

La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas

La aterosclerosis es un fenómeno patológico focal que afecta a las grandes arterias, principalmente la aorta y las coronarias, carótidas, ilíacas y femorales. El desarrollo de la afección vascular se caracteriza por un comienzo temprano denominado *fatty streak* o estría grasa. Con el paso de los años este proceso, que es considerado reversible, incrementa su acumulación lipídica y en la adolescencia ya se presentan las primeras lesiones fibrosas. En los años siguientes, estas placas se agrandan y modifican, y en la mayoría de los casos todos estos procesos cursan asintomáticos: la ulceración de la placa, su rotura y trombosis son lo que precipita el evento clínico. Por último, actualmente existe una controversia sobre la clasificación, estandarización y correlación clínica de las placas. Esperamos que los conceptos de este artículo proporcionen al lector los conocimientos y las definiciones objetivas que permitan una mejor comprensión de la implicación de los factores de riesgo, el desarrollo de arteriosclerosis y sus manifestaciones clínicas.

A. Bertomeu Ruiz y D. Zambón Rados
Sección de Lípidos. Servicio de Dietética y Nutrición.
Hospital Clínic. Barcelona.

El objetivo de este artículo es proporcionar los conocimientos y las definiciones y explicar las diferentes clasificaciones actuales de las lesiones de aterosclerosis humana basándose en su composición, histología y estructura. La definición de íntima normal, *fatty streak* (estría grasa), lesiones intermedias y, por último, las lesiones avanzadas supone la definición de una sucesión de eventos con sus características histológicas y manifestaciones clínicas¹. El desarrollo de la aterosclerosis comienza en la infancia (estría grasa) y es considerado un proceso reversible. En la adolescencia las lesiones aumentan con la acumulación lipídica y se forman las primeras placas fibrosas. En los años siguientes, las placas fibrosas se agrandan, sufren calcificación, hemorragia, ulceración o rotura y trombosis. La oclusión trombótica es la que precipita el evento clínico (fig. 1). Las arterias sufren un proceso natural a lo largo de la vida que se caracteriza por incremento en el espesor del área de la íntima, pérdida de elasticidad, aumento del contenido en calcio y modificaciones en su diámetro; estos cambios ocurren en el sistema arterial principal y se conocen con el nombre genérico de arteriosclerosis. En contraste con este proceso natural, la aterosclerosis es un fenómeno patológico focal que afecta a las grandes arterias, principalmente la aorta y las coronarias, carótidas, ilíacas y femorales. En el año 1958, un estudio realizado por la OMS definió la aterosclerosis como una combinación variable de cambios en la íntima de

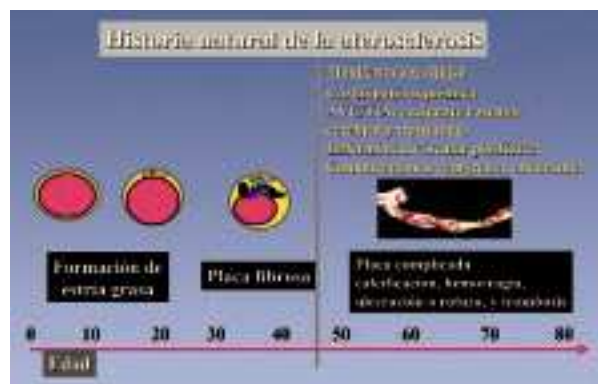


Fig. 1. Historia natural de la arteriosclerosis.

las arterias consistente en una acumulación focal de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso y depósito de calcio, que se asocia con cambios en la íntima media arterial². Una de las últimas teorías considera que la aterosclerosis es una respuesta inflamatoria y fibroproliferativa excesiva, que se cronifica y no ejerce efecto protector de una serie de agresiones de la íntima arterial que favorecen el depósito de lípidos, lo que influye en la progresión de la placa³.

Las lesiones arterioscleróticas resultan de una variedad de procesos patogénicos que incluye la formación de macrófagos espumosos y muerte y acumulación de lípido extracelular, desplazamiento y reducción de la matriz intercelular estructural y las células musculares lisas, la generación de depósitos minerales, la inflamación crónica, neovascularización, rotura de la superficie de la lesión y formación o transformación de hematoma o trombo en tejido fibromuscular.

Recuerdo histórico

A principios de siglo, fueron identificados dos tipos de lesión que se asociaron con la aterosclerosis: la denominada por Rokitansky estría grasa y la placa fibrosa descrita por Virchow⁴. Sin embargo, estos dos tipos de lesiones no fueron universalmente aceptados como expresión temprana y avanzada de una misma enfermedad. Ludwig Aschoff reconoció en 1924 dos componentes en la enfermedad, uno lipídico en jóvenes (aterosis o ateromatosis) y otro escleroso, fibrolipídico en la edad adulta, llamado aterosclerosis⁵⁻⁷. De hecho el autor habla de tres estados de desarrollo: aterosis en niños, aterosis en adolescentes y aterosclerosis en adultos, que constituyen las lesiones fibrolipídicas (placas fibrosas).

Los conocimientos actuales comienzan a mediados del siglo XX con los distintos estudios anatomopatológicos llevados a cabo en poblaciones de jóvenes fallecidos de forma violenta, realizados con el propósito de estimar la prevalencia de lesiones, y que han supuesto un avance en el estudio del desarrollo de la lesión arteriosclerótica. Estos trabajos se realizaban observando las lesiones en la íntima arterial con la sola ayuda de la vista una vez abiertas longitudinalmente, lo que permitía hacer una rápida estimación del porcentaje de íntima arterial con lesiones arterioscleróticas, y la descripción o clasificación se hacía básicamente con los términos utilizados por Aschoff, además de introducir algunos términos empleados por otros autores. Dentro de este contexto podemos referirnos a los trabajos de Enos de los años cincuenta⁸ en los que da un sustrato anatómico a la hipótesis de que la aterosclerosis comienza en la infancia y se desarrolla en las décadas siguientes, objetivando en jóvenes soldados fallecidos en la guerra de Corea la

