

1120536
2oj.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y
ATEROSCLEROSIS CORONARIA
OBSERVACIONES EN SOBREVIVIENTES DE UN PRIMER
INFARTO AL MIOCARDIO



INSTITUTO N. DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

DIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Ismael Hernández Santamaría

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ENTON

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I N T R O D U C C I O N

M E T O D O S

R E S U L T A D O S

D I S C U S I O N

T A B L A S

B I B L I O G R A F I A

INTRODUCCION

Algunos estudios epidemiológicos, anatomopatológicos y clínicos han proporcionado evidencias de que la hipertensión arterial sistémica (HAS) constituye uno de los principales factores de riesgo en la aterosclerosis coronaria (Dauber et al. 1985; Kannel & Sorlie 1985; Smirk 1972). El tratamiento antihipertensivo ha disminuido la mortalidad y la morbilidad asociadas con algunas complicaciones cardiovasculares y renales de la HAS. (Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group 1974; Management Committee of the Australian Hypertension Trial in Mild Hypertension 1974; Smirk 1977) pero ha tenido poco efecto en el desarrollo subsecuente de enfermedad coronaria aterosclerótica. Esto se debe principalmente a que la aterosclerosis coronaria es una enfermedad diferente a la HAS, teniendo además de ésta, otros factores de riesgo. Obviamente, el tratamiento exclusivo de la hipertensión arterial no tendrá un efecto apreciable en la disminución de la morbilidad y la mortalidad del infarto al miocardio, u otras formas de insuficiencia coronaria asociadas con el estado aterosclerótico. Sin embargo, en algunos casos la incidencia de esas complicaciones disminuye en una población tratada farmacológicamente para HAS (Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group 1974).

No obstante al advenimiento de nuevas drogas antihipertensivas, los diuréticos son aún agentes de primera elección

en el tratamiento de la HAS (Joint National Coommittee Report on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 1980; Veterans Administration Study Group 1982). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los diuréticos modifican adversamente la concentración sanguínea de lipoproteínas aterogénicas en el suero (Goldman et al. 1980; Grimm et al. 1981); por lo tanto el valor de éstos agentes en la terapia antihipertensiva podría estar disminuida (Arner & Hill 1982). No obstante en la práctica éste hecho no ha sido demostrado; como lo prueba un estudio de tratamiento de HAS con diuréticos que disminuyó la incidencia de infarto al miocardio (hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group 1974). Sin embargo, en el Multiple Risk Factor Intervention Trial (1982) se ha sugerido que la terapia diurética podría haber enmascarado el efecto antiaterogénico esperado después de la intervención médica para impedir factores aterogénicos (Multiple Risk Factor Intervention Trial 1982).

Para establecer el impacto que la HAS tiene en éste estado patológico, comparamos el grado de extensión de la aterosclerosis coronaria (determinada por un estudio angiográfico) en sujetos con o sin HAS, quienes habían sobrevivido a un primer infarto al miocardio; algunos habían sido tratados con un diurético.

MÉTODOS

En el Instituto Nacional de Cardiología, se estudiaron 132 casos de infarto agudo del miocardio. Los estudios angiográficos de las coronarias se realizaron en los primeros dos meses del evento en todos los pacientes de menos de 55 años de edad, y en pacientes de más de 55 años de edad con una prueba de esfuerzo submáxima positiva para isquemia miocárdica. Los criterios de exclusión fueron: arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, reinfarto al miocardio e insuficiencia renal y cerebro-vascular. Los sujetos que no aceptaron el estudio angiográfico fueron excluidos. 60 pacientes que no tenían HAS fueron clasificados en el grupo A, y 72 que tenían HAS fueron clasificados en el grupo B. En éste último grupo, 52 pacientes, o no tenían tratamiento antihipertensivo, o el tratamiento había sido muy irregular antes de la hospitalización (subgrupo B1). Los otros 20 pacientes (subgrupo B2) habían recibido terapia diurética continua por lo menos dos años antes del ingreso al hospital; 12 de éstos tenían el diurético asociado con una segunda droga antihipertensiva. De los pacientes del subgrupo B2, 12 recibían clortalidona 50 mg/día y 8 hidroclorotiazida 50 mg/día; además 8 pacientes recibían propranolol 80 a 120 mg/día, 2 nadolol 80 mg/día y 2 prazosín 3mg/día. El criterio usado para establecer el diagnóstico de HAS fué o historia de HAS conocida por el paciente, o niveles de presión arterial sistémica más

de 160/90 mm Hg por lo menos tres veces durante los primeros seis meses del seguimiento.

