

La Circulación y la Presión Arterial: De dónde venimos y adónde hemos llegado

AN. Dr. Miguel Sánchez-Palacios

LOS INICIOS DEL CONOCIMIENTO

El ser humano, desde su inicio, se diferenció de las otras especies animales por su curiosidad, creatividad, memoria, y capacidad de aprendizaje y de transmisión de la información.

Este reseña busca establecer cómo estas capacidades fueron desarrollando el conocimiento de la estructura corporal y su función en lo que respecta a la circulación y la presión arterial.

La información conocida se remonta hasta hace unos 4,600 años en que los escritos chinos cuentan que un Emperador llamado Huang Di ó Emperador Amarillo, considerado como uno de los santos inmortales del Taoísmo, creó los principios de la medicina tradicional china. Toda esta información fue recopilada por él en el Neijing ó Canon Médico. Ahí se dice “toda la sangre está bajo el control del corazón. La corriente fluye en un círculo continuo y no se detiene”(1). El término chino utilizado puede traducirse como: corazón, centro, pecho, adentro. Este concepto fue intuido por medio de la observación y del razonamiento pues en aquella época estaba proscrita la disección del cuerpo humano. La máxima de Confucio “el cuerpo es cosa sagrada” fue una de las normas que asentaron las bases de esa civilización. Adicionalmente se agrega “el corazón es el reflejo de los fenómenos de la naturaleza; la idea viene del corazón” (2).

El vocablo latino “corazón” viene del griego “Kardia”. Los romanos utilizaban el término “cardo” para referirse a lo principal, lo mas importante. En las ciudades del imperio Romano, la calle principal, que tenía que dirigirse de norte a sur, y en donde

se colocaban los edificios de los gobernantes se llamaba el “Cardo Maximus”. Era el eje ó bisagra de la ciudad. De ahí también deriva el vocablo “Cardenal” (3,4,5).

El inicio de la medicina como tal se atribuye a Hipócrates de Cos (460-370AC), de la antigua Grecia. El rechazó que las enfermedades fueran causadas por fuerzas sobrenaturales y separó a la Medicina, de la Filosofía y de la Teúrgica (invocar poderes ultraterrenos para conseguir la curación de los enfermos). Basaba sus conceptos médicos en la creencia de que el cuerpo humano tenía cuatro humores que debían estar en equilibrio: sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema: Su desequilibrio producía la enfermedad. Su enfoque se basaba en el poder curativo de la naturaleza, publicando sus enseñanzas en el “Vis Medicatrix Naturae”. Es decir, el cuerpo contiene de forma natural el poder intrínseco de sanarse y cuidarse. Estas enseñanzas marcaron la práctica de la medicina por mas de 500 años. Él ó sus seguidores establecieron el llamado Juramento Hipocrático que es conocido hasta la actualidad (6).

Fue Praxágoras (340 AC-?) quien basado en la observación de animales estableció la tesis que sobrevivió con algunas variantes por más de mil quinientos años. Creía que el hígado formaba la sangre a partir de la digestión de los alimentos, y esta era llevada por las venas. En los pulmones se aspiraba el “pneuma” ó “aliento vital” que era llevado al corazón, órgano central de la inteligencia humana, y luego era distribuida en el cuerpo por las arterias, fabricando el movimiento. Además aumentó a once los humores descritos por Hipócrates, con la misma creencia básica (7,8).

Años después, el General Ptolomeo, después de la muerte de Alejandro el Grande, funda la Escuela Médica de Alejandría en el norte de Egipto (9). Esta escuela se alejó del pensamiento hipocrático, destacando Herófilo de Calcedonia (335-280AC), quien fue el primero en disecar cadáveres y demostrar que las arterias no contenían aire sino sangre; que el pulso eran los latidos del corazón; describió la posición de los vasos en el cerebro, y estableció que la inteligencia no está en el corazón sino en el cerebro. Practicó vivisección en criminales y esclavos condenados a muerte (10). Lamentablemente los ejércitos del general romano Julio César destruyeron Alejandría el año 48 AC, incendiaron la ciudad y la enorme biblioteca, y toda la ciencia médica avanzada y ahí acumulada, desapareció y no trascendió.