existencia de lesiones arterioscleróticas avanzadas (en el 77% de los corazones existía alguna evidencia de arteriosclerosis coronaria, con lesiones que iban desde el mero engrosamiento fibroso hasta la oclusión total). Algunos grupos de investigadores^{9,10} describen una clasificación que consiste en la secuencia de estría grasa, placa fibrosa y lesión complicada (por hemorragia, fisura o ulceración y desarrollo de hematoma o trombo). Además de estos tres términos mencionados, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹ de los años cincuenta incluye el término *ateroma*, que supone lesiones avanzadas con un componente predominantemente lipídico para diferenciarla de aquellas con un componente predominantemente colágeno, que serían las placas fibrosas. La secuencia de Aschoff y las clasificaciones establecidas en los años cincuenta, incluida la de la OMS, fueron aceptadas, y esta organización dirigió a varios grupos de expertos para investigar las características de la lesión arteriosclerótica. En 1958 uno de estos grupos dirigidos por Holman¹⁰ examinó las aortas de 256 individuos jóvenes de Nueva Orleans y elaboraron un informe al Comité de Lesiones de la Sociedad Americana para el Estudio de la Aterosclerosis, señalando que la calcificación de cualquier lesión arteriosclerótica era uno de los procesos que contribuían a su complicación (placa), y estos mismos autores consideraron que las placas calcificadas y las complicadas comportaban igual gravedad, por lo que las llamaron *placa complicada*. Esta clasificación fue utilizada en el Proyecto Internacional de Arteriosclerosis (IAP) y distinguía entre estría grasa, placa fibrosa y la lesión calcificada o complicada con hemorragia, ulceración o trombosis (tabla 1). En 1969 Strong y McGuill continuaron el estudio de Nueva Orleans e incluyeron las coronarias, detectando placas fibrosas en la segunda década de la vida. Durante los años sesenta y setenta, científicos del IAP que estudiaron autopsias de diferentes orígenes geográficos encontraron estrías grasas en la aorta como un fenómeno universalmente presente en la juventud.

Haimovici¹² consideró en 1977 que había un estadio preclínico (estría y placa fibrosa no obstructiva) y dos

TABLA 1
Clasificación histológica de las lesiones arterioscleróticas

Lesión tipo I	Lesión mínima (lesiones tempranas)
Lesión tipo IIa	Estría grasa con tendencia a la progresión
IIb	Estría grasa estable
Lesión tipo III	Preateroma (lesión intermedia)
Lesión tipo IV	Ateroma (lesiones complicadas)
Lesión tipo V	Fibroateroma
Lesión tipo VI	Lesión complicada (hematoma-trombosis)
Lesión tipo VII	Placa calcificada
Lesión tipo VIII	Placa fibrosa

estadios clínicos, el de aterosclerosis sintomática y el de necrosis de diversos órganos. En 1986 Ross resumió los grandes avances sobre la patogenia y planteó la hipótesis denominada monoclonal¹³.

En los años ochenta un grupo de científicos inició un estudio para investigar la asociación de factores de riesgo de enfermedad coronaria con la aterosclerosis en adolescentes y adultos jóvenes, estudio conocido con las siglas PDAY (Pathological Determinants Atherosclerosis in Youth), que agrupó 14 laboratorios de los EE.UU. y ha aportado datos muy valiosos en este campo.

En 1992 Fuster propuso una clasificación basada en la patofisiología, con tres tipos de lesiones. A partir de ese año y a través de varias publicaciones, Stary propone una nueva clasificación de la lesión ateroesclerótica en seis tipos, ampliada posteriormente a ocho, basándose en la microscopía y en datos obtenidos de arterias coronarias y aortas procedentes de 1.286 autopsias¹⁴ (figs. 2 y 3).

En los últimos años se han sistematizado los estudios multicéntricos, y el estudio PBDAY es un ejemplo de ello. Se trata de un estudio llevado a cabo conjuntamente por la OMS y la ISFC (International Society and Fe-