Los datos obtenidos de todos los pacientes fueron: edad, sexo, historia de diabetes mellitus, tabaquismo (más de 5 cigarrillos por día durante los dos últimos años). localización de el infarto al miocardio, concentración de colesterol y triglicéridos en sangre. Estos dos últimos valores se obtuvieron en los primeros seis meses del estudio en el departamento de consulta externa; los exámenes se realizaron después de que los pacientes tenían 12 hrs. de ayuno.

El cateterismo se llevó a cabo de acuerdo a la técnica descrita, o por Sones (1959) o por Judkins (1967). Se obtuvieron distintas imágenes del árbol coronario, incluyendo vistas axiales. Los siguientes métodos fueron usados para obtener el índice de estenosis coronaria (IEC):

1. Sin conocimiento previo a cual grupo de sujetos pertenecía, la extensión de cada estenosis fué medida con un calibre. Se eligió un segmento de la arteria donde la lesión era más aparente, después se comparó con otro segmento de la arteria distal ó la que pareciera normal. El grado de estenosis fué graduado en 1, 2, 3, ó 4, si la reducción de la luz arterial estaba entre 25 y 50%, 50 y 75%, 75 y 90% ó 90 y 100% respectivamente. Estenosis menos del 25% y las lesiones situadas en las ramas coronarias de tercer orden no se tomaron en cuenta. Las medidas se hicieron por un observador; el coeficiente de variación en 25 casos reexaminados por el mismo observador fué de 11%.

2. La suma de los grados de estenosis de cada segmento arterial examinado fueron calculados. Si un segmento tenía más de una estenosis, solo la de grado mayor se tomaba en cuenta.

Diez segmentos coronarios fueron estudiados: tronco coronario de la arteria coronaria izquierda; tres segmentos de la arteria descendente anterior (segmento proximal, medio y distal) con sus correspondientes arterias diagonal y septal (arterias de segundo orden); 3 segmentos de la arteria circunfleja dividida en tercios, cada una incluía sus respectivas arterias secundarias y tres segmentos de la arteria coronaria derecha también dividida en tercios (el segmento distal incluyó la arteria descendente posterior y el ramus atrioventricular), con sus respectivos ramos secundarios.

1.1 Índice de ateromatosis difusa coronaria (IADC)

Para determinar la extensión de las lesiones ateromatosas no se dió valor al contorno vascular normal. Placas ateromatosas en un tercio, dos tercios o la totalidad del segmento coronario estudiado se le dió una graduación de 1, 2 ó 3 respectivamente. Cualquier irregularidad vascular, indentación o excrecencia fué juzgada como una placa ateromatosa, independientemente del grado de estenosis acompañante. La única excepción fué la obstrucción total, que fué considerada como grado 3. Segmentos arteriales pobremente visualizados que se localizaron después de una obstrucción total no se les dió valor. El IADC se calculó sumando los grados de los diferentes seg-

mentos coronarios descritos anteriormente.

1.2 Índice de tortuosidad coronaria (ITC)

Este índice se evaluó sumando el número de tortuosidades con un ángulo de flexión de más de 90° , observado en la angiografía. las tortuosidades en las arterias de tercer orden o en vasos que funcionaban por circulación colateral no se tomaron en cuenta.

1.3 Dilatación Aneurismática de las Arterias Coronarias

Cualquier aumento del calibre arterial de un segmento coronario de más del 50% de un segmento distal aparentemente normal fué considerada como una dilatación aneurismática. Las dilataciones arteriales postestenóticas no se incluyeron en esta categoría.

