considera que, pese a la gran cantidad de trabajos estadísticos realizados en diferentes países con relación a la dieta, no está exactamente probado que la ateroesclerosis sea una consecuencia directa de la colesterina. Además veremos en la ateroesclerosis experimental cómo al suprimir la colesterina, después de dos o tres meses, pueden regresar las lesiones, lo cual no ocurre en el hombre arterioesclerótico, con dietas especiales, en el que tampoco se previenen ni se curan las lesiones, como en el animal experimental colesterinico, por medio de sustancias lipotrópicas y por los estrógenos. Finalmente, CHAIKOFF¹² ha demostrado que la pared arterial es capaz de sintetizar por sí colesterina, con lo cual parece ridículo pensar en la influencia primordial de la colesterina en la ateroesclerosis.

Aunque esto, como hemos dicho, no excluya el que haya una ateroesclerosis primaria aterogénica, semejante a la obtenida en los experimentos animales, como puede ocurrir en la xantomatosis asociada con lesiones coronarias precoces, en la diabetes, en el síndrome nefrótico, en las enfermedades que inhiben su destrucción, hipotiroidismo, y por un aumento extraordinario y brutal de la colesterina en la dieta, originándose una aterosis que puede llegar a ser ateroesclerosis.

Y de aquí ya pasamos a analizar los muchos intentos que se han hecho de arterioesclerosis experimental; para nosotros, uno de los aspectos más investigados, si no el que más, de los planteados por la clínica humana. Por ello nos limitaremos a recoger los principales experimentos y a hacer hincapié en sus consecuencias más importantes.

LA ARTERIOESCLEROSIS EXPERIMENTAL.

¿Qué sentido tiene en realidad la arterioesclerosis experimental? Después del cúmulo realmente enorme de investigadores que se han ocupado en esta materia, cuando nos detenemos con los hechos por delante a meditar sus consecuencias definitivas en la patología humana, hemos de reconocer con sentido crítico que todo este trabajo sólo ha servido para mantener latente la inquietud del interesante problema, y para aportar algunos datos, muchos de estos datos han venido deducidos de la clínica humana y no han cristalizado en ninguna realidad positiva que lleve a sustentar un criterio patogénico terminante, y por ello unas medidas terapéuticas eficaces, en una enfermedad tan difundida. Quizá se olvide, como dice muy bien HIRSCH⁵⁰, el principio fundamental de la patología comparada, que dice que es casi imposible imitar una enfermedad crónica humana en un animal. Posiblemente ello motiva el enorme confusionismo que reina, sobre todo en la interpretación de los resultados.

Para muchos autores las modificaciones de la pared arterial observadas en conejos, perros, aves y otros animales, después del suministro en exceso

de colesterolina, son idénticas a la ateroesclerosis humana. Para algunos de ellos la ateroesclerosis experimental justifica una conclusión, que es como sigue: la arteriosclerosis es una alteración metabólica y una enfermedad que experimentalmente es reversible. Nosotros hemos de aplicar este conocimiento al hombre, y con ello estaremos en disposición de prevenir o curar su arteriosclerosis. De esta forma entusiasta, poco más o menos, se expresan en sus magníficos trabajos STEINER¹⁹⁰, MORRISON y GONZÁLEZ¹⁹¹ y MORRISON¹⁹¹.

Creemos que en estas palabras, pese a la crítica de HIRSCH⁸⁰, está la contestación más clara, dentro de la confusión reinante, a la pregunta que nos hicimos al comienzo de este aparte.

Lo que resulta realmente difícil es encontrar una revisión de conjunto que no refleje apasionamiento por una teoría determinada, como ocurre en la extraordinaria realizada por KATZ¹⁹¹, con su tendencia colesterínica, aunque a su favor esté un gran entusiasmo práctico por el problema. Nosotros, que realizamos una simple revisión sin habernos ocupado todavía de ir al terreno práctico experimental, podemos estar libres de toda tendencia subjetiva y limitarnos a analizar, como hacemos, serenamente lo aportado por otros.

Sí tenemos que ajustarnos a un plan de ordenación, pues no resulta fácil agrupar todas las ideas puestas en juego desde principios de siglo en este terreno experimental. Siguiendo este orden, nos ha parecido mejor analizar rápidamente, en primer lugar, las aportaciones más antiguas, incluyendo en ellas las primeras experiencias colesterínicas de ANITSCHKOW¹⁹ en conejos. En segundo lugar, estudiaremos con más detenimiento la arteriosclerosis de KATZ y su grupo¹⁹¹, la principal pauta en los recientes tiempos. En tercer lugar, reseñaremos las modernas investigaciones en conejos y otros mamíferos. Finalmente, en unas consideraciones últimas, recogeremos algunas recientes aportaciones como las ideas de las macromoléculas de GOFMAN⁷¹, que sin ser fundamentalmente experiencias de provocación de arteriosclerosis, sí pueden tener en futuras experiencias marcada relación.

Para quienes deseen completar estos estudios, aparte de la bibliografía que hemos procurado con el mayor detenimiento recoger, recomendamos la monografía de COWDRY³⁹, en la que ANITSCHKOW¹⁴ se ocupa de la parte experimental, y la más moderna de ALTSCHUL⁶, junto con las revisiones de conjunto de HUEPER^{87, 88, 89, 90, 91} y⁹², de HIRSCH⁸⁰ y de KATZ¹⁹¹.

PRIMERA ETAPA DE LA ARTERIOESCLEROSIS EXPERIMENTAL.

En el orden que nosotros establecemos, se extiende desde los primeros intentos experimentales que no consiguen producir arteriosclerosis similar a la humana, hasta las primeras experiencias de ANITSCHKOW¹⁹, con dietas colesterínicas en conejos, consiguiendo ya alteraciones, juzgadas por él y otros, muy similares a la enfermedad en el hombre.

Los intentos de producir arteriosclerosis en animales por injurias directas de las arterias (ligaduras, pinzamientos, heridas, etc.) no tienen en sus consecuencias ningún parecido con las alteraciones humanas, pero abren camino al final del siglo pasado, con las experiencias de MALKOFF¹¹⁷, continuándose luego por otros investigadores^{98, 100} y¹⁶⁷,

y lo mismo puede decirse de los resultados obtenidos por cauterización, sea con corriente galvánica o con nitrato de plata, por FABRIS⁵⁹, SUMIRAWA¹⁹⁴ y otros^{110, 178} y¹⁷⁷. Estos experimentos, junto con otros de PETROFF¹⁴⁵ y GLASUNOW⁶⁹, sirvieron para demostrar un aumento de la permeabilidad arterial, que sirvió para que ANITSCHKOW¹¹ demostrase que ello facilitaría el depósito de sustancias anómalas en la pared arterial, demostrándose posteriormente por SSOLOWJEW¹⁷⁷ este depósito, de tipo lípido, en animales colesterínicos con estas alteraciones físicas arteriales previas.

Otros artificios tenían por objeto observar los cambios arteriales inducidos por la hipertensión arterial producida experimentalmente en los animales por varios métodos, bien descritos en las publicaciones de SALTYKOW¹⁶⁵ y de HACKEL⁷⁵. Con ellos en unos casos se conseguía engrosamiento de la íntima y neoformación de fibras elásticas (BIEDL y BRAUN²⁹) y en otros calcificación de la media (HARVEY⁷⁷), lesiones, como se ve, sin ningún parecido a la arteriosclerosis humana.

La esclerosis experimental por la adrenalina fué puesta en marcha por JOSUE⁹⁹ en 1903 y por otros muchos autores posteriormente^{165, 196, 214} y⁵⁸, siendo las lesiones resultantes distintas, por su localización y por su cuadro histológico, de la arteriosclerosis humana, principalmente por la ausencia de lesiones aterosas, siendo en la opinión de HESSE⁷⁸ la calcinosis de la media que se obtiene en la esclerosis adrenalínica lo único parecido con la que se observa en la arteriosclerosis humana en las arterias de los músculos.

Los experimentos realizados con bacterias sólo conducen a la obtención de cambios inflamatorios y fueron realizados por SALTYKOW¹⁶⁵ y por FAHR⁶⁰.

La era de la arteriosclerosis colesterínica experimental que aún se continúa, como veremos, con entusiasmo en el momento actual, podemos decir que se inicia con la publicación de IGNATOWSKI⁹³, en la que comunica los resultados obtenidos en conejos con alimentación forzada con proteínas animales, viéndose cambios pronunciados en la aorta, consistentes en engrosamiento de la íntima asociados con la formación de grandes células, alteraciones más parecidas ya a la arteriosclerosis humana. Estas experiencias fueron perfeccionadas por STEINBISS¹⁸⁷, que alimenta a sus animales con sustancias procedentes de hígados y cortezas suprarrenales, y por STAROKADOMSKI y SSOLOWJEW¹⁶⁸, que utilizan yema de huevo con la que combinan hipertensión arterial, obteniéndose hipertrofia de la íntima y degeneración lipoidea, asegurando STUCKEY¹⁹³ y WESSELIN²⁰⁶ que estos cambios eran debidos a las sustancias grasas de estas dietas.

En fin, siguiendo este camino, ANITSCHKOW⁹ y¹⁰ logra producir el cuadro típico de la arteriosclerosis en conejos, por alimentación con colesterolina pura, disuelta en aceite vegetal, demostrando con esto el importante papel que juega la colesterolina en la patogenia de esta enfermedad, dato que ya había sido sugerido por LEMOINE¹¹³.

Desde entonces hasta el momento actual han sido muchos los resultados positivos obtenidos por este método, que sigue siendo el más útil para la producción de arteriosclerosis experimental. En esta primera época fueron muchas las experiencias realizadas por este camino^{201, 107, 15, 203, 18, 17, 121} y¹⁷⁰, encontrándose alguna vez resultados negativos^{205, 112} y¹⁰⁵, interpretándose por ANITSCHKOW¹⁴ como debi-

dos a los diferentes aceites utilizados para disolver la colesterina.