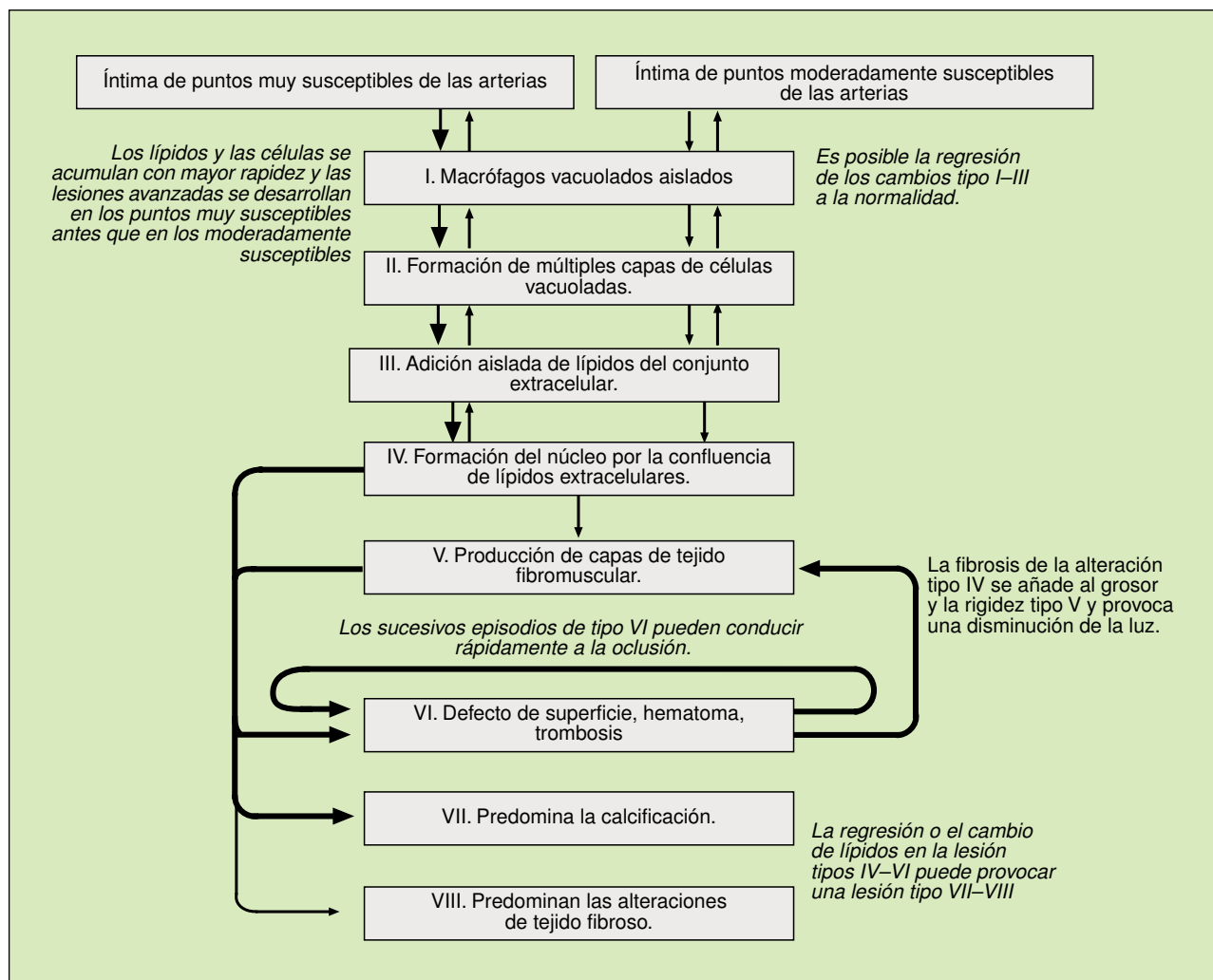


Fig. 2. Clasificación histológica y evolución de las lesiones de aterosclerosis. Se intenta explicar la sucesión en la evolución de lesiones de aterosclerosis desde el tipo I al IV y de las varias posibilidades de evoluciones subsecuentes de progresión a las lesiones más complicadas. Las flechas más gruesas y las delgadas diferencian entre la facilidad relativa con que las lesiones se desarrollan a los sitios específicos, o indican la frecuencia relativa e importancia de la evolución. En la clasificación, los cambios mínimos (el tipo II de lesiones) se subdivide en aquellos muy susceptibles al desarrollo y la progresión (el tipo IIa) y aquellos menos susceptibles de desarrollar las placas (el tipo IIb). La localización de una lesión del árbol vascular, las fuerzas mecánicas y la naturaleza de la pared del vaso determinan principalmente cómo una lesión se constituye y progresa.

Las lesiones de aterosclerosis son el resultado de una variedad de procesos patogénicos, desde la formación de la célula espumosa del macrófago, la apoptosis celular, la acumulación del lípido celular, el desplazamiento y la reducción de la matriz intercelular estructural y la proliferación de las células del músculo liso, los depósitos minerales, la inflamación crónica, la neovascularización, las roturas de la lesión y la formación y transformación de hematoma y trombosis, y por último al tejido fibromuscular. Estos procesos varían en su evolución. En las fases avanzadas de enfermedad, muchos de los procesos pueden correr al unísono y otros no. Cabe aclarar que toda esta diversidad de lesiones ha sido bien documentada. (Tomada de Stary HC.)

toplasma y constituir lo que denominamos células espumosas¹.

Este engrosamiento está compuesto por dos capas distintas, una en contacto con la luz formada por proteoglicanos, escasas fibras elásticas y macrófagos aislados, y otra musculoelástica (capa adyacente a la media) llamada así por su riqueza en células musculares lisas y fibras elásticas, y que también contiene mucho colágeno. El engrosamiento *excéntrico* es focal y está asociado con ramas y orificios de salida de arterias. El *difuso* en las coronarias es menor que el excéntrico, aunque más extenso.

Este engrosamiento adaptativo intimal ya fue descrito en aortas fetales humanas por Thoma (1883, 1920). Sin embargo, algunos autores no distinguen este engrosamiento intimal y ha sido designado como ateroesclerótico porque es en estos lugares donde comienza la acumulación de lipoproteínas cuando exceden un valor crítico. Como fenómeno adaptativo se acepta que es autolimitado y responde a fuerzas hemodinámicas en localizaciones arteriales específicas.

Clasificación de Stary

Lesión de tipo I

Consiste en cambios iniciales y mínimos que no aumentan el espesor de la pared arterial más allá de lo normal para esta zona. El término lesión inicial también se ha utilizado para definir este tipo de lesión. El sustrato anatómico consiste en pequeños grupos de macrófagos que contienen gotas lipídicas citoplásmicas (macrófagos espumosos) observables en la íntima. Estos cambios son en ocasiones tan sutiles que diferenciar lesiones tipo I de lesiones tipo 0 (normalidad) es una tarea bastante subjetiva, y al interpretar los resultados de numerosos trabajos (teniendo en cuenta que se realizan después del año de vida) ha de suponerse que se parte de lesión tipo I, ya que siempre hay un grado mínimo de macrófagos en la íntima (figs. 4 y 5).

Lesión de tipo II

Incluye lo que macroscópicamente se define como *estría grasa*, que consiste en placas de coloración amarillenta depositadas en la superficie intimal arterial. Con la técnica de Sudán III o IV estas placas adquieren una tonalidad rojiza, visible en el examen macroscópico, por lo que algunos estudios las han definido como lesiones sudanofílicas. Las características microscópicas de las lesiones tipo II son más evidentes que las tipo I, y contienen mayor número de macrófagos espumosos (es lo que se ha denominado *cúmulo intracelular de lípidos*). Los estudios microscópicos han determinado que si bien todas las *estrías fibrosas* corresponden a lesiones tipo II, no todas se manifiestan macroscópicamente en forma de *estría grasa* (figs. 4 y 5).



Fig. 4. Arteria coronaria sin lesión ateroesclerótica macroscópicamente visible.



Fig. 5. Las lesiones iniciales de ateroesclerosis ejemplificadas aquí nos presentan el inicio de la lesión con el cúmulo lipídico en la íntima arterial. Estas lesiones, descritas siguiendo la clasificación de Stary, se presentan uniformemente en todas las poblaciones estudiadas, aunque son más predominantes en las sociedades occidentales con dietas ricas en grasa saturada y colesterol. Ambas lesiones ocurren a edades tempranas, la tipo II corresponde a la llamada *estría grasa*. Estas lesiones contienen principalmente células espumosas (macrófagos cargados de lípido intracelular). Son lesiones asintomáticas que no estrechan la pared del vaso.

Lesión de tipo III

También conocida como *lesión intermedia*, *lesión transicional* o *preateroma*, y se aplica a aquellas lesiones que morfológica y químicamente se encuentran entre las lesiones tipo II y las tipo IV (o *ateroma*), y que están constituidas por abundantes acumulaciones de macrófagos espumosos, algunos de los cuales vierten este material al exterior, dando lugar a acumulaciones de lípidos extracelulares, en general en escasa proporción (fig. 6).

Lesión de tipo IV (fig. 7)

Conocida como *ateroma*, este tipo de lesión es considerada como *lesión avanzada* debido a la desorganización de la íntima. Se define por la presencia masiva de abundantes acumulaciones de lípidos extracelulares que se observan como *masas lipídicas* (*núcleos lipídicos*) al



Fig. 6. Lesión de tipo III en coronaria e imágenes macroscópicas de estrias grasas en aorta.