En todos los casos, la fracción de eyección y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo fueron evaluados.

RESULTADOS

Los detalles concernientes a edad, sexo, número de diabéticos, fumadores y concentración de colesterol y triglicéridos en plasma en los grupos A y B se muestran en la tabla I. No hubo diferencias significativas en relación a edad o sexo. En ambos grupos, el porcentaje de mujeres fué bajo, como frecuentemente se encuentra en nuestro hospital en pacientes con infarto al miocardio. Por lo tanto, no se intentó evaluar en éste estudio los datos en relación al sexo de los sujetos.

Tampoco hubo diferencias significativas en las concentraciones de colesterol y triglicéridos en plasma, o en la frecuencia de diabetes mellitus o tabaquismo entre los distintos grupos.

La localización del infarto al miocardio, fracción de eyección y presión diastólica final del ventrículo izquierdo de los grupos A y B se detalla en la tabla II. No se observaron diferencias en éstos datos.

El índice de estenosis coronaria fué de 9.0 ± 3.7 en el grupo sin hipertensión (grupo A) y 8.5 ± 3.7 en el grupo hipertensivo (grupo B) [NS]. No hubo diferencia significativa entre los índices de ateromatosis difusa (tabla III). No se intentó establecer una correlación entre concentración de colesterol y triglicéridos en plasma y grados de severidad y extensión de la aterosclerosis coronaria, por que las determinaciones de lípidos se llevaron a cabo semanas ó meses des-

pués de la angiografía coronaria.

El índice de tortuosidad de las arterias coronarias fué mayor en el grupo B (7.2 ± 2.8) que en el grupo A (2.7 ± 2.3) la diferencia entre los valores obtenidos de los dos grupos fué altamente significativa ($p < 0.001$) [tabla III]. El porcentaje de casos con dilatación aneurismática de las arterias coronarias fué 18% en el grupo A contra 5% en el grupo B; ésta diferencia fué significativa ($p < 0.01$) dentro del 90% del intervalo de confianza

Se estudió el porcentaje de distribución de estenosis en los diez segmentos coronarios. No hubo diferencias significativas en ésta distribución, a pesar de algunas discrepancias en los valores 21.1% y 24.5% de las arterias coronarias principales (arteria descendente anterior, arteria coronaria derecha o circunfleja) que no mostraron alguna lesión estenótica significativa en los grupos A y B respectivamente.

Entre los subgrupos B1 y B2 no hubo diferencias significativas asociadas con edad, sexo, número de diabéticos y fumadores o concentración de colesterol y triglicéridos en plasma (tabla IV); no hubo diferencia significativa entre los índices de estenosis, ateromatosis difusa y tortuosidad de las arterias coronarias (tabla V). En el subgrupo B2 hubo solo 4 casos de dilatación aneurismática de las arterias coronarias.

Comparando los índices angiográficos de patología coronaria del subgrupo B2 con los del grupo A, se encontró una diferencia significativa ($p < 0.01$) concerniente al ITC ($7.0 \pm$

2.0 vs 2.7 ± 2.3 , respectivamente); los otros índices (IEC e IADC) no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSION

Como se comenta previamente, la hipertensión arterial sistémica (HAS) es un factor de riesgo bien conocido en la patogénesis de la enfermedad coronaria aterosclerótica (ECA) con un efecto aumentado cuando se asocia con otros factores de riesgo (Kannel & Sorlie 1985). Por esta razón, una mayor severidad de lesiones ateromatosas coronarias se podría esperar en pacientes con infarto al miocardio asociado con HAS; más que sin HAS. Sin embargo, el hecho de que no encontramos ninguna diferencia en el IADC entre los grupos A y B en éste estudio indica una extensión equivalente y severa del proceso aterosclerótico de éstas arterias en ambos grupos. Observaciones similares en hombres de menos de 45 años de edad, sobrevivientes de un infarto al miocardio fueron publicadas por Hamsten et al. (1986). También Holmes et al. (1981) encontraron una estrecha correlación entre HAS y la severidad de la aterosclerosis coronaria estimada por angiografía. No hay una clara explicación de estos hechos.