Para este autor¹⁴, las lesiones son fundamentalmente aórticas, sobre todo en su porción inicial cerca de las valvas, aunque también pueden encontrarse en las coronarias y en otras arterias. Hay engrosamiento de la íntima con placas de tamaño variable. Las alteraciones microscópicas dependen de la época en que se sacrifique el conejo en experiencia colesterínica, encontrándose en los estadios tempranos lesiones, que no se ven a simple vista, como acúmulos lipoideos en el endotelio y en la túnica elástica interna, con células redondas de un carácter poliblastico o monocítico en las que la grasa está almacenada en pequeños grumos, apareciendo formación de fibras individuales elásticas en la elástica interna. Ulteriormente hay franco depósito lipoideo con acúmulo de células lipoideas, inmigración de células musculares desde la media y, resultado final, de una íntima neoformada.

ANITSCHKOW¹⁴ con sus experiencias quiere poner de manifiesto que la aterosclerosis no es esencialmente de naturaleza degenerativa, sino más bien de carácter infiltrativo, dándole gran importancia para explicar la infiltración colesterínica a la corriente constante de líquido que pasa a través de la pared arterial desde el lumen a la adventicia.

Para ANITSCHKOW¹⁴ la arteriosclerosis experimental colesterínica en conejos significó una afección de las arterias que se marca por caracteres bien definidos, desde el punto de vista morfológico y patológico, con parecido estrecho a la aterosclerosis humana. Este autor piensa ya que una investigación más detallada, de la que son pruebas las páginas siguientes de esta revisión, conduciría por este camino a grandes avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad.

Para finalizar y completar este aparte referiremos solamente algunas otras experiencias realizadas en animales por la colesterina, durante esta primera época, en que se enfocó con ciertos fundamentos este problema de investigación.

De esta forma, alteraciones ateroscleróticas obtenidas en la aorta de cobayas alimentados por yema de huevo, han sido informadas por BRILEY¹⁷, ANITSCHKOW¹⁴ y KAWAMURA¹⁰². En la aorta de cabras alimentadas por colesterina por CHALATOW⁴³, y en ratas alimentadas por el mismo método por LOEWENTHAL¹¹⁶ WOLKOFF²¹⁰. Mientras que en perros y en gatos, posiblemente por ser carnívoros y estar habituados a la colesterina, los intentos de ANITSCHKOW¹², KAWAMURA¹⁰² y otros³⁶ han sido negativos. Los primeros en ensayar la aterosclerosis colesterínica en aves (pollos, gallinas y pichones), a la que dedicaremos el próximo aparte, fueron: YAMAGUCHI²¹², WOLKOFF²¹¹, UCHIYAMA¹⁹⁰ y FUNK⁶⁸.

Con otras sustancias que no sean la colesterina, también en esta época, tenemos que señalar la aterosclerosis obtenida por sobrecarga de proteínas en herbívoros, no habituados a esta sobrecarga, experiencias que fueron realizadas por NEWBURG y CLARKSON¹³⁵. Por otra parte, RAVELLO¹⁵⁵ no ha conseguido acelerar la arteriosclerosis experimental con la nicotina, y no fueron nada definidas las experiencias de BIEBL³⁰ con fenol e indol.

También en esta primera época ya se empezó a fijar atención en la relación endocrina con la aterosclerosis, relación que posteriormente tal importancia experimental, incluso patogénica, había de

alcanzar. EISELBERG⁵⁷ y TURNER¹⁹⁷ aseguran por primera vez haber producido lesiones experimentales en animales con la tiroidectomía, habiéndose demostrado en aquella época por JIMÉNEZ DÍAZ, MÓRÁN y CASTRO⁹⁵ que la tiroidectomía eleva la colesterinemia. En relación con esto no tiene ningún valor la alteración esclerótica que FRIEDLAND⁶⁴ aseguró que paradójicamente había conseguido demostrar, con administración de dosis altas de tiroidina, lesiones muy dudosas que no tenían el menor carácter ateroso y sí más parecido con la esclerosis adrenalinica.

LA ARTERIOESCLEROSIS COLESTERÍNICA EN EL POLLITO.

El pollo como animal experimental. — Ha sido principalmente el grupo de KATZ¹⁰¹ el que ha revalorizado la importancia de la colesterina en la génesis de la arteriosclerosis y una gran parte de esta revalorización se ha sustentado en las recientes experiencias que se han multiplicado de aterosclerosis colesterínica en el pollo y otras aves. En la magnífica revisión de KATZ¹⁰¹ puede encontrarse un detenido estudio de este tipo de investigación y de sus resultados.

Ya hemos comentado al final del anterior aparte las primeras experiencias de arteriosclerosis que se hicieron en aves. KATZ¹⁰¹ escogió el pollo como animal ideal para esta investigación, porque en primer lugar es un animal omnívoro, y en segundo lugar, igual que en el hombre, pueden desarrollarse lesiones ateroscleróticas espontáneas, muy parecidas a la aterosclerosis humana, como ha demostrado FOX⁶³. Además, pronto se demostró por este grupo de investigadores que con dietas colesterínicas se producía en el pollo un estímulo aterogénético que daba lugar a una aterosclerosis no sólo de la aorta, sino también de vasos menores, incluyendo las arterias coronarias, lesiones perfectamente distinguibles de la aterosclerosis espontánea de este animal.

Posteriormente WOLFFE, DIGILIO, DALE y otros colaboradores²⁰⁷ consiguen provocar en patos y ánades lesiones similares a las obtenidas en el pollo.

Respecto a la importancia de la aterosclerosis espontánea del pollo, CANSING, ALEX y ROSENTHAL³⁶ han puesto de manifiesto que una formación progresiva del tejido fibroso y modificaciones de la sustancia fundamental del árbol arterial ocurren en el pollo conforme va aumentando la edad, siendo la arteriosclerosis un proceso normal del crecimiento. Además, con este crecimiento las arterias de un animal se exponen a sucesivos estímulos nocivos, que podían ser condiciones previas a la aterosclerosis.

Todo esto se ha puesto en relación con la hipercolesterinemia y ateromatosis experimental del pollo según la edad. De esta forma, RODEBARD, KATZ, BOLENE y otros colaboradores han querido estudiar la aterosclerosis colesterínica en pollos jóvenes, queriendo con ello demostrar si las metamorfosis arteriales del crecimiento y las injurias vasculares son condiciones previas necesarias para el establecimiento de la aterosclerosis, como parece ocurrir en los conejos, con los que POLLAK¹⁵² ha demostrado que son menos susceptibles a la aterosclerosis colesterínica los de edad inferior a un año.

RODEBARD y cols.¹⁶¹ no encuentran aterosclerosis en el pollo recién nacido, pese a la hipercolesterinemia que existe durante el período embrionario. Además, la facilidad para provocar aterosclerosis colesterínica aumenta con la edad, siendo los pollos jóvenes,

antes de las ocho semanas, más resistentes a la ateroesclerosis y a la hipercolesterinemia que los que han pasado esta edad. Con esto se demuestra que factores endógenos, dependientes de la edad, juegan un importante papel en la regulación de la colesterinemia y de la aterogénesis en los pollos alimentados con dietas colesterínicas.

Morfología de la ateroesclerosis experimental del pollo.—Respecto a la morfología general de este tipo de ateroesclerosis, brevemente comentaremos que los resultados de las experiencias de KATZ y su grupo¹⁰¹ se caracterizan por los siguientes hechos:

1. Microscópicamente se encuentran las lesiones llamadas de ateroma puro, en el primer estadio, con la aparición de las células en espuma de la íntima y las infiltraciones lipoideas. La morfología de lesiones más avanzadas son aparentemente el resultado de la evolución de procesos secundarios al ateroma.

2. Por alimentación más prolongada de colesterina se inducen en los pollos las alteraciones ateroescleróticas, vistas en las lesiones humanas, incluyendo las placas, la necrosis, abscesos ateromatosos, fibrosis e hialinosis, calcificaciones y metaplasia óseo-cartilaginosa.

3. La alimentación con colesterina aparentemente agrava e intensifica las lesiones espontáneas. Parecería como si la lesión fibrótica espontánea fuese un sitio de predilección para el depósito de colesterina y de lípidos con la subsiguiente evolución de las alteraciones ateroescleróticas.

4. Los experimentos de HORLICK y KATZ⁸⁴ han demostrado concluyentemente que estas lesiones ateroescleróticas son reversibles cuando cesa la dieta colesterínica.

5. Respecto al parecido de estas lesiones con las humanas, KATZ¹⁰¹ asegura que ni los más severos críticos de la teoría colesterínica de la ateroesclerosis pueden negar este parecido, dentro de las diferencias anatómicas, entre los vasos del hombre y del animal. Asimismo parece indudable que esa similitud no se ha conseguido por otros medios.

Por otra parte, PATERSON y COTRALL¹⁴³ han asociado la etiología de la esclerosis coronaria en los pollos con la linfomatosis en estos animales.

A continuación examinaremos una serie de factores que se han manejado en las experiencias de ateroesclerosis colesterínica y que están intimamente ligados a ésta.

Cantidad de colesterina en la dieta y duración de ésta.—Estos estudios han sido realizados principalmente por HORLICK y KATZ⁸⁴ y⁸⁵, quienes graduando las lesiones ateroescleróticas, sobre la base de grosor, demuestran que hay una relación directa entre la concentración de colesterina en la dieta y la frecuencia y severidad de la ateroesclerosis que con ella resulta. Con relación a la dieta colesterínica, la suspensión de la dieta colesterínica habitual (2 por 100 de colesterina en aceite de semilla de algodón) conduce después de ocho semanas a normalización de la cifra de colesterinemia y regresión total de las lesiones, con desaparición o disminución de las células espumosas y de las infiltraciones de grasa, con calcificación de los abscesos ateromatosos. Del mismo modo, PATERSON y HIRS¹⁴⁴ han demostrado también que esta reversibilidad al suprimir la colesterina se consigue si estas lesiones son tempranas, no consiguiéndose nada en lesiones viejas que parecen ya fijadas.