Fig. 7. La lesión tipo IV (siguiendo la clasificación de Stary) se considera una lesión avanzada. Está formada básicamente por un centro lipídico (flecha) de lípido extracelular en el que en algunos casos pueden encontrarse cristales de colesterol. En su desarrollo y evolución puede sufrir rotura de la capa que cubre la acumulación lipídica y tener lugar una complicación.

microscopio óptico y suelen localizarse en la capa musculoesquelética. Estas lesiones pueden incluir la presencia de cristales de colesterol, y en algunos casos este centro lipídico es lo bastante grande para observarlo a simple vista cuando se corta la arteria; no obstante, en algunos casos no determinan estrechez del lumen vascular. Las lesiones tipo IV comienzan a aparecer en la segunda mitad de la segunda década de la vida, pueden estrechar la luz arterial sólo mínimamente y no ser visibles angiográficamente, pero ser productoras de síntomas (clínicamente relevantes) por el desarrollo de fisuras en su superficie, hematomas o trombo. Este tipo de lesión suele aparecer en las áreas de engrosamiento intimal adaptativo de tipo excéntrico: luego el ateroma es, al menos inicialmente, una lesión excéntrica. Es el equivalente a lo que otros autores describen como placa, placa fibrolipídica, o placa fibrosa¹⁸. Cuando la placa se enriquece en colágeno y después en tejido fibroso, la lesión se etiqueta como tipo V. La importancia potencial del tipo IV puede ser muy importante, aunque no

estreche la luz, ya que se considera a este tipo de lesión vulnerable a la rotura debido a la abundancia de macrófagos.

Lesión de tipo V

Las lesiones tipo V, VI, VII y VIII son lesiones aterocleróticas más avanzadas^{1,14,15,19,20}. La medida biológica usada para designar estas lesiones es la desestructuración y deformidad de una parte de la íntima, que incluye entre otros cambios la presencia de depósitos de calcio. Se dan desde la cuarta década de la vida. No necesariamente son visibles angiográficamente, y tampoco han de ser lesiones clínicamente manifiestas. Tienen un alto predominio de tejido conjuntivo fibroso; cuando el nuevo tejido es parte de una lesión con un centro lipídico (el tipo IV) este tipo de morfología se denomina fibroateroma o lesión Va. Si presenta zonas de calcificación, se denomina tipo Vb y, por último, si el centro lipídico no existe o es en general mínimo, se llama Vc. Estas lesiones, por regla general, estrechan las arterias más que las tipo IV y desarrollan hendiduras, hematomas y trombosis con importantes consecuencias clínicas.

El aspecto clínico más destacado de estas lesiones consiste en causar el 20% de las muertes coronarias súbitas y los infartos de miocardio que generalmente ocurren en ausencia de trombo luminal. Por otra parte, las lesiones de más del 75% motivan la mayoría de los accidentes vasculares clínicos. Por último, en los pacientes con angina estable tienen una reducción de la luz de más del 50% con una frecuencia de presencia de trombo del 20%. En conclusión, estas lesiones graves estrechan la luz del vaso y presentan una importante reducción del flujo de sangre arterial.

La morbimortalidad de las placas se presenta principalmente en las tipo IV y V, en las que se producen frecuentemente rotura de la superficie de la lesión con hematoma o hemorragia y depósito de trombo¹⁹.

Lesiones de tipo VI (figs. 8 y 9)

Son lesiones complicadas que tienen depósitos trombóticos visibles y hemorragia además de lípido y colágeno (fibroateroma complicado o lesiones complicadas). Se suelen subdividir en VIa: rotura de la superficie con trombo y hemorragia como componentes importantes; tipo VIb: presencia de trombo sin hemorragia, y tipo VIc: hemorragia sin trombo. Clínicamente, las lesiones complicadas con presencia de trombo obstructivo pero lábil se conocen como lesiones inestables, y serían el equivalente morfológico de la angina inestable.

Son múltiples las causas que determinan hemorragia y depósito trombótico. La erosión o ulceración de la lesión es una de las causas bien conocidas. La fisura de la superficie causaría una hemorragia masiva dentro de la lesión, depósito trombótico, rápida expansión de la lesión

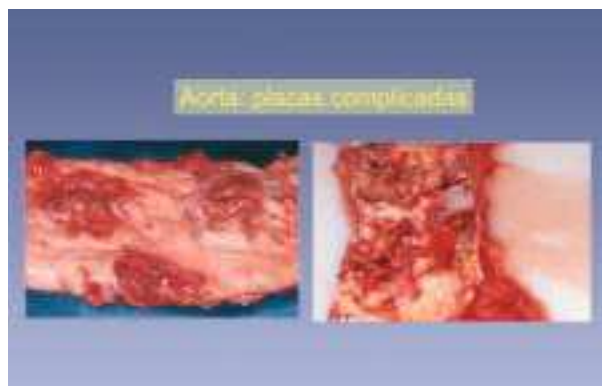


Fig. 8. Variantes de lesiones macroscópicas complicadas con presencia de hemorragia, ulceración y áreas de calcificación. Este caso ejemplifica la diversidad histológica de algunas lesiones complicadas.

y síntomas. Las hemorragias que se producen dentro de la lesión a veces tienen su origen en la rotura de los capilares neoformados. El depósito trombótico en la lesión puede formarse en ausencia de defectos de superficie o hemorragia por cambios en el flujo sanguíneo secundarios a la deformidad que imparte a la superficie una lesión sobre elevada, facilitando el depósito de plaquetas en individuos susceptibles. En personas con episodios isquémicos, se han encontrado niveles de fibrinógeno plasmático elevados.

Muchas lesiones tipo VI aparecen tras la tercera o cuarta década de la vida, tras pasar primero la fase de aterosclerosis (tipo IV); sin embargo, también se han encontrado fisuras o hemorragias masivas asociadas a lesiones de tan sólo estría grasa. En realidad este tipo de lesión es una situación extrema y más avanzada de las lesiones ya descritas de tipo IV y V.

Lesiones tipo VII (lesión calcificada)

En la cuarta década, algunas lesiones ateroscleróticas avanzadas se mineralizan, y se les aplica el término lesión tipo VII. El depósito de calcio reemplaza el depósito extracelular de células muertas y lípidos. La cantidad de calcio es variable y, aunque a veces en lesiones tipo IV de jóvenes también pueden verse pequeñas partículas de calcio cristalino con ayuda del microscopio, el tipo VII se usa para describir lesiones con mineralización importante, aunque exista también depósito de lípidos y tejido fibroso.