Quinientos años después Claudius Galenus (Pérgamo 129-216 DC) en la antigua Roma, estudiando cerdos y monos pues estaba prohibida la disección humana, hizo una modificación importante a la teoría de Praxágoras. Él propone que la sangre proveniente del hígado va a los pulmones y ahí se destruye. Del hígado también va al corazón, cruza el tabique septal a través de poros, y se une al "pneuma vital". Las arterias entonces llevan sangre con "pneuma", y su movimiento explica los latidos. Al final de las arterias, la sangre se transvasa y se solidifica haciendo crecer las estructuras del cuerpo. Galeno escribió mas de 400 textos. Su obra principal fue "Methodo Medendi" (sobre el arte de la curación) (11,12).

Después de esto, transcurrieron casi 800 años sin cambios en el conocimiento médico cardiovascular. Fue en el siglo X cuando en Persia se desarrolla un centro de estudios médicos de gran renombre. El gran propulsor de este centro fue Ibn Sina (Avicena 980-1037 DC), quien redactó en 1012 el compendio de las leyes médicas llamado "Al-Qanun Fi Al-tibb", acercando al Islam a los conocimientos médicos que venían de la antigua Grecia. Avicena establece la existencia de un corazón funcional situado en el cerebro, que es el centro de las emociones, de la regulación térmica, del sueño y del metabolismo del agua; y un corazón estructural de donde sale la

sangre hacia los pulmones y vuelve; reconociendo de esta forma el concepto de una circulación pulmonar. Sus trabajos fueron continuados por Ibn Nafis (Siria 1210-1288) quien describió con precisión la circulación pulmonar, contradiciendo a Galeno que pensaba que la sangre pasaba del ventrículo derecho al izquierdo a través de poros en la pared interventricular. Su gran obra que quedó inconclusa fue "Al-Shamil fi al-Tibb" (13,14,15).

En el siglo XV se llevan a cabo grandes cambios en Europa, y especialmente en Italia. Comienza una era de renovación intelectual llamada del "Renacimiento". Este renacer se basaba en una ruptura con el modo de pensar previo. Se inventó la imprenta y con ello hubo gran difusión de la información, desapareciendo la era de los manuscritos que demandaban mucho tiempo en su redacción. Después de las Cruzadas comenzó un gran desarrollo del comercio, florecieron universidades, é Italia atrajo intelectuales de toda Europa.

Destacó Leonardo da Vinci (Italia 1452-1519) cuyos dibujos anatómicos de osteología y miología, motivaron que el Papa León X lo acuse de prácticas sacrílegas y le prohíba el ingreso al Hospital del Espíritu Santo donde realizaba sus estudios.

También destacó el alquimista y médico Theophrastus Bombast von Hohenheim llamado Paracelso (Suiza 1493-1541) con su tratado de tratamiento quirúrgico "Opera Omnia Medico-Chirurgico" (16).

Sin embargo la personalidad mas destacada en el área médica fue Andries van Wesel (Vesalio, Bruselas 1514-1564). Fue llamado el mejor humanista de todos los tiempos. Basó sus estudios anatómicos en la observación directa rechazando los errores anatómicos de la escuela de Galeno. Daba clases haciendo disección de cadáveres. Estableció que el corazón tenía cuatro cavidades, y que los vasos sanguíneos comenzaban en el corazón y no en el hígado. Su libro "De Humanis Corpori Fabrica" describió con precisión la anatomía humana, lo que hizo que se le considere el padre de la anatomía moderna. Fue condenado a muerte por

sus prácticas prohibidas, pero se le cambió la pena por una peregrinación a Tierra Santa (17,18).

Su compañero de trabajos y amigo, el navarro Miguel Servet (1511-1553) que agregó el concepto del movimiento de la sangre, no tuvo la misma suerte, y él y sus libros fueron quemados en la hoguera por protestantes Calvinistas (19,20).