Otros factores nutritivos de la dieta aterógena.
Grasa neutra.—También PATERSON y HIRS¹⁴⁴ han señalado que con dietas variantes, en pollos, suplementadas con manteca de cacao, aceite vegetal y colesterina, sólo con esta última se obtienen lesiones de tipo ateroesclerótico.

Los factores nutritivos han sido estudiados por RODBAR¹⁶², que examina la ateroesclerosis experimental en pollos asociando la colesterina a dietas reducidas, y demostrando en estos pollos una colesterinemia más severa, concluyendo que la colesterina actúa como estímulo diferente de otros factores nutritivos de la dieta. De forma distinta WOLFFE²⁰⁸, con sobrealimentación forzada, aumenta la incidencia de ateroesclerosis espontánea y por la colesterina.

Con relación a la grasa neutra de la dieta, DAUBER y KATZ⁴⁷ demostraron que dietas con el 20 por 100 de aceite de algodón no tenían efecto sobre la lipemia y la aterogénesis espontánea en los pollos. En este sentido, HORLICK, KATZ y STAMLER⁸² estudian los efectos de la dieta baja en grasa, sobre la arteriosclerosis espontánea, demostrando que la restricción de la grasa no previene el desarrollo de las lesiones arteriales espontáneas, pero parece disminuir la severidad de las lesiones cuando éstas se comparan con un grupo de pollos sometidos a dieta ordinaria.

Factores lipotrópicos.—Mención especial merecen a continuación los estudios relacionados sobre la influencia de los factores lipotrópicos en la arteriosclerosis experimental del pollo. El papel de estos factores lipotrópicos ha sido también estudiado en la arteriosclerosis experimental del conejo y de otros animales y de ello nos ocuparemos en el aparte siguiente.

Aquí, mencionando sólo lo relativo a la ateroesclerosis experimental en el pollo, diremos que STAMLER y un grupo numeroso de sus colaboradores, BOLENE, KATZ, HARRIS, SILBER, MILLER y AKMAN¹⁸⁰, han estudiado la influencia de la colina y del inositol sobre esta ateroesclerosis colesterínica. Ellos intentan que con la colina y el inositol descienda el cociente colesterina/fosfolípidos, anormalmente aumentado en estos animales sometidos a dietas colesterínicas. En estas experiencias la colina y el inositol tienen sólo un efecto limitado de tipo lipotrópico sobre la lipoidosis hepática por la colesterina y no tienen el menor efecto sobre la lipoidosis de otros órganos, incluyendo la aorta, sin influenciar para nada la incidencia de ateroesclerosis en la aorta, torácica y abdominal.

STAMLER y cols.¹⁸⁰ también han demostrado que los factores lipotrópicos no previenen la hiperlipemia producida por el estilbestrol ni la ateroesclerosis producida por este medio, como tampoco tienen influencia sobre la ateroesclerosis espontánea del pollo.

Cociente colesterina/fosfolípidos.—Respecto a esta relación entre la colesterina y los fosfolípidos, nos parece éste el lugar apropiado para decir que muchos investigadores se han preguntado si había relación entre la ateroesclerosis experimental y las cifras de este cociente. KATZ¹⁰¹ actúa sobre él tratando los pollos con estrógenos, que suben los fosfolípidos y disminuyen la colesterina, bajando de esta forma el cociente. Con esto demuestra que puede haber ateroesclerosis incluso con cociente bajo.

STAMLER, KATZ y cols.¹⁸⁰, al estudiar las lesiones aórticas de pollos sometidos a dietas de un 0,25 por

100 de colesterina durante treinta y cinco semanas, ven que la intensidad de estas lesiones no tiene relación alguna con las cifras del cociente y sí con la altura de la colesterinemia.

PICK y cols.¹⁴⁶ dicen haber demostrado que existe relación entre este cociente y la ateroesclerosis coronaria de los pollos.

Otras esterinas.—Intentos de prevenir la ateroesclerosis colesterinica en aves han sido también realizados, partiendo de la observación de PATERSON¹⁴¹ de que la mezcla de esterinas vegetales previene la subida de la colesterina del plasma y reduce la incidencia de ateroesclerosis (PATERSON, NICHOLS y SHNEOUR¹⁴²) en pollos con dieta colesterinica, posiblemente por una acción bloqueante de estas esterinas vegetales irradiadas. Experimentos también realizados, como señalaremos, en conejos y ratones han tenido el mismo resultado. SIPERSTEIN, NICHOLS y CHAIKOFF¹⁴² han demostrado que la adición de dehidrocolesterina a la dieta alta de colesterina a que están sometidos los pollos reduce los niveles de colesterina plasmática e inhibe el desarrollo de la ateroesclerosis.

Factores endocrinológicos.—Un capítulo importante en estas experiencias de ateroesclerosis en pollos, como en otros animales, está representado por las influencias endocrinas.

Parece ser que es la hormona tiroidea el agente interno más efectivo que modifica la ateroesclerosis experimental. DAUBER, HORLICK y KATZ⁴⁶ han demostrado que el tiroides desecado disminuye significativamente la hipercolesterinemia en pollos colesterinicos. STAMLER y cols.¹⁸⁵ asimismo demuestran cómo el tiroides deprime transitoriamente la hiperlipemia inducida en pollos con estilbestrol, disminuyendo la aparición de ateroesclerosis.

Esta acción tiroidea puede ser por una influencia directa sobre el metabolismo de la colesterina, o por afectar el acúmulo tisular de colesterina, o por alteración de la permeabilidad capilar. Recientes estudios con isótopos radiactivos parecen demostrar que la influencia del tiroides sería sobre la degradación hepática de los lípidos.

STAMLER, SILBER, MILLER y otros¹⁸¹ han querido ver si esta influencia sería por el hipermetabolismo inducido por el tiroides y han conseguido este aumento del metabolismo por el empleo en pollos colesterinicos del dinitrofenol, siendo éste ineficaz como profiláctico de la ateroesclerosis colesterinica.

El páncreas sigue en importancia al tiroides y esta importancia nace de la atención prestada a la severidad de las lesiones arterioescleróticas de la diabetes mellitus humana.

Experiencias por pancreatectomía en perros y ratas, así como otras realizadas en animales aloxánicos, serán revisadas en el siguiente aparte. En pollos pancreatectomizados, STAMLER y KATZ¹⁸³ han demostrado que exhiben una hipercolesterinemia excesiva cuando se les da una dieta que contiene colesterina y aceite de algodón, intensificándose la aterogénesis. La grasa neutra, añadida a la colesterina en forma de aceite de algodón, es imprescindible para obtener estos resultados.

Con relación a las suprarrenales y a la hipófisis, los efectos de la DOCA los examinaremos en relación con la hipertensión. La introducción de la terapéutica por el ACTH y la cortisona adquiere en este sentido importancia desde que se ha visto que tratamientos crónicos con cortisona en el hombre conducen a una hipercolesterinemia. Aparte de al-

gunas experiencias en conejos, STAMLER y cols.¹⁸⁵ han demostrado que la cortisona intensifica la aterogénesis aórtica y de las coronarias en pollos con dieta colesterinica. No hay de todas formas experimentos definitivos sobre el eje hipófiso-suprarrenal.

Respecto a otros factores endocrinológicos, PICK, STAMLER, RODBARD y KATZ¹⁴⁷ han demostrado que la administración de estrógenos profilácticamente inhibe el desarrollo de la ateroesclerosis coronaria en pollos alimentados con colesterina. Posteriormente los mismos autores¹⁴⁸ demuestran que los estrógenos son capaces de hacer regresar lesiones coronarias ya constituidas por dietas colesterinicas, pero que las lesiones aórticas no se modifican y la colesterinemia se influencia sólo débilmente.

De forma opuesta con el empleo de los estrógenos sintéticos, CHAIKOFF, LINDSAY y LORENZ¹¹ consiguen producir ateroesclerosis en la aorta del pollo semejantes a las lesiones colesterinicas, con la técnica de la implantación subcutánea de dietilbestrol.

Hipertensión arterial y ateroesclerosis colesterinica del pollo.—La importancia de la relación entre la hipertensión arterial y la ateroesclerosis experimental, que ya antes, como recogimos al principio, había sido repetidamente investigada, también ha sido estudiada recientemente en el pollo.

KATZ y LENEL¹⁰¹ han demostrado que la alimentación por sal en los pollos sube la presión y esto hace posible estos experimentos. STAMLER y KATZ¹⁸² estudiando la aterogénesis en pollos hipertensos por administración de sal, con dieta ordinaria, demuestran que esta hipertensión por sal no intensifica la ateroesclerosis espontánea ni conduce a lesiones arterioescleróticas de tipo inducido. STAMLER, PICK y KATZ¹⁸⁴ han demostrado que en los pollos tratados crónicamente con DOCA se produce un aumento definido de la presión arterial, aumento que se hace mayor con la adición de sal a la dieta. Este régimen no afecta los niveles de colesterina y aterogénesis en el pollo con dieta ordinaria. Pero si se hace junto a una pequeña dieta colesterinica, se aumenta gradualmente la aparición de la ateroesclerosis inducida por ésta. Este efecto puede ser debido a los efectos específicos de la hormona sobre el tejido vascular (HUEPER^{87, 88, 89, 90, 91} y⁹² y SELYE¹⁷⁴) o sobre los muchos lipoproteídos coloidales que transportan la colesterina plasmática (GOFMAN y cols.⁷⁰). Puede ser un producto de hipopituitarismo (CHENG y SAYERS⁴⁴), del hipoadrenocorticalismo (SARASON¹⁶⁶) o del hipotiroidismo (WOLFSON y BEIRWALTEROW²⁰⁹, ROBINSON y otros²⁰⁹), que posiblemente sobrevienen con la administración de la DOCA.