Lesiones tipo VIII (lesión fibrótica)

Algunas lesiones ateroscleróticas, con frecuencia en arterias de extremidades inferiores, pueden estar formadas enteramente por cicatriz de colágeno, con mínimo componente lipídico o sin él (bien porque haya desaparecido o porque nunca lo haya habido). Pueden obstruir severamente la luz de arterias de mediano calibre u

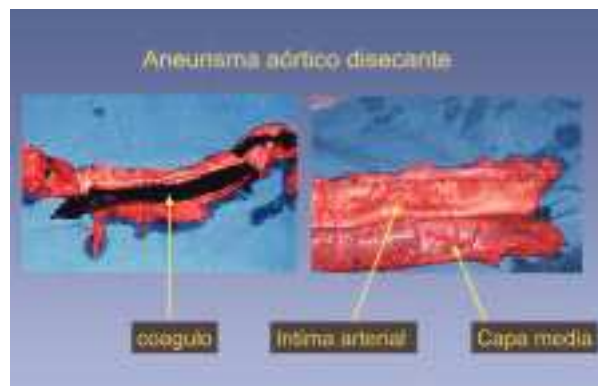


Fig. 9. Rotura de un aneurisma disecante que recorre toda la longitud de la aorta y produjo la muerte de un sujeto de 67 años. La sangre se introduce entre la íntima y la capa media disecando las dos capas y provocando un robo de sangre del torrente sanguíneo.

ocluir las totalmente. El término fibrótico es el que mejor definiría este tipo de lesión.

Formación de trombos

El deterioro funcional o la pérdida de pequeños grupos de células del endotelio vascular, podría facilitar la formación de trombos y evolucionar hacia un defecto de la superficie con hematoma o hemorragia. Esta complicación se relaciona con alteraciones del flujo en las divisiones y acodaduras de las arterias, donde se forman turbulencias^{21,22}.

Las lesiones con trombo pueden sufrir tres procesos diferentes: rotura, erosión y, con menos frecuencia, calcificación del nódulo. La rotura de placa se define como un área de solución de continuidad de una capa fibrosa (a diferencia del trombo que está en continuidad con el núcleo necrótico). Se da típicamente en grandes núcleos necróticos y en capas fibrosas discontinuas, se encuentra en el 60% de los individuos que mueren súbitamente a causa de un trombo intraluminal y, con menos frecuencia, es causa de muerte en varones de menos de 50 años y mujeres mayores de esa edad. Los factores de riesgo más predictivos para este tipo de lesión son la hipercolesterolemia, escaso colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y elevada razón de colesterol total/cHDL. La erosión de la placa muestra una zona sin endotelio, con exposición de una íntima arterial constituida por células musculares lisas y proteoglicanos y, sorprendentemente, el sitio erosionado contiene mínima inflamación. La erosión de la placa es un fenómeno muy común en mujeres y varones menores de 50 años, constituye el 40% de casos de muertes súbitas cardíacas trombóticas y está asociada al consumo de tabaco, especialmente en mujeres premenopáusicas. Las lesiones de aterosclerosis avanzadas que contienen trombos son frecuentes en la cuarta década de vida y

edades más tardías. En un reciente estudio poblacional con individuos comprendidos entre 30 y 59 años²², se observó que un 38% presentaba trombos en la aorta (figura de trombo ilíaco). Las fisuras y hematomas que se localizan por debajo de los depósitos del trombo en muchos casos pueden repetirse, y esta repetición durante meses o años de hematomas recurrentes y pequeños en una lesión contribuye al estrechamiento gradual de la luz arterial. En algunos casos, el trombo continúa expandiéndose y termina por ocluir el lumen arterial en un lapso relativamente corto (horas o pocos días).

Clasificaciones en controversia

En un reciente artículo sobre muerte súbita de origen cardíaco, Virmany¹⁹, después de emitir algunas críticas, lanza una nueva propuesta de clasificación, diferente de la establecida por la AHA. Establece que el esquema de clasificación numérica romana modificada por códigos de letras es una lista muy larga y de difícil recuerdo y que dicha clasificación implica un orden de modelo lineal de progresión de la lesión. Considera que es un sistema ambiguo, porque no deja claro si hay una sola sucesión de eventos durante la progresión de todas las lesiones. Propone un esquema de clasificación más simple y más fácil de utilizar que define siete lesiones: xantoma intimal, engrosamiento intimal, engrosamiento intimal patológico, capa fibrosa de ateroma, capa fibrosa delgada de ateroma, nódulo calcificado y placa fibrocalcificada.

El paradigma actual se basa en la creencia de que la lesión tipo IV (lesión avanzada o *ateroma*) descrita por la AHA es «estable» porque el núcleo lipídico que constituye el centro de la lesión está cubierto por una consistente capa fibrosa celular. Si aceptamos el argumento de Virchow, esta capa fibrosa que envuelve la masa lipídica (*core*) de la placa de ateroma, es análoga a la cápsula que contiene un absceso y, al igual que un absceso, la placa puede romperse. La rotura de la capa fibrosa expone el material lipídico «trombogénico», comenzando la agregación plaquetaria, la formación de coágulo y la trombosis y oclusión. La capa fibrosa puede ser gruesa o delgada. Las capas delgadas son las que se rompen más fácilmente. La cápsula fibrosa delgada se define como aquella con un espesor menor de 65 µm. Como se ha descrito, las lesiones tipo IV y V son las que presentan un centro lipídico y una cápsula fibrosa; pues bien, la rotura de la placa es causante del 60% de las muertes súbitas de origen coronario. Los autores definen la cápsula fibrosa como una capa distinta de tejido conjuntivo que cubre el centro lipídico completamente, formada por células del músculo liso en una matriz de colágeno-proteoglicanos, con grados variables de infiltración de macrófagos y linfocitos.

Progresión de las lesiones y factores implicados

Progresión de la aterosclerosis con la edad

Que el proceso de aterosclerosis se inicia en la infancia es bien conocido desde los años cincuenta, cuando Holman describió, en autopsias de niños norteamericanos de tres o más años de edad, estrías grasas en algunas de las aortas analizadas²³.

Las lesiones tipo III pueden aparecer inmediatamente después de la pubertad y por su composición constituyen una transición entre las lesiones tempranas y las avanzadas. Las lesiones tipo IV, frecuentes en la tercera década, son lesiones histológicamente avanzadas. Las lesiones tipo V y VI se inician en la tercera década de la vida y son las lesiones predominantes en personas mayores.

Los resultados obtenidos por McGill et al²⁶, así como los reportados por otros estudios²⁷⁻³⁰, han mostrado una susceptibilidad especial de la aorta torácica para desarrollar lesiones incipientes tipo estría grasa, pero los estudios anatomopatológicos no encuentran un porcentaje significativo de lesiones avanzadas y no observan por tanto correlación entre la presencia de estría grasa y su progresiva evolución a lesión avanzada, fenómeno este que sí se observa en otros vasos arteriales (coronarias)³¹.