La trombosis aguda en una arteria coronaria es un elemento patogénico importante en el desarrollo temprano de un infarto al miocardio, pero poco se sabe acerca del mecanismo inicial que comienza el proceso. Generalmente, hay una lesión estenótica ateromatosa previa en la cual se forma el trombo; posteriormente lesiones ateromatosas (ya sea estenosis o placas difusas) se ven en otras áreas del árbol coro-

nario. El infarto al miocardio se desarrolla en relación con enfermedad arterial más o menos severa en un considerable número de casos (Arnett et al. 1979).

La hipertensión puede estar relacionada solo a la presencia de ECA, pero no a la extensión y severidad del proceso lo cual podría ser causado por otros factores patogénicos. Esto puede explicar la falta de correlación entre HAS y severidad de la aterosclerosis coronaria encontrada en este estudio.

Además, poca o ninguna relación se ha encontrado entre severidad de ECA y concentración de lipoproteínas aterogénicas en plasma u otros factores de riesgo conocidos tales como tabaquismo, diabetes mellitus, etc. (Hamsten et al. 1986; Holmes et al. 1981; Sedlis et al. 1986).

Arnett et al. (1979) y Blankenhorn et al. (1979) dan poca importancia a los signos observados en la angiografía como un índice seguro de severa ECA responsable de éstos signos porque el diámetro de la luz arterial puede ser menospreciado cuando éste método se usa. Además, se puede argumentar que la presencia o ausencia de historia de hipertensión arterial (como fué evaluada en este estudio y por Hamsten et al. [1986]) no constituye una firme evidencia que la severidad del proceso hipertensivo pueda intervenir con la relación de las variables que son correlacionadas. Hamsten et al. (1986) piensa que el conocimiento de la relación aparentemente diferente entre factores aterogénicos tempranos (más que avanzados) de las lesiones coronarias podrían tener relación en

estrategias para estudios preventivos secundarios en ECA.

Por otro lado, la tortuosidad y la dilatación de las arterias coronarias estuvieron muy relacionadas a la HAS. La tortuosidad de las arterias coronarias no fué excepcional en los pacientes hipertensos independientemente de la existencia de ECA, y se vió particularmente en pacientes con un proceso hipertensivo severo. Otras arterias (aorta, renal, carótida, subclavia, iliaca, etc.) también mostraron éste fenómeno, el cual fué posiblemente causado por el impacto de la fuerza hemodinámica en las paredes de los vasos. La tortuosidad de las arterias coronarias puede jugar un pequeño papel en la patogénesis de la isquemia miocárdica en pacientes con hipertrofia importante del ventrículo izquierdo. En tales casos puede haber angina de pecho en ausencia de ECA (Sanchez Torres et al. 1981), La isquemia miocárdica en la enfermedad hipertensiva del corazón sin obstrucción ateromatosa de las arterias coronarias se debe a la disminución en la circulación coronaria de reserva secundaria a hipertrofia ventricular izquierda (Sanchez Torres et al. 1981), pero en ésta condición la tortuosidad de los vasos coronarios puede inferir con el flujo sanguíneo y contribuir a la disminución de la perfusión del corazón.

Puesto que la tortuosidad de éstos vasos ocurrió en todo el árbol coronario, y la hipertrofia ventricular izquierda fué común (pero no valorable) en nuestra población hipertensiva no está claro por que el daño al miocardio, a juzgar por la presión diastólica final y la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo, no fué peor en el grupo B que en el grupo A, como se esperaba. Estudios futuros son necesarios para clarificar este punto.

La dilatación aneurismática ha sido reportada en menos del 2% de pacientes, con ECA (Strauer 1979), pero la encontramos en casi el 20% de nuestros pacientes. Factores genéticos y adquiridos se han implicado en su patogénesis. Creemos que el aumento de la presión intravascular más debilidad en la estructura de la pared arterial (cuando se asocia con factores genéticos o ateroscleróticos) juegan un papel en su desarrollo ésto podría explicar porque la lesión fué mayor cuando se trataba de HAS y ECA como se demuestra en éste estudio.