Injuria vascular.—Brevemente nos referimos a los estudios realizados sobre la influencia que las injurias vasculares pueden tener en la ateroesclerosis experimental. Muchos de los factores que pueden influir dañando a las arterias, como bacterias, toxinas, drogas, traumas mecánicos, agentes térmicos, fueron ya recogidos al examinar las primeras experiencias. Los estudios más recientes realizados en otros animales los estudiaremos en el siguiente aparte.

Vitaminas.—Son más importantes las investigaciones realizadas en mamíferos. En el pollo, MCFARLAND¹²⁰ ha estudiado muy recientemente la influencia de la piridoxina sobre la ateroesclerosis colesterinica basándose en experiencias anteriores realizadas en conejos. Este autor no ha podido demostrar

que la piridoxina inhibía la ateroesclerosis colesterínica en el pollo. Para él la piridoxina tiende más a facilitar las lesiones.

RECENTES INVESTIGACIONES EN OTRAS ESPECIES ANIMALES.

Ya vimos al principio de este trabajo cómo las primeras experiencias fundamentales de arterioesclerosis se hicieron en conejos, y aunque posteriormente, como también hemos examinado, la escuela de KATZ¹⁰¹, sobre todo, señaló la superimportancia del pollo como animal ideal de estas experiencias, no ha significado esto que se hayan olvidado otros animales, y con nuevos medios veremos cómo recientemente se han conseguido en conejos, perros, monos, ratas, cobayas, etc., lesiones de arterioesclerosis experimental que merecen ser señaladas y discutidas.

Arterioesclerosis experimental en el conejo. — El conejo fué, como ya hemos dicho, rechazado como animal de investigación, principalmente por el hecho de ser herbívoro. Sin embargo, posteriormente fué nuevamente aceptado, más aún después que algunos autores señalaron que es capaz de desarrollar lesiones espontáneas.

BRAGDON¹², en unos estudios histológicos cuidadosos, señaló la existencia de lesiones de tipo arteriosclerótico en las aortas de conejos mamones, encontrándose en este período niveles de lipemia relativamente altos. Después del destetamiento estas lesiones se encuentran regresadas, reapareciendo en un número significante de conejos adultos, sin que existiese correlación con las cifras de lipemia. Otros autores que anteriormente habían conseguido describir lesiones espontáneas en las aortas de conejos son OPHULS¹³⁹, NUZON, ELLIOT, EVANS y PRIEST¹³⁶ y SSOLOWJEW¹⁷⁹.

A parte de las primeras experiencias de arterioesclerosis colesterínica en conejos bien realizadas por la escuela de ANITSCHKOW¹⁴, y que ya hemos comentado, debemos de subrayar brevemente en época reciente las realizadas por BEVANS, KENDALL y ABELL²⁶, que con inyecciones intravenosas repetidas de colesterina coloidal encuentran en las aortas de conejos lesiones idénticas a las que se obtienen con dietas colesterínicas, formándose típicas placas ateromatosas después de doce días de inyecciones diarias. POLLAK¹⁵¹, en experiencias similares, obtiene resultados más convincentes cuando las soluciones coloidales de colesterina son de partículas más gruesas, y ello le hace sugerir que la arterioesclerosis sería el resultado de un fenómeno coloidal: la reacción a un cuerpo extraño no específico en la que células endoteliales de la íntima actúan como fagocitos.

MOSÉS y LONGABACH¹³² estudian la importancia de las lesiones renales en la génesis de la arterioesclerosis utilizando conejos sometidos a dietas hipercolesterínicas de corta duración, que desarrollan abruptamente ateroesclerosis aórtica cuando se produce una grave lesión renal por la administración de acetato de uranio.

Como factores colaterales a la ateroesclerosis colesterínica en el conejo, debemos señalar las alteraciones hematológicas, que han sido estudiadas por IGNATOWSKY⁹⁴, OKEY y GREAVES¹³⁸, que utilizan cobayas. DUBACH y HILL⁵², que señalaron la importancia que pueden tener las alteraciones tisulares en el cuadro hemático, recogiendo la existencia de anemia y de leucocitosis. Posteriormente ALTS-

CHUL⁵ y⁸, en conejos con dieta colesterínica, demuestra linfocitosis absoluta y relativa y una neutrófilia en los estados más tardíos.

KATZ, SANDER, MEGIBOW y CARLENS¹⁰⁰ han estudiado detenidamente en conejos la relación entre la hipertrofia cardíaca y la ateroesclerosis coronaria colesterínica. Esta hipertrofia cardíaca fué ya señalada en conejos colesterínicos por LEARY¹¹¹. KATZ y cols.¹⁰⁰, excluyendo otros factores, demuestran que la ateroesclerosis coronaria en conejos por sí puede producir hipertrofia cardíaca. BERTOLI, PRATI y LUSIANI²² han demostrado alteraciones electrocardiográficas en conejos sometidos a dietas colesterínicas, por lo que ellos sugieren que, aparte de su acción sobre las coronarias, la colesterina puede tener una acción directa sobre la fibra miocárdica y sobre el sistema de conducción. Estas alteraciones son alargamiento de QRS, finos bloqueos de rama, tendencia a la bradicardia y aparición de extrasistoles ventriculares. NYBOER, BRUGER y RABSON¹³⁷ no habían conseguido demostrar alteraciones de este tipo, en experiencias similares, realizadas anteriormente.

Arterioesclerosis experimental en el perro. — Al comenzar a hablar de este tipo de arterioesclerosis experimental, nos referiremos en primer lugar a la arterioesclerosis espontánea de este animal. Los primeros en describir estas lesiones fueron KOLLISH¹⁰⁰ y STRAUCH¹⁹², que demuestran lesiones ateroscleróticas en muchos perros, sobre todo de más de ocho años de edad. KRAUSE¹⁰⁶ también señaló la existencia de lesiones en las aortas abdominales de perros de más de cinco años. ZINSERLING²¹⁵ obtiene resultados similares en perros de ocho a veintiocho años. Estudios más recientes de MOREHEAD y LITTLE¹²⁸ describen, aun en cachorros de diez días, placas localizadas en la íntima, asociadas con endurecimiento y reduplicación de la lámina elástica interna. Finalmente, LINDSAY, CHAIKOFF y GILMORE¹¹⁴ han realizado estudios detenidos de las lesiones ateroscleróticas espontáneas en perros, que para ellos consisten fundamentalmente en fibrosis de la íntima asociada con depósito de sustancia fundamental mucoide y colágena. Las alteraciones de la elástica interna pueden ocurrir aun sin alteración de la íntima, siendo invariablemente vistas cuando hay engrosamiento de ésta. La alteración de la media consiste en depósito mucoide y colágeno y fué observada en la mayoría de los casos asociada a proliferación local de las células musculares.

Los primeros en conseguir verdaderas aterosclerosis en el perro fueron STEINER, KENDALL y BEVANS¹⁸⁸ y¹⁹¹ por medio del tiouracilo unido a la dieta colesterínica. Las lesiones arteriales así producidas se caracterizaron por una colección íntima de células espumosas, que contenían colesterina, asociada con fibrosis, hialinización o calcificación. Estas lesiones eran idénticas a las que se habían producido en otras especies por dietas colesterínicas. De todas formas, ellos hacen notar que se trata de una enfermedad arterial artificial y que tiene poco parecido a las lesiones de aterosclerosis espontáneas que acabamos de describir, pero que son fuertemente similares en distribución y morfología a las lesiones que se ven en la arterioesclerosis humana.

Las lesiones de estos primeros experimentos fueron estudiadas a los catorce meses de dieta colesterínica-tiouracilo, habiéndose preocupado BEVANS, DAVIDSON, KENDALL y ABELL²⁷ y²⁸ de estudiar las

lesiones más tempranas que aparecen antes de los seis meses de esta dieta. Las lesiones más tempranas aparecen a los dos meses de hipercolesterinemia sostenida y son similares a aquellas observadas en perros que han estado en experiencias catorce meses. Histológicamente se diferencian en que la proliferación de la íntima fué rara hasta el sexto mes, siendo debida en gran parte la formación de la placa aterosa al acúmulo intramedial de lípidos. Existe una correlación aproximada entre el grado de hipercolesterinemia y entre la longitud del tiempo de experimentación y la extensión de las lesiones producidas.

La importancia de la lipemia en estas experiencias fué estudiada por DAVIDSON, ABELL y KENDALL⁴⁸, que sostienen que la mayor parte de la colesterina del suero no está en solución verdadera, sino que se encuentra en forma coloidal, presumiblemente establecida por los fosfolípidos y las proteínas del suero. El aumento de la colesterina en las dietas con tiouracilo (0,6 gramos) y colesterina (5 por 100 de la dieta) se hace paralelo al de los fosfolípidos, pero de forma que por cada mol de aumento de los fosfolípidos aumenta cinco moles la colesterina. A la semana de suspenderse la dieta ateroesclerótica, los lípidos en sangre están en los valores normales.

Arteriosclerosis experimental en otros animales. Siguiendo el estudio de la ateroesclerosis experimental en otros animales, GOLDMAN y POLLAK⁷² han probado el hurón dorado de Siria, demostrando que es un animal poco adaptable para estas investigaciones, ya que se necesita prolongar mucho el tiempo de la dieta colesterínica. Los mismos resultados fueron asegurados posteriormente por el propio GOLDMAN⁷³.