La extensión de las lesiones en aorta y coronarias, presenta diferencias cuando los grupos de estudio son ajustados por sexo. La estría grasa se desarrolla por igual tanto en aorta como en coronarias de varones y mujeres incluso en la aorta, las mujeres pueden superar al varón en cuanto a número de lesiones²⁴. A mayor edad, las lesiones aórticas son equiparables en ambos sexos, mientras que las lesiones coronarias avanzadas observadas en los varones duplican las observadas en las mujeres³². Diversos estudios de composición química, patrón histológico y con microscopía electrónica evidenciaron que tanto la estría grasa como las lesiones avanzadas en las arterias coronarias y aorta³³⁻³⁸ tienen similitudes en sus componentes estructurales, pero difieren en su cantidad. De ello podríamos concluir que la estría grasa evoluciona a placa fibrosa.

No existe correlación entre la composición y el tamaño de las lesiones con el grado de obstrucción y las manifestaciones clínicas, excepto en el caso de lesiones tipo I-III, las cuales son casi siempre pequeñas y clínicamente silentes. Las lesiones avanzadas del tipo IV al VI pueden obstruir el lumen arterial de arterias de mediano calibre y producir manifestaciones clínicas o, estar presentes y ser clínicamente silentes. Los hallazgos de numerosos estudios anatomopatológicos sugieren que las manifestaciones clínicas están más a menudo asociadas con lesiones menos avanzadas que la lesión tipo VI. Las lesiones tipo IV, por regla general, no obliteran totalmente el lumen arterial, en parte debido a la facilidad

de expansión del vaso afectado, pero podrían llegar a obstruirlo totalmente si se incrementan los valores lipídicos con el consecuente aumento de grosor.

Hay pocas dudas o ninguna acerca del papel desempeñado por las placas fibrosas en el desarrollo de coronariopatía. El riesgo se inicia cuando las lesiones avanzadas alcanzan, en sujetos de mediana edad, el 30% de la íntima arterial³². Los individuos con manifestaciones clínicas presentan lesiones avanzadas en aproximadamente el 60% de la superficie íntima^{27,39,40}. Estudios recientes con métodos angiográficos, ultrasonográficos e histoquímicos indican que las características de las lesiones avanzadas son predictivas del riesgo de presentar eventos oclusivos²⁸.

Diversos estudios han servido para explicar el origen de la estría grasa y su evolución progresiva a placa fibrosa. Los macrófagos presentes en la pared arterial poseen receptores con gran afinidad para captar partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas por peroxidación lipídica, dando origen a las células espumosas (macrófagos cargados de lípidos). Este proceso puede acelerarse en presencia de grandes concentraciones plasmáticas de colesterol unido a LDL (cLDL) produciéndose una sobrecarga de células espumosas muertas que forman un cúmulo de lípido extracelular. Los macrófagos estimulan la acumulación de lípidos en las células musculares lisas subyacentes, generándose citocinas que a su vez atraen más macrófagos, lo que determina que el proceso inflamatorio se cronifique⁴¹. Por lo anteriormente expuesto, podemos deducir que la estría grasa es una manifestación de un proceso fisiológico que puede evolucionar hacia lesiones patológicas bajo ciertas condiciones en las que intervienen mecanismos moleculares y celulares. El origen del depósito lipídico en las placas fibrosas podría ser explicado por un proceso enzimático de hidrólisis de los fosfolípidos de las LDL, mediado por proteoglucanos presentes en la pared arterial. Esta forma de depósito de lípidos extracelulares es distinta de la ya mencionada vía que involucra captación de LDL por células espumosas^{32,42}.

Relación entre los factores de riesgo y progresión de lesión

Las lesiones del endotelio vascular inducidas por factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la arteriosclerosis pasan progresivamente de la estría grasa hasta lesiones más avanzadas. No obstante, estudios anatomopatológicos han puesto de manifiesto que cada factor de riesgo ejerce efectos de diversa magnitud según los territorios vasculares estudiados, así por ejemplo, la hipertensión arterial incide selectivamente en la presencia de aterosclerosis de las arterias cerebrales, mientras que el consumo de tabaco incrementa el desarrollo de aterosclerosis en aorta abdominal, arterias ilíacas

y femorales^{43,33}. En cada arteria se ha observado que existen áreas sensibles y resistentes al desarrollo de placa^{45,46}, lo que sugiere que los factores de riesgo puedan afectar selectivamente regiones dentro de una arteria en particular, así como territorios vasculares diferentes.

En un pequeño pero significativo estudio cuyos resultados han sido publicados recientemente, se demuestra que en 20 sujetos de edades comprendidas entre los 35 y 86 años la calcificación de arterias coronarias no aumenta la tensión de la cápsula fibrosa ni favorece su rotura; en cambio, las lesiones de aterosclerosis con gran contenido lipídico en su núcleo determinan un espectacular incremento en la tensión de la cápsula fibro-calcificada, favoreciendo su rotura y la complicación de las manifestaciones clínicas⁴⁸.

El Bogalusa Heart Study⁴⁹, en sujetos de edades comprendidas entre 6 y 30 años y con lesiones de aterosclerosis aortocoronaria, observó una correlación positiva entre las concentraciones de cLDL, la edad y el porcentaje de superficie de arteria afectada con estría grasa. El PDAY describe la asociación entre índice de masa corporal (IMC) y la mayor extensión de estría grasa y lesión avanzada en la coronaria derecha de los hombres, pero no de la mujeres. Igualmente se han encontrado asociaciones entre tabaco y presencia de lesiones con incremento de células espumosas, y tabaco asociado con mayor extensión de lesiones avanzadas y estría grasa en aorta abdominal, no encontrándose asociación entre tabaco y extensión de lesiones en la coronaria derecha⁴⁷.

Volviendo a los factores de riesgo lipídicos, este estudio ha puesto de manifiesto que concentraciones bajas de cHDL y altas de colesterol no transportado por HDL están asociadas positivamente con la extensión de la estría grasa y de lesiones avanzadas tanto en aorta abdominal como en coronaria derecha. Por último, la hipertensión favorece sólo el incremento de lesiones avanzadas en ambas arterias. Las observaciones morfológicas indican que existe una progresión continua de estría juvenil a lesión avanzada, que la asociación entre factores de riesgo con estría y lesión avanzada es similar y que la distribución topográfica de ambas lesiones es similar en las coronarias y en la aorta abdominal. Todo ello lleva a concluir que las estrías grasas, bajo ciertas condiciones y en ciertos sitios anatómicos evolucionan a placas fibrosas y eventualmente pueden sufrir otros cambios que directamente causen oclusión. La estría grasa parece ser la lesión inicial del proceso de aterosclerosis, inofensiva si permanece como tal.