Años después, en 1628, William Harvey (Inglaterra 1578-1657) publica su "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus", y sienta las bases del conocimiento cardiovascular actual. Describe correctamente el bombeo cardíaco, el sistema arterial, el retorno por las venas creando el concepto de Sistema Circulatorio y circulación. Contradice siglos de tradición y destruye el modelo de Galeno de los poros interventriculares, que había durado casi mil quinientos años. Inicia el nacimiento de la Fisiología, acabando el concepto estático del organismo, y comenzó una nueva era cuando describió que cuando se cortaba una arteria, la sangre saltaba "como si estuviera bajo presión" (21,22).

LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL, EL ESFIGMOMANÓMETRO

En 1643 Evangelista Torricelli, describió el principio del manómetro, utilizando tubos con "plata viva" (mercurio) para registrar y medir la presión, estudiando en especial la presión atmosférica. Estos estudios fueron avanzados por Blaise Pascal y Rene Descartes (23,24).

En 1733, el pastor anglicano reverendo Stephen Hales (Inglaterra 1677-1761) hizo la primera medición de la presión intraarterial en un ser vivo. Insertó un tubo de bronce en la arteria crural de una yegua y la unió a un tubo de vidrio, creando de esta forma el primer manómetro intraarterial. Luego describió la elevación y fluctuaciones de la columna de sangre a una altura de 8 pies (2.40 metros). Toda esta información fue incluida en "Haemostaticks", el segundo volumen de su serie "Statical Essays" que comenzó a publicarse en Londres desde 1727. Estimó la presión sanguínea, el tamaño ventricular, y el gasto cardíaco razonablemente bien (25).

Jean Louis Marie Poiseuille en 1830, en 1840 y 1846 hizo publicaciones avanzando el conocimiento de la mecánica de fluidos en el flujo sanguíneo humano al pasar por tubos capilares.

Fue Carl Ludwig en 1847 en Alemania quien hizo la primera medición directa en seres humanos, registrando las fluctuaciones en un kimógrafo. En 1876 el francés Etienne Jules Marey hizo la primera medición indirecta utilizando un sistema de contrapresión para sobrepasar la presión arterial. Este sistema fue modificado por el austriaco Samuel Siegfried Carl von Basch en 1881 reemplazando el contrapeso por agua, y la modificación final que persiste hasta la fecha fue la que hizo Pierre Edouard Potain en 1889 quien reemplazo el agua por aire, utilizando una bombilla de insuflación. La presión era medida por un manómetro anaeroide (26).

El perfeccionamiento del sistema lo realizó Scipione Riva-Rocci, quien utilizando partes de una bicicleta construyó el sistema del tubo lleno de mercurio con los valores correspondientes en milímetros de elevación de la columna de mercurio (27).

En 1901 el famoso médico norteamericano Harvey Williams Cushing (1869-1939) visitó Pavia y conoció el esfigmomanómetro de mercurio ideado por Riva-Rocci. Se entusiasmó tanto con el, que se llevó un equipo al Hospital Johns Hopkins de Baltimore en donde comenzó a hacer estudios, utilizándolo en sus operaciones neuroquirúrgicas. En 1903 publicó en el Boston Medical and Surgical Journal "On routine determinations of Arterial Tension in Operating Room and Clinic", convirtiéndolo en el standard para tomar la presión (28,29). Dos años después el médico militar ruso Nikolai Korotkov describió en el Izvestie Imperial Voiennno medicinskoi Akademii (Reportes de la Academia Imperial Médica Militar) un sistema que establecía los rangos de presión agregando la auscultación distal con un estetoscopio, dándole gran precisión y reproducibilidad. Describió los ahora llamados Sonidos de Korotkov, que delimitan la presión sistólica y diastólica utilizando esta técnica auscultatoria (30).

Después de esto, en el tiempo el esfigmomanómetro con contrapeso de aire por insuflación fue

modificándose aumentando el grosor del manguito hasta el que conocemos en la actualidad.