Sin embargo, anteriormente ALTSCHUL⁴ había demostrado que la arteriosclerosis podía ser producida en estos animales por alimentación con una dieta de leche y yema de huevo cocida. DEUEL¹⁵ obtuvo resultados similares. Esta disparidad de resultados es enjuiciada por ALTSCHUL⁷ en una publicación posterior, juzgando que tal vez sean los derivados que se desprenden del calentamiento de la colesterina en la yema del huevo lo que determina las lesiones. Asimismo, en este segundo trabajo, este autor refiere haber encontrado en uno de sus animales arterioscleróticos, trombosis, de cuya ausencia en las arteriosclerosis experimentales había dicho HUEPER⁸⁶ que era una diferencia fundamental entre esta arteriosclerosis colesterínica y la humana. Más recientemente, MARX, MARX y DEUEL¹²⁵ someten a hurones dorados a dietas colesterínicas, disueltas en aceite de algodón, junto con sales biliares, para facilitar, a juicio de ellos, la absorción de la colesterina. A las veinticinco semanas de esta dieta demuestran acúmulo de esterinas en el hígado y degeneración grasa de éste. Las secciones de la aorta revelaron una estructura casi normal, con infiltración grasa considerablemente más intensa que la que se encontró en hurones colesterínicos, sin adición de sales biliares a la dieta.

Respecto a otra clase de animal experimental, NELSON e IVY¹³² aseguran haber encontrado, entre otras alteraciones, algunas de tipo arteriosclerótico en cobayas alimentados con los factores nutritivos que parecen intervenir en el crecimiento de este animal. Las dietas son a base del 30 por 100 de caseína, 20 por 100 de celulosa, levadura, cefalina y extractos de hígado. La arteriosclerosis, que no afecta a

la aorta, se produce lentamente. ALTSCHUL⁷, con sus dietas colesterínicas, obtiene en los cobayas resultados similares a los obtenidos en hurones dorados.

Pasemos ahora a señalar los intentos experimentales en monos. FOX⁶³, estudiando lesiones espontáneas de tipo ateromatoso, sólo las pudo hallar en ocho de los 796 monos estudiados. Intentos de producción de ateroesclerosis colesterínica en monos, seguidos de fracasos, fueron realizados por KAWAMURA¹⁰⁷ utilizando macacus fuscatus. Ellos basan sus resultados negativos en que los monos son animales herbívoros, y bajo condiciones normales demuestran una baja tendencia al depósito arterial de colesterina. HUEPER⁹² aseguró haber encontrado pequeñas reacciones ateromatosas, de tipo endotelial, en las aortas de macacus rhesus sometidos a dietas colesterínicas. Lesiones más definidas en las aortas de monos cebus, sometidos a dietas altas colesterínicas han sido comunicadas el pasado año por MANN, McNALLY, ANDRUS y ETARE¹²². Lesiones consistentes en la presencia de fagocitos cargados de grasa y aumento de la colágena y de las fibras elásticas.

A la rata se le había considerado como animal poco apto para la producción de ateroesclerosis por la estructura muy simple de su aorta. Sin embargo, intentos de provocar fuertes hipercolesterinemias se han hecho repetidas veces, y para ello, presumiendo que los colatos ayudaban a la absorción de la colesterina, se pudo demostrar por SCHOENHEIMER¹¹⁰, MEMBER, BRUGER y OPPENHEIMER¹²⁶ que la adición de los colatos, glicocolatos y desoxicolatos ayudaban a la producción de hiperlipemias. Sin embargo, fué discutido si la acción de los colatos sobre la colesterinemia depende de su concentración en sangre, y FRIEDMAN, BYERS y ROSENMAN⁷⁶ y MICHAELIS³⁵, utilizando ratas con el conducto biliar ligado, ven aparecer hipercolesterinemia que se aumenta más por la ingestión de colatos, asociándose con un aumento de los colatos del plasma. Estos autores también demuestran a favor de una influencia directa de los colatos sobre la hipercolesterinemia que la administración en ratas de colatos intravenosos conduce a gran hipercolesterinemia. PAGE y BROW¹⁴⁰ recogen otras experiencias de FRIEDMAN, BYERS y ROSENMAN⁷⁶ y¹⁶⁴, que demuestran que en el hipotiroidismo, pese a que se reduce la excreción de colesterina en la bilis, hay hipercolesterinemia, igual que en los animales con conducto biliar ligado. Basándose en esto utilizan ratas hipotiroides para sus experiencias, que comentaremos al referirnos a los factores endocrinos en este aparte.

Factores especiales. Grasa neutra de la dieta. Lo mismo que en el aparte anterior, cuando examinamos las características especiales de la ateroesclerosis colesterínica en el pollo, haremos ahora con las experiencias realizadas en otros animales.

Por eso, en primer lugar, en relación con la grasa neutra de la dieta, debemos mencionar las investigaciones de BERTOLI, LUSIANI y PRATI²³ sobre el valor del vehículo lípico en la ateromatosis experimental del conejo, demostrando que se obtiene una mayor hipercolesterinemia, sin diferencia en las lesiones, cuando se utiliza como vehículo colesterínico la grasa animal, debido probablemente a que estos ácidos grasos insaturados facilitan la suspensión de la colesterina favoreciendo su absorción. BERTOLI, SALOTTO y PRATI²⁰ también demuestran que aumentando la dieta lípica que acompaña a la colesterina, tanto cuando se emplea el aceite de olivas como la

grasa animal, se obtiene mayor colesterinemia y lesiones más acentuadas en la aorta de los conejos.

Factores lipotrópicos. — Mayor importancia adquieren los factores lipotrópicos en las experiencias en estos otros animales que en el pollo.

MORRISON y ROSSI¹²⁰ demuestran que la alimentación oral de 0,5 gramos de cloruro de colina en unos casos y de 1 gramo en otros previene la ateroesclerosis colesterínica en el 55 por 100 y en el 78 por 100, respectivamente, de los conejos empleados. STEINER¹²¹ emplea estas mismas dosis en conejos, demostrando que hasta los ochenta días de alimentación colesterínica la colina actúa preventivamente, y que pasado este tiempo son de menor grado las lesiones ateroescleróticas que aparecen. También en conejos anteriormente a estos investigadores que acabamos de mencionar, BAUMAN y RUSCH²¹ y HIMSORTH⁷⁹ habían señalado resultados negativos de prevención con la colina, y más recientemente FIRSTBROOK⁶¹, empleando 1 gramo de cloruro de colina, no consigue demostrar que ésta influya ni sobre la hipercolesterinemia ni sobre las lesiones aterogenéticas en conejos colesterínicos. Asimismo STAMLER y cols.¹⁸⁰, como ya hemos resenado, tampoco obtienen con la colina, en pollos, resultados de relieve. DAVIDSON, MEYER y KENDALL¹⁹ no consiguen demostrar que la colina tenga efecto sobre las lesiones ateroescleróticas de perros sometidos a dietas colesterínicas con tiouracilo. De forma inversa, HARTROFF, RIDOUT, SELLERS y BEST⁷⁶ han estudiado el efecto sobre las arterias de las ratas de dietas deficientes en colina y observan alteraciones en la aorta, coronarias y carótidas, caracterizadas microscópicamente en los estados iniciales por depósito de lípidos tenibles en las células endoteliales de la íntima. En estadios posteriores tiene lugar una proliferación de las células de la íntima resultando pequeñas placas. En la aorta hay necrosis de la media subyacente y eventualmente calcificaciones.

Entre otros factores lipotrópicos experimentados, MANN y cols.¹²² consiguen prevenir la hipercolesterinemia en monos cebus, sin resultados convincentes sobre las lesiones, con el empleo de la metionina y la cistina. DAVIS y OESTER⁵⁰ estudian el efecto sobre la arteriosclerosis experimental obtenida por la adrenalina y la tiroxina en conejos, del ácido ascórbico y del inositol, señalando resultados favorables con el ácido ascórbico y nulos con el inositol.

Absorción de la colesterina. — Importancia ha tenido también la idea de prevenir la ateroesclerosis experimental colesterínica evitando o entorpeciendo la absorción intestinal de la colesterina que sigue la vía enterohematohepática. De esta forma, RONBARD¹⁶² baja los niveles de hipercolesterinemia y aterogénesis en perros con dietas colesterínicas por el hidróxido de aluminio especial de tipo gel, que actuará sobre la absorción de la colesterina en el intestino. En camino semejante, CUTTING⁴⁰ utiliza en conejos con dieta alta de colesterina agentes que en algunas situaciones suben la tensión superficial para ver si se disminuye la emulsificación, y de ahí la reabsorción de la colesterina, produciendo lesiones aórticas menores. De los varios agentes empleados, sólo dos derivados de la sílice, DC 200 y DC Antifoam, tienen cierta acción, pero con efectos tóxicos sobre el hígado y el bazo. KELNER y CORREL¹⁰³ estudian el efecto de agentes de superficie activa, inyectados intravenosamente, sobre la ateroesclerosis colesterínica del conejo. Este animal tiene gran hi-

perlipemia, con gran aumento de la colesterina en sangre y un aumento aún mayor de los fosfolípidos, y menores lesiones arterioscleróticas que el conejo con dieta colesterínica pura. Parece probable que estos agentes actúen estabilizando las emulsiones de los lípidos. POLLAK¹⁵⁴ actúa sobre la absorción de la colesterina en la arteriosclerosis colesterínica del conejo utilizando conjuntamente un isómero, la sitosterina, que forma con la colesterina cristales inseparables, retardándose la absorción y previniendo la hipercolesterinemia y la ateroesclerosis. Experiencias éstas, similares a las que ya referimos, se obtenían en pollos con la adición de esterinas vegetales. NELSON, IVY, ALTSCHUL y WILLHEMI¹³⁴ han estudiado muy recientemente el efecto de la aureomicina sobre la ateroesclerosis colesterínica en conejos, obteniendo un aumento de los niveles de la colesterina, de los lípidos del suero y del cociente colesterina/fosfolípidos, sin que las lesiones vasculares difieran mucho de las obtenidas con colesterina sola. La aureomicina puede tener una acción inhibitoria del recambio normal de la colesterina en coprosterina, a través de la modificación que implica en la flora intestinal, de forma semejante a lo que ocurre con el succinosulfotiazol (ROSENHEIN y WEBSTER¹⁶³).