Debe también mencionarse que la ectasia de las arterias coronarias facilita y más raramente interfiere con el flujo coronario; y no causa insuficiencia coronaria. Indirectamente puede obstruir la circulación coronaria y facilitar la formación de un trombo o un émbolo, o incluso favorecer una oclusión de la arteria.

El uso de clortalidona o clorotiazida y betabloqueadores no parece influir la evaluación angiográfica de las coronarias en el "verdadero daño hipertensivo" (i.e. tortuosidad y ectasia de las arterias) [tabla V, subgrupo B2]. Hamsten et al. (1986) también encontraron que no hay relación entre concentración de lipoproteínas en plasma de la ECA en hombres con infarto al miocardio que estuvieran recibiendo furosemide o betabloqueadores. Sin embargo, Reardon et al. (1982) encon-

tró que en pacientes mujeres había una correlación significativa entre la severidad de ECA y triglicéridos en plasma (y otras lipoproteínas) lo cual no impide el tratamiento con tiazidas y betabloqueadores. Es posible que ésta aparente discrepancia pueda explicarse por diferencias en sexo, edad, duración de la medicación y medicamentos prescritos, así como por los factores ya discutidos en éste estudio. Debemos tener en mente que en los estudios ántes mencionados la evolución real de la aterosclerosis no fué seguida.

En resumen el grado de la extensión de la aterosclerosis coronaria como se demuestra por IEC e IADC fueron similares en ésta población, independientemente de la presencia o ausencia de HAS. Aunque la hipertensión está relacionada a la tortuosidad y dilatación aneurismática de las arterias coronarias en este estudio, para demostrar si algunas drogas antihipertensivas realmente tienen un factor aterogénico, son necesarios estudios angiográficos en serie en una población hipertensa tratada con diferentes drogas.

TABLA I. DATOS CLINICOS DE LOS PACIENTES

	Grupo A (n=60)	Grupo B (n=72)
EDAD (años \pm DS)	53.5 \pm 8.9	54.4 \pm 8.1
SEXO M/F (No. de pacientes)	50/10	56/16
DIABETES (%)	33.3	30.5
FUMADORES (%)	53.3	47.2
PROMEDIO DE COLESTEROL EN PLASMA (mg/dl) [\pm DS]	252 \pm 59	249 \pm 62
PROMEDIO DE TRIGLICERIDOS EN PLASMA (mg/dl) [\pm DS]	26 \pm 116	244 \pm 123

TABLA II. LOCALIZACION DEL INFARTO AL MIOCARDIO Y ALGUNOS PARAMETROS HEMODINAMICOS

	Grupo A	Grupo B
INFARTO AL MIOCARDIO:		
ANTERIOR (%)	38.3	34.7
POSTERIOR (%)	46.6	47.2
LATERAL (%)	8.3	9.7
ANTERIOR Y POSTERIOR (%)	6.6	8.3
PROMEDIO DE FRACCION DE EYECCION (%) [\pm DS]	58 \pm 14	60 \pm 13
PROMEDIO DE LA PDFVI (mm Hg) [\pm DS]	16.9 \pm 9.3	130 \pm 6.2
PDFVI= Presión diastólica final del ventrículo izquierdo		

**TABLA III. PROMEDIO DE INDICES CORONARIOS
ANGIOGRAFICOS PATOLOGICOS**

	GRUPO A	GRUPO B
PROMEDIO DE ESTENOSIS CORONARIA	9.0	8.5
PROMEDIO DE ATEROMATOSIS DIFUSA	10.1	10.6
PROMEDIO DE TORTUOSIDAD	2.7 ^{***}	7.2
DILATACION ANEURISMATICA (% de casos)	5 ^{**}	18
Diferencias significativas entre grupos: **= $p < 0.01$; ***= $p < 0.001$		