En el futuro uno de los dilemas a los cuales nos enfrentaremos es que debido a la prohibición progresiva en varios países europeos del uso del mercurio, se debe buscar un método alternativo. El tensiómetro de aire actual tiene el inconveniente de la descalibración. Al momento no hay una alternativa adecuada.

LA ENFERMEDAD

Por lo extensa es imposible hacer un resumen de la historia médica y de investigación de la enfermedad hipertensiva. Solo quiero recordar algunos hitos en su evolución. Richard Bright (Inglaterra 1789-1858) fué uno de los pioneros de la enfermedad renal y su relación con la presión arterial. En 1827 en "Reports of Medical Cases" postulaba que era posible que hubiera una modificación en la sangre que elevara la presión arterial en personas con enfermedad renal crónica ó que la alteración en la circulación "minúscula y capilar" arterial obligaba a subir la presión para forzar el paso de la sangre por estos vasos con la luz mas pequeña. Además asoció hidropesía con albuminuria y cambios en el riñón (31,32). El concepto de que la enfermedad renal y la elevación de la presión arterial podían ocurrir separadamente ocurrió posteriormente.

Nombres como Traube, von Leyden, Akbar, Tigerstedt, Bergmann, Janeway, Goldblatt y Pickering entre muchos, son parte de esta historia.

En 1939 el chileno Eduardo Braun-Menéndez (1903-1959) en el grupo del Instituto de Fisiología dirigido por Bernardo Houssay trabajando en Buenos Aires aisló una sustancia presora a la que llamó "Hipertensina" (33). Casi simultáneamente en Cleveland, otro notable investigador Irvine Heinly Page (1901-1991) aisló la misma sustancia llamándola "Angiotonina". Cuenta Page en sus memorias "Hypertension Research: a memoir: 1920-1960", que en 1958 tuvo una reunión con Braun-Menendez y que fue necesario dos martinis para fusionar ambos nombres en uno solo: "Angiotensina" (34).

EL TRATAMIENTO

En los inicios del siglo XX hubo gran entusiasmo por tratar las elevaciones de presión arterial que se encontraban con el instrumento de Riva-Rocci. Existen publicaciones médicas en las que difunden el uso de muchas sustancias y procedimientos: la Animasa, Benzoato de Benzilo, diatermia, simpatectomía lumbar, muérdago y radiación al cráneo entre otras. Hubo voces en contra argumentando que las elevaciones encontradas no necesariamente significaban enfermedad, y que estas no deberían ser tratadas. En 1931 David Ayman de Harvard publicó un trabajo en donde se demostraba que ninguno de estos tratamientos lograba bajar la presión en forma significativa (35,36,37,38).

En 1931 el prestigioso médico inglés John Hay publicó en el British Heart Journal: "El peligro para una persona con la presión elevada consiste en su hallazgo, porque entonces algún tonto con seguridad va a tratar de bajarla" (39).

El padre de la medicina norteamericana Paul Dudley White en 1937, en su libro "Heart Disease" dice: "El tratamiento de la hipertensión es una tarea difícil y sin esperanza en el presente estado del conocimiento, y es más, la hipertensión podría ser un importante mecanismo de compensación que no debe ser alterado, aunque tengamos la certeza de que la podemos controlar" (40,41).

El 12 de Abril de 1945 fallece de una hemorragia cerebral el célebre presidente norteamericano Franklin Delano Roosevelt. En los diarios de la época se destaca la profunda sorpresa que causó esta muerte. ¿Cuál fue la causa de esta hemorragia en un hombre aparentemente sano? La revisión de su historia clínica y su tabla de presión arterial nos da la respuesta. Desde 10 años antes de su muerte sus presiones superaban en exceso lo que ahora conocemos como los límites superiores normales, llegando con frecuencia a sobrepasar los 200 mmHg de presión sistólica y los 120 mmHg de presión diastólica.