Vitaminas. — Ha sido informado el efecto de varias vitaminas sobre la ateroesclerosis experimental en conejos. FLEXNER, BRUGER y WRIGHT⁶², utilizando hidrocloruro de tiamina y ácido ascórbico intramuscularmente, y DAM⁴⁵ con el alfatocoferol oralmente, no han obtenido efecto sobre la colesterina depositada en conejos sometidos a ateroesclerosis colesterínica. BRUGER y OPPENHEIM³³ han visto que el alfa-tocoferol administrado oralmente en estos conejos colesterínicos, aumenta el depósito de colesterina en la aorta, y que la vitamina A oralmente no influye sobre la colesterinemia ni sobre la colesterina depositada en la aorta. HOLMAN⁸¹ dice haber observado que la vitamina E posee una acción protectora sobre la ateroesclerosis por dieta hiperlipémica. MARX y cols.¹²⁴ observan experimentalmente que ni la hipervitaminosis ni la avitaminosis E intervienen sobre la colesterinemia y la ateroesclerosis en conejos. Siguiendo la sugerencia de ADAMSTONE¹ de que la vitamina E está particularmente ligada al metabolismo de las hormonas sexuales femeninas, en cuanto que es necesaria para una mejor utilización de éstas, MININNI y SCARDIGLI¹²⁷ han estudiado el efecto de la asociación testosterona-vitamina E sobre la ateroesclerosis experimental del conejo, encontrando en estos animales menor depósito graso que en los controles, pensando ellos en una acción de tipo lipocatíca al no observar acción directa sobre la colesterinemia.

La frecuencia de calcificación como una parte de la lesión aórtica de tipo ateroesclerótico ha hecho pensar en la posibilidad de una alteración en el equilibrio cárneo como factor lesional, y de ahí que se haya investigado por BERTOLI, SALOTTO y PRATI⁴² la acción de la hormona paratiroidea y de la vitamina D sobre la arteriosclerosis experimental por la colesterina en el conejo. Los resultados obtenidos son poco diferentes de los animales controles, salvo el hallazgo en conejos tratados con vitamina D, de concreción calcárea gruesa en el espesor de la pared aórtica, estando conservada la zona elástica.

RINEHART y GREENBERG^{157, 158} y¹⁵⁹ han conseguido producir lesiones arterioscleróticas en la aorta,

toráctica y abdominal, carótidas y coronarias de monos (macaca mulata) con dietas deficientes en piridoxina. El proceso patológico consiste en el acúmulo de un material metacromático mucoide en la íntima y proliferación asociada de células, depósito de colágena y fibras de tejido elástico en matriz mucinosa, lesiones que ellos consideran en cierto modo parecidas a las humanas y sustentan el papel que puede tener la deficiencia piridoxínica en la ateroesclerosis humana.

Factores endocrinológicos.—Estos factores también han tenido gran importancia en las experiencias realizadas en mamíferos.

Ya hemos señalado cómo STEINER y KENDALL¹⁸⁸ consiguieron ateroesclerosis en perros, semejantes en morfología y distribución a la humana, por dietas hipercolesterinémicas y tiouracilo. Resultados confirmados en experiencias ulteriores por los mismos, STEINER y KENDALL, con BEVANS y DAVIDSON¹⁸⁹ y¹⁹⁰; experiencias que guardan relación con las descritas en pollos por DAUBER y KATZ⁴⁷ al observar en estos animales la disminución de la hipercolesterinemia y la prevención de la ateroesclerosis por el tiroides desecado.

Las experiencias en relación con el tiroides han sido, siguiendo esta pauta, de dos tipos: uno, observar el efecto de la hipofunción tiroidea experimental, y otro, el de la hiperfunción tiroidea del mismo tipo. Entre las del primer grupo debemos de citar la de HORLICK y HAVEL⁸³ realizadas en ratas, animal hasta entonces resistente a la ateroesclerosis colesterinica (HUEFER⁸⁷), asociando la colesterina en la dieta al propiltiouracilo, y aunque sube la colesterinemia no se consiguen lesiones ateroescleróticas. PAGE y BROW¹⁴⁰ tampoco consiguen lesiones ateroescleróticas, como ya hemos señalado, en ratas hipotiroideas alimentadas con colesterina y ácido cárboxico. McALLISTER y WATERS¹¹⁹ confirman las experiencias de STEINER y su grupo¹⁸⁸,¹⁸⁹ y¹⁹¹ en perros con alimentación de viosterina unida a la tiroidectomía. LINSAY, FEINBERG, CHAIKOFF y otros¹¹⁵ practican en perros tiroidectomía e hipofisección con una sencilla dieta proteica, sin suplemento de colesterina, encontrando lipemia alta y lesiones arteriales en las que predominan la fibrosis de la aorta y la infiltración lípida de las coronarias.

En el otro sentido, en el de la protección de las lesiones arterioscleróticas por los preparados tiroideos, debemos de mencionar, aparte de las experiencias ya citadas de DAUBER y KATZ⁴⁷ en pollos, las de TURNER y cols.¹⁹⁷ y¹⁹⁸, que parecen demostrar que el tiroides desecado, unido al ioduro potásico, previene en los conejos la aparición de la ateroesclerosis colesterinica con cifras más bajas de colesterinemia. BAINBOROUGH y McMILLAN¹⁹ emplean en conejos con ateroesclerosis colesterinica bien desarrollada la tiroxina y el dinitrofenol, dos agentes que aumentan grandemente el metabolismo celular sin obtener apenas regresión de las lesiones. MARX y MARX¹²³, en sus experiencias en ratas, dan una dieta con colesterina y sales biliares en un grupo tiroides, y otro, tiouracilo, demostrándose en el primer grupo una colesterinemia más baja y prácticamente ausencia de lesiones aterosas.

En relación con el páncreas se han hecho estudios de gran interés por DUFF y McMILLAN⁵³ y⁵⁴ sobre la influencia de la diabetes aloxánica en el conejo sobre la ateroesclerosis colesterinica. Estos autores establecen previamente que, pese a la hiperlipemia que produce la diabetes aloxánica por sí,

no da lugar a la producción de lesiones de tipo ateroesclerótico. En cambio, la diabetes aloxánica es capaz de prevenir la aparición de lesiones aterosas en conejos sometidos al mismo tiempo a dietas hipercolesterinicas, no consiguiéndose efectos de regresión si la diabetes aloxánica se provoca cuando estas lesiones están ya constituidas. Estudios de DUFF y PAYNE⁵⁵ y⁵⁶ han examinado el mecanismo de esta acción, sosteniendo que esta inhibición debe depender de interferencia con el proceso de pérdida de lípidos tan pronto como ellos se depositan. El factor que parece estar más constantemente asociado al efecto inhibitorio de la diabetes aloxánica, sobre la arteriosclerosis experimental, fué la presencia en el suero de los animales diabéticos de una proporción mayor de grasa neutra al nivel de colesterina en sangre. Por ello sugieren que la elevación mayor de la grasa neutra en conejos diabéticos alimentados por colesterina, está conectada con la movilización de los cuerpos grasos asociados al estado diabético.

PIERCE¹⁵¹, más recientemente estudia la relación de las lipoproteínas séricas en los conejos aloxánicos alimentados por colesterina, encontrando que estos animales desenvuelven gran hiperlipemia e hipercolesterinemia y, sin embargo, en concordancia con los estudios anteriores, un grado menor de arteriosclerosis. La concentración de las clases de lipoproteídos fijados por GOFFMAN y cols.⁷¹ y por JONES y otros⁹⁷ como lipoproteídos de clases S₁ (unidades de flotación en la ultracentrifugación) 12-30 y S₂ 20-30 se correlacionan con la ateroesclerosis muy bien, como se puede observar en estos conejos aloxánicos, inversamente de lo que ocurre con la colesterina. En estos conejos aloxánicos la colesterina del suero es principalmente transportada en los S₁ 80-100, y clases mayores de lipoproteídos, y pudo ser demostrado un bloqueo metabólico en la conversión de estos lipoproteídos en los de clase S₁ 40.

Un poco también en relación con los factores endocrinios y con la hipertensión arterial, están las experiencias de MASSON, HAZARD, CORCORAN y PAGE¹¹⁸, en las que se emplean desoxicorticosterona y factores pituitarios anteriores, obteniéndose lesiones que no se parecen en nada a la ateroesclerosis humana ni a la colesterinica y más a la nefroesclerosis y vasculopatía hipertensiva, siendo muy parecidas a las lesiones vasculares obtenidas en la hipertensión por perinefritis⁶⁵,¹⁷¹ y¹⁷² o por la inyección de preparados pituitarios¹⁷³.

Con el empleo de la cortisona, ROBERNICK, MORE, RICH, COCHRAN y MCGOON¹⁶⁰ y¹⁵⁶ han encontrado hiperlipemia e hipercolesterinemia en conejos. PIERCE y BLOOM¹⁵⁰ utilizan la cortisona en conejos colesterinicos y encuentran que la cortisona, además de aumentar los lipoproteídos de las clases S₁ 80-400 y S₂ 40-80, potencian las lesiones ateroescleróticas. ADLERSBERG y SHAEFFER² no han confirmado estos resultados en perros colesterinicos tratados con cortisona.