TABLA IV. DETALLES CLINICOS

	Subgrupo B1 (n=52)	Subgrupo B2 (n=20)
EDAD (años \pm DS)	53.4 \pm 8.0	55.6 \pm 8.6
SEXO M/F (No. de pacientes)	43/9	13/7
DIABETICOS (%)	28.8	35
FUMADORES (%)	44.2	49
COLESTEROL EN PLASMA (mg/dl) [promedio \pm DS]	251 \pm 64	246 \pm 57
TRIGLICERIDOS EN PLASMA (mg/dl) [promedio \pm DS]	243 \pm 120	245 \pm 129

**TABLA V. INDICES CORONARIOS ANGIOGRAFICOS
(PROMEDIO \pm SD)**

	subgrupo B1 (n=52)	subgrupo B2 (n=20)
PROMEDIO DE ESTENOSIS CORONARIA	8.8 \pm 3.6	7.9 \pm 3.2
PROMEDIO DE ATROMATOSIS DIFUSA	10.9 \pm 5.6	10.1 \pm 3.5
PROMEDIO DE TORUOSIDAD	8.3 \pm 3.1	7.0 \pm 2.6

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Arner R. Hill P. Antihypertensive therapy and risk of coronary heart disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 4: 52 06-5212. 1982
2. Arnett EN. Isner JM. Rewood DR. Kent KM. Baker WP. et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Annals of Internal Medicine* 91: 350. 1979
3. Blankenhorn DH. Sanmarco MD. Angiography for study of lipid-lowering therapy. *circulation* 59: 212-214. 1979
4. Dauber JA. Kannel WB. Susceptibility to coronary heart disease. *Modern Concepts and Cardiovascular Disease*. 30: 671-676. 1961
5. Goldman AL. Steel BW. Schnaper HW. Fitz AE. Frohlich ED. et al. Serum lipoproteinc levels during chlorthalidone therapy. A Velerans Administration-National Heart. Lung and Blood Institute. Cooperative Study on Antihypertensive Therapy. Mild Hypertension. *Journal of the American Medical Association* 244: 1961-1965. 1980
6. Grimm RH. Leon AS. Hunninghake DB. Lenz K. Hannan P. et al.

Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients: a double-blind controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 94: 7-11. 1981

7. Hamsten A. Walldius G. Szamosi A. Dahlen G. de Faire U. Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins in young survivors of myocardial infarction. *Circulation* 73: 1097-1110. 1986

8. Holmes DR. Elveback LR. Frye RL. Kottke BA. Ellefson RD. Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation* 63: 293. 1981

9. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five year Findings of the hypertensive Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *Journal of the American Medical Association* 242: 2562-2571. 1974

10. Joint National Committee Report on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine* 140: 1280-1285. 1980

11. Judkins MP. Selective coronary arteriography: a percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 89: 815. 1967

12. Kannel WB. Sorlie P. Hypertension in Framingham. In Paul (Ed). Epidemiology control of hypertension. pp. 553-592. Stratton. New York. 1985

13. Management Committee Report. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1: 1261-1267. 1980

14. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. Journal of the American Medical Association 248: 1465-1478. 1982

15. Reardon MF. Nestel PJ. Craig IH. Harper RW. Lipoproteine predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. Circulation 71: 881. 1982

16. Sánchez Torres G. Trevethan CS. Bialostozky D. Gutierrez FE. Olvera Cruz S. Características clínicas y coronariográficas de la angina hipertensiva. Archivos del Instituto de Cardiología de México 51 (6): 541-547. 1981

17. Sedlis SP. Schechtman KB. Ludbrook PA. Sobel BE. Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. Circulation 73: 978-986. 1986

18. Smirk FH. The prognosis of untreated and of treated hypertension and advantages of early treatment. American Heart

Journal 83: 825-840. 1972

20 Sones Jr SM. Acquired heart disease: symposium on present and future of cineangiography. American Journal of Cardiology 3: 710. 1959

21. Strauer B-E. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. American Journal of Cardiology 44: 730. 1979

22. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. Journal of the American Medical Association 213: 1143-1154. 1970

23. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. Comparison of Propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. Journal of the American Medical Association 248: 1966-2003. 1982