En 1948 comienza un estudio poblacional en la pequeña ciudad de Framingham, cerca de Boston,

estudio impulsado por el Dr. Paul White. El íntegro de la población de 30-62 años, de 5,209 personas aceptó participar en él. En 1961 el grupo investigador liderado por William Kannel (1923-2011) publica los resultados iniciales de lo que se conoce como el "Framingham Heart Study". En este estudio se estableció que la Hipertensión Arterial era un muy importante factor de riesgo de Enfermedad Coronaria y accidentes cerebrovasculares (42,43).

Después de esto se progresó a lo obvio. Si tener la presión elevada es nocivo, ¿reducirla es beneficioso? Al poco tiempo se comenzaba un estudio de tratamiento de hipertensos en el sistema de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos. Este estudio cooperativo publicado en 1967 demostró que reducir la presión diastólica elevada disminuía dramáticamente los eventos cardiovasculares. El estudio incluyó personas con presión diastólica entre 115-129 mmHg (44). Un segundo estudio publicado en 1970 también demostró beneficio, aunque menor, en personas con presiones diastólicas entre 90-114 mmHg (45).

Luego comienza un periodo de innumerables publicaciones determinando cuál es el límite superior para establecer el diagnóstico de Hipertensión Arterial, y cada autor establece su clasificación particular.

En 1977 un comité conjunto de la National Heart, Lung and Blood Institute, dependiente de los National Institutes of Health de los Estados Unidos publicó una Guía de Diagnóstico, Clasificación y Tratamiento de la Presión Arterial para Adultos. Esta primera guía es conocida como la JNC-1 (Joint National Committee) (46). Periodicamente desde ese entonces (casi cada cuatro años) este comité ha publicado nuevas guías con innovaciones. Las modificaciones han dependido de la información que ha ido apareciendo; nuevas drogas y nuevos procedimientos desarrollados. Cabe enfatizar que el JNC-6 ó Sexto Reporte de 1997, cambia la definición de hipertensión de presiones mayores de 160/100 a mayores de 140/90 mmHg; estableciendo que presión "Normal" era < 130/90 mmHg (47). Una publicación posterior del grupo de Framingham estableció que el riesgo cardiovascular aumentaba

desde presiones de 115/75 mmHg; y que entre este nivel y 140/90 mmHg, se duplicaban los eventos cardiovasculares. Con esta información, el Séptimo Reporte (JNC-7) del 2003 creó la nueva clasificación de "Prehipertensión" para personas con presiones entre 120-139/80-90 mmHg y redujo la definición de presión "Normal" a <120/80 mmHg (48).

En el tiempo han sido publicadas muchas guías de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Destacan la inicial de la Organización Mundial de la Salud de 1993, en la que llama "Hipertensión Benigna" cuando la presión arterial está entre 140/90 y 180/105 mmHg (49); las posteriores de la Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología con sus reevaluaciones (50,51), y las guías Británicas con sus modificaciones NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), con la muy reciente publicación del 2011 (57).

Lo común a todas estas guías en el tiempo ha sido las metas de tratamiento con presiones cada vez mas bajas. Las más recientes mantienen la meta de <140/90 mmHg en hipertensión no complicada; y valores mas bajos, de 130/80 mmHg, si hay insuficiencia renal, diabetes mellitus ó insuficiencia cardiaca. Lo que más las diferencia está relacionado a los procedimientos a realizarse para establecer el diagnóstico, la precisión del nivel de riesgo cardiovascular, y la forma y el momento de inicio de la terapia. Las guías norteamericanas son mas simples, con menos procedimientos y muy agresivas para el inicio del tratamiento. Las europeas individualizan más el riesgo del paciente y tienden a dar más tiempo a la modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo antes de iniciar la terapia medicamentosa. Está claro que cualquiera que sea el medicamento utilizado, es fundamentalmente el descenso de la presión arterial la que provee el beneficio, mas que el tipo de droga utilizado. Hay que establecer sin embargo que hay situaciones clínicas especiales en hipertensos complicados que requieren tipos específicos de antihipertensivos.