Con la DOCA sola, BRUGER y LOWENSTEIN²⁴ han encontrado pequeño efecto inhibitorio sobre el desarrollo de la hipercolesterinemia y ateroesclerosis. COOK y cols.³⁸ demuestran que la cortisona sola aumenta la colesterina y los lipoproteídos de las clases S₁ 10-15 y S₂ 16-30 sin producir ateroesclerosis. Estos mismos autores, empleando esta droga junto a dieta colesterinica, ven que no se influencia la colesterinemia ni los niveles de lipoproteídos ni

el desarrollo de ateroesclerosis en relación con animales sólo con dieta colesterolínica.

Injuria vascular.—Las injurias vasculares en la arteriosclerosis colesterolínica en mamíferos jugaron, como vimos, un papel importante en las primitivas experiencias. En las recientes que ahora comentamos, también han llamado la atención. WATERS y MCALISTER²⁰⁴ provocan alteraciones locales de las arterias coronarias en perros por inyecciones intravenosas o intrapericardiales de allilamina, consistentes en necrosis aguda de la pared del vaso, siendo estos sitios de predilección para el depósito de lípidos, que también se introducen intravenosamente. SCHLICHTER, KATZ y MEYER¹⁶⁸ producen en perros cauterizaciones locales de la aorta y luego los someten a dietas de colesterolina y tiouracilo, obteniendo en algunos de ellos placas de ateroma localizadas en los sitios de la lesión local. TAYLOR, BALDWIN y HASS¹⁹⁵ provocan lesiones aórticas en conejos por congelamiento de su porción abdominal con un dispositivo especial en aguja. Las lesiones así obtenidas son de tipo inflamatorio y fibrótico y no tienen ningún parecido con la arteriosclerosis humana, existiendo proliferación de la íntima, que es más acentuada en conejos jóvenes. KELLY, TAYLOR y HASS¹⁹⁴ aseguran posteriormente que estos sitios en que se congela la aorta son de predisposición para el depósito de lípidos.

Otros factores.—En otros aspectos diferentes, BIGGS y KRITCHEVSKY³¹ han podido demostrar, por el uso del hidrógeno radiactivo en la arteriosclerosis colesterolínica de conejos, que es la colesterolina exógena la que forma el depósito ateromatoso de los vasos de estos conejos.

PIERCE y GOFMAN¹⁴⁹ han demostrado que el tetracloruro de carbono sobre conejos sometidos a dietas colesterolínicas produce un aumento de todas las clases de lipoproteídos y de la colesterolina, desenvolviendo todos los animales arteriosclerosis, que no aparece en los conejos con dieta normal, a los que se les suministró el tetracloruro. La aparición de alta concentración de lipoproteídos de las clases S₁ 12-20 y S₁ 20-40, significan la afectación, por el tetracloruro, del sistema de degradación y síntesis de estas moléculas, que está, por lo visto, en el hígado.

SIMONTON y GOFMAN¹⁷⁵, con objeto de testificar la importancia del transporte macrófago de lípidos en la producción del ateroma, emplean un isótopo radiactivo etiquetando células endoteliales. Los conejos fueron inyectados con este isótopo y la hiperlipemia producida por dieta colesterolínica. Sacrificados estos animales fueron encontradas altas concentraciones de este isótopo en el bazo y en los macrófagos de la médula ósea sin que se viese aumento significante en el ateroma aórtico.

CONSIDERACIONES FINALES.

No podemos dejar completo este trabajo sin referirnos brevemente, aunque su estudio entre más de lleno dentro de un capítulo de patogenia que de arteriosclerosis experimental, a las fracciones lipoproteídas, puestas de relieve en las recientes investigaciones de GOFMAN y cols.⁷⁰ y ⁷¹. Los lipoproteídos, que tienen una constante de flotación (S₁), S₁ 12-20 y S₁ 35-100, parecen jugar un papel importante en el proceso ateromatoso. Si los lipoproteídos de las clases S₁ 35-100 son notablemente influenciados por

el régimen alimenticio, los de la clase S₁ 10-20 tienen relación estrecha con la arteriosclerosis y constituyen lo que GOFMAN⁷¹ llama la "banda aterosclerogénica" de los lipoproteídos séricos.

También es de interés consignar que GRAHAN y colaboradores⁷⁴ han demostrado que una inyección intravenosa de heparina transforma el aspecto del diagrama de centrifugación de los lipoproteídos y los vuelve transitoriamente a la normalidad.

SOULIER y ALAGILLE¹⁷⁶ estudian en conejos colesterolínicos las modificaciones lipoproteicas, por medio de la electroforesis en papel, junto con las reacciones de labilidad coloidal. Ellos encuentran aumento de las alfa 2 y de las beta-globulinas en unos 2/3 de los casos. Los test de Kunkel con fenol y de flocculación de las euglobulinas resultaron positivos en casi todos los casos de arteriosclerosis experimental.

RESUMEN.

Se hace una revisión de los resultados obtenidos con los intentos realizados por multitud de investigadores para conseguir con diferentes medios arteriosclerosis experimental en animales. Siendo el objeto de estas investigaciones aportar luz al problema todavía no resuelto de la patogenia de la arteriosclerosis humana.

Después de fijar la terminología, se hacen algunas consideraciones patogénicas que sirvan para relacionar los dos tipos de arteriosclerosis, humana y experimental. En el siguiente aparte se hace la introducción al problema de la arteriosclerosis experimental, justificando su objeto y realidades con ella conseguidas.

A continuación se examinan las primeras investigaciones en este sentido desde el comienzo de siglo hasta la aparición de la arteriosclerosis colesterolínica en el pollo.

Un aparte especial va dedicado al estado de este tipo de experimentación y de sus factores colaterales, junto a la adaptabilidad del pollo, para este tipo de investigación.

Finalmente se consideran las más recientes investigaciones de arteriosclerosis colesterolínica experimental, y de otros tipos, en diferentes mamíferos, haciendo consideraciones especiales sobre los factores que intervienen en su mecanismo. Un corto aparte final incluye la importancia actual de los lipoproteídos séricos en la génesis de la arteriosclerosis.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMSTONE, F. B.—Arch. Path., 31, 706, 1943.
2. ADLERSBERG, D., DRACMAN, S. R. y CCHEFER, L. E.—Circulation, 4, 475, 1951.
3. ALLEN, E. V.—Circulation, 1, 98, 1952.
4. ALTSCHUL, R.—Arch. Path., 42, 277, 1946.
5. ALTSCHUL, R.—Arch. Path., 44, 282, 1947.
6. ALTSCHUL, R.—"Selected Studies on Arteriosclerosis". Ch. C. Thomas, Illinois, 1950.
7. ALTSCHUL, R.—Amer. Heart J., 40, 401, 1950.
8. ALTSCHUL, R.—Arch. Path., 51, 617, 1951.
9. ANITSCHKOW, N.—Ber. d. Ges. Ru. Art. in Petersburg, 80, 1, 1912.
10. ANITSCHKOW, N.—Beitr. Anat. v. r. Allg. Path., 56, 379, 1913.
11. ANITSCHKOW, N.—Verhandl d. Virchow Ta. Pathol. Petrogrado, 46, 1921.
12. ANITSCHKOW, N.—Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path., 70, 265, 1922.
13. ANITSCHKOW, N.—Verhandl d. Deutsch. Path. Gesellsch., 20, 149, 1925.
14. ANITSCHKOW, N.—En Cowdry E. V. "Arteriosclerosis", cap. X. Mac Millan Company, New York, 1933.
15. ASCHOFF.—Bechete z. Medz. Klinik, 4, 1, 1908.