Correlación de las lesiones con los síndromes clínicos

Las lesiones de aterosclerosis son el resultado de una variedad de complejos procesos patogénicos, en los que

intervienen diferentes factores: formación de células espumosas, acumulación de lípidos extracelulares, desplazamiento, reducción de la matriz intercelular, presencia de células de músculo liso, depósito de calcio, inflamación crónica, neovascularización y, por último, rotura de las lesiones y formación y transformación del hematoma y la trombosis en tejido fibromuscular. Estos procesos son evolutivos, pueden predominar unos sobre otros y dar manifestaciones clínicas.

Síndromes coronarios

Las placas ateromatosas complicadas con procesos de erosión, fisuración o rotura sufren hemorragia, agregación plaquetaria y trombosis. En la mayoría de los casos, todo este proceso cursará asintomático, con un trombo no oclusivo o una hemorragia intraplaca, seguida de una fase de cicatrización, depósito de colágeno y fibrosis, cuyo resultado suele ser una placa estenótica estable. Pero, a veces, si el trombo es oclusivo, se traduce clínicamente como un síndrome coronario agudo. Estos síndromes se caracterizan por la rapidez de progresión, y la rotura de la placa con el trombo intraluminal resultante desempeña un papel fundamental en la patogenia de los síntomas de insuficiencia coronaria. El grado de rotura de placa y la lesión resultante determinarán los síntomas clínicos. Si la lesión inicial se encuentra sólo en la superficie del endotelio, el estímulo de la trombogénesis es limitado, y lo más frecuente en estos casos es hallar un trombo mural sin síntomas clínicos. Si la lesión subyacente crece y la rotura es más profunda generando una fisura, ocurre el proceso trombótico-oclusivo que puede ser repetitivo en cuestión de minutos, con la consiguiente aparición de síntomas clínicos.

De hecho, algunos pacientes con angina inestable pueden tener oclusión intermitente del vaso afectado e isquemia. El hallazgo anatomopatológico de trombo y fisura es frecuente en los pacientes con infarto o muerte súbita. Por otra parte, la persistencia de lesión y daño celular no hará más que sostener una situación recurrente de trombosis que puede llevar a la oclusión gradual y, por supuesto, a la clínica de angina inestable, infarto o muerte súbita. Finalmente, si se produce la rotura o ulceración con exposición del centro lipídico y de la matriz de colágeno y se desencadenan los mecanismos inherentes a esta rotura, la oclusión trombótica será frecuente y generalmente se traduce clínicamente como infarto agudo de miocardio (entre 2 y 4 h como mucho) (fig. 10).

Angina estable crónica y oclusión silenciosa

Los estudios angiográficos realizados en pacientes con angina inestable también se han correlacionado con los hallazgos obtenidos de autopsias. Estas lesiones gene-

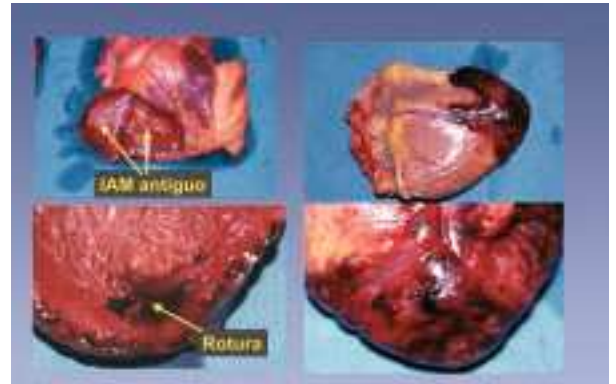


Fig. 10. Infarto agudo de miocardio y rotura miocárdica.

ralmente tienen un contorno liso, con zonas de adelgazamiento y generalmente simétricas o excéntricas, otras son lesiones ricas en lípidos, generalmente pequeñas, que son propensas a la rotura; por otra parte las lesiones estenóticas severas tienden a ser fibróticas y estables. La presencia de clínica anginosa ocurre cuando el proceso trombótico no es completamente oclusivo, y generalmente es silencioso hasta el momento en que el coágulo se organiza comienza la clínica de angina de esfuerzo.

Las lesiones estenóticas graves tienden a progresar hacia la oclusión, la trombosis y el infarto, aproximadamente tres veces más que las lesiones menos graves, probablemente debido a los vasos colaterales bien desarrollados. En estudios prospectivos angiográficos ha quedado demostrado que los nuevos episodios coronarios se presentan en los pacientes con coronarias estenóticas entre el 35 y el 65%. Esto apoya el concepto de que el potencial trombogénico de las lesiones no requiere de estenosis avanzadas, sino que depende más de las características de la placa subyacente. Por esta razón en los últimos años los esfuerzos se han dirigido a la búsqueda de medidas de estabilización de las placas, fundamentalmente mediante el control de los valores de colesterol, y a la identificación de placas vulnerables con marcadores bioquímicos o mediante técnicas de imagen (resonancia magnética)⁵¹ (fig. 3).

Enfermedad cerebrovascular (fig. 11)

La enfermedad cerebrovascular es la causa de un elevado porcentaje de muertes, invalidez y discapacidad. La aterosclerosis es la causa más común de accidentes cerebrovasculares. Las lesiones anatomopatológicas típicas se encuentran en las bifurcaciones de las arterias carótida interna, vertebral en su origen y cerebral inferior posterior.

Al igual que en la aterosclerosis coronaria, la superficie luminal inestable en las arterias cerebrales es la causa



Fig. 11. El polígono de Willis es uno de los lugares en que existen aneurismas cerebrales. Dichos aneurismas pueden romperse por diversas causas y provocar la muerte del sujeto.

de la lesión, la rotura, la trombosis y el desprendimiento del trombo, lo que determina en última instancia que la enfermedad se manifieste clínicamente. Las roturas, particularmente las localizadas en la bifurcación carotídea, son a menudo una fuente de embolia distal y oclusión, produciendo síntomas cerebrales de isquemia. Sin embargo, lesiones estenóticas importantes de la arteria carótida común e interna, así como de sus ramas intracraneales, pueden llevar a la obstrucción completa, isquemia y necrosis. La presencia de placas en la bifurcación carotídea es causa del 40% de las manifestaciones clínicas, de las que un 20% de las mismas corresponde a las arterias vertebrales.

Aterosclerosis aórtica y periférica (figs. 12 y 13)

El otro territorio vascular con implicaciones clínicas y anatomopatológicas corresponde a la aorta, cuyo segmento abdominal es el que generalmente se encuentra afectado, inmediatamente por debajo de la emergencia de las arterias renales y con afección de la bifurcación ilíaca. Debido al calibre de la aorta, la obstrucción súbita clínicamente significativa es relativamente rara; sin embargo, son frecuentes las lesiones grandes con formación de aneurismas. La aterosclerosis de las arterias ilíacas y femorales es a menudo grave, y en todos los casos predominan los grados morfológicos avanzados, con potencial de causar embolia u obstrucción distal y manifestaciones clínicas típicas de claudicación intermitente.

La aterosclerosis es una de las causas más importantes de formación de aneurismas aórticos. La placas que se originan en la íntima arterial determinan la destrucción de la capa media con adelgazamiento de la pared arterial y formación de la dilatación aneurismática. Los aneurismas ateroscleróticos suelen localizarse en la aorta abdominal, principalmente entre las arterias renales y la bifurcación de las ilíacas, o en las ilíacas comunes,



Fig. 12. Aneurisma de aorta abdominal.



Fig. 13. Trombosis en la bifurcación ilíaca.

rara vez se desarrollan antes de los 50 años, y son mucho más comunes en varones. Los aneurismas saculares son esencialmente esféricos. La rotura de un aneurisma aórtico puede ser súbita, con las consiguientes hemorragia y muerte. Los aneurismas de crecimiento progresivo y aquellos con dimensiones superiores a 4 cm son potencialmente peligrosos y propensos a la rotura (un riesgo del 4-5% por año)⁵⁰. Los segmentos de aorta torácica y abdominal son propensos a la formación de placas; sin embargo, por regla general, la presencia de placa y aneurisma en la aorta torácica es menos frecuente y más bien delimitada, y se origina en los orificios intercostales.

Bibliografía

1. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Circulation* 1992;85:391-405.
2. Fuster V, Chesebro JH. Exploration of the atherosclerotic plaque. *Biomed Pharmacother* 1990;44:343-52.
3. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
4. Virchow R. Cellular pathology based on physiological and pat-

- hological histology. Birmingham: Classics of Medicine Library, 1858.
5. Aschoff L. Lectures on Pathology. New York: Paul B Hoeber, 1924.
 6. Aschoff L. Die arteriosklerose. *Mediz Klinik* 1930;(Suppl 1):1-20.
 7. Aschoff L. Introduction. In: Cowdry EV, editors. *Arteriosclerosis: a survey of the problem*. New York: Macmillan Publishing, 1933; p. 1-18.
 8. Enos M. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953;152:1090-3.
 9. Gore I, Tejada C. The quantitative appraisal of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1957;33:875-85.
 10. Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. Techniques for studying atherosclerotic lesions. *Lab Invest* 1958;7:42-7.
 11. World Health Organization. Classification of atherosclerotic lesions: report of a study group. *WHO Techn Rep Ser* 1958;143:1-20.
 12. Haimovichi H. Atherogenesis. Recent biological concepts and clinical implications. *Am J Surg* 1977;134:174-8.
 13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
 14. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-31.
 15. Tanganelli P, Bianciardi G, Simoes C, Attino V, Tarabochia B, Weber G. Distribution of lipid and raised lesions in aortas of young people of different geographic origins (WHO-ISFC PB-DAY Study) *Arterioscler Thromb* 1993;13:1700-10.
 16. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5 Suppl):1307-15.
 17. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
 18. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):S1297-306.
 19. Virmani R, Frank D, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
 20. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerosis lesions. *Virchows Archiv Patholol An* 1992;421:277-90.
 21. Taeymans Y, Theroux P, Lesperance J, Waters D. Quantitative angiographic morphology of the coronary artery lesions at risk of thrombotic occlusion. *Circulation* 1992;85:78-85.
 22. Rauch U, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-38.
 23. Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis. The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958; 2:209-35.
 24. McGill HC Jr. Fatty streaks in the coronary arteries and aorta. *Lab Invest* 1968;18:560
 25. Strong JP, McGill HC Jr. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962;40:37-49.
 26. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:836-45.
 27. Newman WP, Strong JP, Johnson WD, Oalman MC, Tracy RE, Rock WA. Community pathology of atherosclerosis and coronary heart disease in New Orleans. *Lab Invest* 1981;44:496-501.
 28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
 29. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348:1339-42.
 30. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 31. Montenegro MR, Egeen DA. Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab Invest* 1968;18:586-93.
 32. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, Restrepo C, Solberg LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest* 1968;18:509-26
 33. Hata Y, Hower J, Insull W. Cholesteryl ester-rich inclusions from human aortic fatty streak and fibrous plaque lesions in atherosclerosis. *Am J Pathol* 1974;75:423-56.
 34. Katz SS, Shipley GG, Small DM. Physical chemistry of the lipids of human atherosclerotic lesions. Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *J Clin Invest* 1976;58:200-11.
 35. Bocan TM, Guyton JR. Human aortic fibrolipid lesions. *Am J Pathol* 1985;120:192-206.
 36. Bocan TM, Schifani TA, Guyton JR. Ultrastructure of the human aortic fibrolipid lesion. *Am J Pathol* 1986;123:413-34.
 37. Guyton JR, Klemp KF. Transitional features in human atherosclerosis. Intimal thickening, cholesterol clefts, and cell loss in human aortic fatty streaks. *Am J Pathol* 1993;143:1444-57.
 38. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1305-14.
 39. Strong JP, Solberg LA, Restrepo C. Atherosclerosis in persons with coronary heart disease. *Lab Invest* 1968;18:527-37.
 40. Deupree RH, Fields RI, McMahan CA, Strong JP. Atherosclerotic lesions and coronary heart disease. Key relationships in necropsied cases. *Lab Invest* 1973;28:252-62.
 41. Guyton JR. Phospholipid hydrolytic enzymes in a «ceesspool» of arterial intimal lipoproteins. A mechanism for atherogenic lipid accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:884-6.
 42. Vijayagopal P, Glancy DL. Macrophages stimulate cholesteryl ester accumulation in cocultured smooth muscle cells incubated with lipoprotein-proteoglycan complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1112-21.
 43. Hakala JK, Oorni K, Pentikainen M, Hurt-Camejo E, Kovanen PT. Lipolysis of LDL by human secretory phospholipase A2 induces particle fusion and enhances the retention of LDL by human aortic proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1053-8.
 44. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-98.
 45. Strong JP, Richards ML. Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. *Atherosclerosis* 1976;23:451-76.
 46. Cornhill JF, Herderick EE, Vince DG, PDAY Research Group. The clinical morphology of human atherosclerotic lesions: lessons from the PDAY Study. *Wien Klin Wochenschr* 1995;107: 540-3.
 47. McGill HC, McMahan A, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation* 2001;103: 1546.
 48. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001;103:1051-6.
 49. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:851-8.
 50. Ernest CB. Abdominal aortic aneurism. *N Engl J Med* 1993; 328:1167.
 51. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, non-invasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104: 249-52.