16. ASCHOFF.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ, C. Lecciones cátedra, 1953-1954.
17. BAILEY, C. H.—Proc. Soc. Exp. Biol., 13, 60, 1915.
18. BAILEY, C. H.—J. Exper. Med., 23, 69, 1916.
19. BAINBOROUGH, A. R. y Mc MILLAN, G. C.—Arch. Path., 54, 204, 1952.
20. BALDWIN, D., TAYLOR, C. B. y HASS, G. M.—Arch. Path., 50, 122, 1950.
21. BAUMANN, C. A. y RUSCH, H. P.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38, 647, 1938.
22. BERTOLI, R., PRATI, G. y LUSIANI, G.—Folia Cardiologica, 9, 3, 1950.
23. BERTOLI, R., LUSIANI, G. B. y PRATI, G.—Arch. p. 1. Sond. della Fisopat. e Clin. Ricamb., 3, 123, 1950.
24. BERTOLI, R., SALOTTO, B. y PRATI, G.—Acta Med. Pavatina, 4, 145, 1951.
25. BERTOLI, R., SALOTTO, B. y PRATI, G.—Folia Cardiologica, 9, 6, 1951.
26. BEVANS, M., KENDALL, F. y ABELL, L. L.—Amer. Heart J., 36, 473, 1948.
27. BEVANS, M., DAVIDSON, J. D. y KENDALL, F. E.—Amer. Heart J., 38, 462, 1949.
28. BEVANS, M., DAVIDSON, J. D. y ABELL, L. L.—Arch. Int. Med., 51, 278, 1951.
29. BIEBL, A. y BRAUM, L.—Giteungs. d. Kalg. Akad Wiss. Vienna, 119, 1, 1910.
30. BIEBL, A.—Zeitsf. d. Ges. Exp. Med., 87, 416, 1933.
31. BIGG, M. W. y KRITCHEVSKY, D.—Circulation, 4, 34, 1951.
32. BRADON, J. H.—Circulation, 5, 641, 1952.
33. BRUGER, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 59, 56, 1945.
34. BRUGER, M. y LOWENSTEIN, B. E.—Arch. Path., 46, 536, 1948.
35. BYERS, S. O., FRIEMLMAN, M. y MICHAELIS, F.—J. Biol. Chem., 71, 184, 1950.
36. CIRIO, L.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 272, 691, 1929.
37. CROMARTIL, W. J.—Am. J. Med. Sci., 206, 66, 1943.
38. COOK, D. L., RAY, R., DAVIDSON, E., FELDSTEM, L. M., CALVIN, L. D. y GREEN, D. M.—J. Exper. Med., 96, 27, 1952.
39. COWDRY, E. V.—"Arteriosclerosis". Mac Millan Company, New York, 1933.
40. CURTING, W. C.—Stanf. Med. Bull., 10, 21, 1952.
41. CHAIKOFF, I. L., LINSAY, S., LORENZ, F. W., y ERITENMAN, C.—J. Exp. Med., 88, 373, 1948.
42. CHAIKOFF, I. L.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ, C. Lecciones cátedra, 1953-1954.
43. CHALATOW, S.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 272, 691, 1929.
44. CHENG, C. P. y SAYERS, G.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, 674, 1950.
45. DAM, H.—Jour. Nutrit., 28, 289, 1944.
46. DAUBER, D., HORLICK, L. y KATZ, L. N.—Am. Heart J., 38, 25, 1949.
47. DAUBER, D., y KATZ, L. N.—Cit. KATZ, L. N. Circulation, 5, 101, 1952.
48. DAVIDSON, J. D., ABELL, L. L. y KENDALL, F. E.—Amer. Heart J., 38, 462, 1949.
49. DAVIDSON, J. D., MEYER, W. y KENDALL, F. E.—Circulation, 3, 332, 1951.
50. DAVIS, O. y OESTER, Y. T.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81, 284, 1952.
51. DEUEL, H. J. Jr.—"Cholesterol Metab. life Insur". Med. Resear. Found Animal Report, pág. 21, 1947.
52. DUBACH, R. e HILL, R. M.—J. Biol. Chem., 165, 521, 1946.
53. DUFF, G. L. y MC MILLAN, G. C.—Amer. Heart J., 36, 469, 1948.
54. DUFF, G. L. y MC MILLAN, G. C.—J. Exp. Med., 89, 611, 1949.
55. DUFF, G. L. y PAYNE, B.—Amer. Heart J., 38, 460, 1949.
56. DUFF, G. L. y PAYNE, B.—Jour. Clin. Invest., 92, 299, 1950.
57. EISELEBERG.—Deuts. Chir., 38, 1901.
58. ERB, W.—Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak., 52, 172, 1905.
59. FABRIS, A.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 165, 439, 1901.
60. FAHR, T. H.—Verhandl d. Deutsch. Path. Gesselsch., 13, 162, 1909.
61. FIRSTBROOK, J. B.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, 741, 1950.
62. FLEXNER, J., BRUGER, M. y WRIGHT, I. S.—Arch. Path., 31, 82, 1941.
63. FOX, H.—Bull. New York Acad. Med., 15, 748, 1939.
64. FRIEDLAND.—Zeits. f. d. Ges. Exp. Med., 78, 683, 1933.
65. FRIEDMAN, B., JANUAN, J. y KLEMPERER, P.—Am. J. Med. Sci., 202, 20, 1941.
66. FRIEDMAN, M., BYERS, S. O. y ROSENMAN, R. H.—Science, 115, 313, 1952.
67. FRIEDMAN, M., BYERS, S. O. y ROSENMAN, R. H.—Am. J. Physiol., 168, 292, 1952.
68. FUNK.—Boas's Arch., 39, 249, 1926.
69. GLASMOW, M.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 261, 837, 1926.
70. GOFMAN, J. W., JONES, H. B., LINDGREEN, F. T., ELLIOT, H. A. y STRINSOVER, B.—Circulation, 2, 151, 1950.
71. GOFMAN, J. W., LINDGREEN, F. T., ELLIOT, H. A., MANTZ, W., HERWITZ, J., STRINSOVER, B., HERRING, V. y LYON, T. P.—Science, 111, 166, 1950.
72. GOLDMAN, J. y POLLAK, O. J.—Amer. Heart J., 38, 474, 1949.
73. GOLDMAN, J.—Arch. Path., 49, 169, 1950.
74. GRAHAM, D. M., LYON, P. T., GOFMAN, J. W., JONES, H. B., YANKLEY, A. y SIMONTON, J.—Circulation, 4, 666, 1951.
75. HACKEL, W. M.—Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med., 72, 762, 1923.
76. HARTROFT, W. S., RIDOUT, J. H., GELLERS, E. A. y BEST, C. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81, 384, 1952.
77. HARVEY, H. W.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 196, 303, 1909.
78. HESSE, M.—Virchows Arch. f. Pat. Anat., 249, 437, 1924.
79. HIMSWORTH, H. P.—Acta Med. Scand., 90, 158, 1938.
80. HIRSCH, S.—Cardiologia, 20, 27, 1952.
81. HOLMAN, R. L.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 307, 1947.
82. HORLICK, L., KATZ, L. N. y STAMLER, J.—Amer. Heart J., 36, 473, 1948.
83. HORLICK, L. y HAVEL, L.—Jour. Lab. and Clin. Med., 33, 1.029, 1948.
84. HORLICK, L. y KATZ, L. N.—Jour. Lab. and Clin. Med., 34, 1.427, 1949.
85. HORLICK, L. y KATZ, L. N.—Amer. Heart J., 38, 336, 1949.
86. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 29, 187, 1941.
87. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 38, 162, 1944.
88. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 38, 245, 1944.
89. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 38, 350, 1944.
90. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 39, 51, 1945.
91. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 39, 117, 1945.
92. HUEPER, W. C.—Arch. Path., 99, 187, 1945.
93. IGNATOWSKI, A.—Bes. d. mil. Mediz. Akad. Petersburg, 16, 174, 1908.
94. IGNATOWSKI, A.—Arch. Path. Anat., 198, 248, 1909.
95. JIMÉNEZ DÍAZ, C., MORÁN y CASTRO.—Anal. Clin. Jiménez Díaz, 2, 167, 1929.
96. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones cátedra Facul. Med. Madrid, 1953-1954.
97. JONES, H. B., LINDGREEN, F. T., LYON, T. P., ELLIOT, H. A. y STRINSOVER, B.—Circulation, 2, 161, 1950.
98. JONES, L.—Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path., 32, 146, 1902.
99. JOSUE, O.—Compt. Rend. Soc. de Biol., 55, 1.374, 1903.
100. KATZ, L. N., SANDER, A., MEDIBOW, R. S. y CARLEN, S.—Am. J. Med. Sci., 200, 6, 1940.
101. KATZ, L. N.—Circulation, 5, 101, 1952.
102. KAWAMURA, R.—"Neue Beitr. zur Morph. und Phys. des Cholester. Wechsels". Fischer. Jena, 1927.
103. KELLNER, A., CORREL, J. W. y LADD, A. T.—J. Exp. Med., 93, 385, 1951.
104. KELLY, F. B., TAYLOR, C. B. y HASS, G. M.—Arch. Path., 59, 419, 1952.
105. KNACK, A. V.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 220, 36, 1915.
106. KOLLISH.—"Inaugural dissertation Bern", Númberg J. L. Stch., 1910.
107. KON, Y.—Trans. Japan Path. Soc., 3, 8, 1913.
108. KRAUSE, C.—Betr. Path. Anat., 71, 121, 1922.
109. LANGE, F.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 263, 205, 1924.
110. LANGE, F.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 263, 205, 1927.
111. LEARTY, T.—Arch. Path., 17, 453, 1934.
112. LEERSUM, M.—Virchows Arch. f. Path. Anat., 217, 1914.
113. LEMOINE, G.—"Du rôle de la cholestéroline dans le développement de l'arteriosclerose". Vigt. Paris, 1911.
114. LINDSAY, S., CHAIKOFF, I. L. y GILMORE, J. W.—Arch. Path., 53, 281, 1952.
115. LINDSAY, S., FEINBERG, H., CHAIKOFF, I. L., ENTENMAN, C. y REICHERT, F. L.—Arch. Path., 54, 573, 1952.
116. LOEWENTHAL, K.—Frankf. Zeitschr. f. Path., 34, 145, 1926.
117. MALKOFF, G.—Beitr. z. Path. Anat. u. z. Allg. Path., 25, 431, 1899.
118. MASSON, G. M., HAZARD, J. B., CORCORAN, A. C. y PAGE, I. H.—Arch. Path., 49, 641, 1950.
119. MC CALLISTER, W. B. y WATERS, L. L.—Amer. Heart J., 38, 463, 1949.
120. Mc LARLAND, W.—Arch. Path., 55, 503, 1953.
121. Mc MEANS, J. W. y KLOTZ, O.—J. Med. Research, 41, 34, 1916.
122. MANN, G. V., McNALLY, A., ANDRUS, S. B. y STARE, F. J.—J. Exp. Med., 98, 195, 1953.
123. MARX, W. y MARX, L.—Amer. Heart J., 38, 473, 1949.
124. MARX, W., MARX, L., MESERVE, E. R., SHIMODA, F. y DEVED, H. T.—Arch. Path., 47, 440, 1949.
125. MARX, W., MARX, L. y DEUEL, H.—Am. Heart J., 42, 124, 1951.
126. MEMBER, S., BRUGER, M. y OPPENHEIMER.—Arch. Path., 38, 210, 1944.
127. MININNI, G. y SCARDIGLI, G.—La Settimana Médica, 38, 506, 1950.
128. MOREHEAD, R. P. y LITTLE, J. M.—Am. J. Path., 21, 339, 1945.
129. MORRISON, G. M. y ROSSI, A.—Amer. Heart J., 36, 479, 1948.
130. MORRISON, G. M. y GONZÁLEZ, W. V.—Amer. Heart J., 39, 729, 1950.
131. MORRISON, G. M.—Jour. Amer. Med. Ass., 145, 1.232, 1951.
132. MOSES, C. y LONGABAUGH, G. M.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, 92, 1950.
133. NELSON, D. e IVY, A. C.—Amer. Heart J., 38, 459, 1949.