En los últimos años ha habido gran cantidad de publicaciones con muchos cambios de conceptos que han generado una relativa pausa en la aparición de nuevas guías. La mas esperada es la guía

norteamericana, JNC-8 que ya tiene un retraso de más de 7 años.

También existe una guía Latinoamericana (52), y el año 2011 la Sociedad Peruana de Cardiología publicó una guía muy práctica, adaptada a la realidad peruana (53).

Hay sin embargo tres estudios recientes que han motivado una reevaluación de metas terapéuticas: el estudio HYVET, que demostró gran beneficio en personas mayores de 80 años en los que la meta terapéutica fue 150/90 mmHg (54); el estudio ONTARGET que encontró que en pacientes de alto riesgo coronario, bajar la presión diastólica por debajo de 70-80 mmHg aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares (55); y el estudio ACCORD-BP en los que en diabéticos no hubo beneficio adicional si se bajaba la presión sistólica a 120 vs 140 mmHg, pero si hubo mas eventos adversos (56).

En parte basada en esta información, en Agosto 2011 la Sociedad Británica de Hipertensión publica su mas reciente guía, y entre las sugerencias hace un cambio en las metas de tratamiento: 150/90 en personas mayores de 80 años, y 140/90 en todos los demás (57).

Quedan metas por establecerse, mejores medicamentos por desarrollarse; y sobre todo más campaña de difusión en la población, pues aún con todas las imprecisiones terapéuticas de meta que se han descrito, en personas tratadas, el tratamiento antihipertensivo ha reducido en 20-25% los infartos del miocardio, 35-40% los accidentes cerebrovasculares, y >50% de casos de insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Idoeta, Iñaki. Los cuatro Libros del Emperador Amarillo, 2010, Editorial Trotta. Wikipedia.
- 2.- www.eltaoismo.com
- 3.- <http://atriumlibertatis.com/~aulos/GRIEGO/kardia.htm>
- 4.- [http://es.wikipedia.org/wiki/Cardo_\(calle\)](http://es.wikipedia.org/wiki/Cardo_(calle))
- 5.- Margotta, Roberto (1968), The Story of Medicine, Golden Press, New York

- 6.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Hipócrates#Bibliograf.C3.ADa>
- 7.- http://es.wikipedia.org/wiki/Praxágoras_de_Cos
- 8.- <http://www.bookrags.com/research/praxagoras-of-cos-scit-0112/>
- 9.- <http://escuela.med.puc.cl/publ/HistoriaMedicina/AlejandrinaHerofilo.html>
- 10.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Herófilo>
- 11.- Galeno, Claudio (2010). Del uso de las partes. Madrid: Editorial Gredos.
- 12.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Galeno#Bibliograf.C3.ADa>
- 13.- Julio César Cárdenas Arenas, Revisión de la; Filosofía Oriental de Avicena en Transoxiana 10, julio de 2005.
- 14.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Avicena#Bibliograf.C3.ADa>
- 15.- http://es.wikipedia.org/wiki/Ibn_Nafis#Referencias
- 16.- Debus, A. G. (1993) (en inglés, PDF). Paracelsus, Five Hundred Years. Paracelsus and the medical revolution of the Renaissance. Bethesda, Maryland
- 17.- http://es.wikipedia.org/wiki/Andrés_Vesalio
- 18.- <http://www.historiadelamedicina.org/vesalio.html>
- 19.- José Barón, Miguel Servet: Su vida y su obra, Austral, 1989
- 20.- <http://es.wikipedia.org/wiki/MiguelServet#Referencias>
- 21.- http://es.wikipedia.org/wiki/William_Harvey
- 22.- <http://www.hipocrates.tripod.com/historia/harvey.htm>
- 23.- Acierno LJ The history of Cardiology, 1994 Parthenon Publishing Group
- 24.- http://es.wikipedia.org/wiki/Presión_atmosférica
- 25.- http://es.wikipedia.org/wiki/Stephen_Hales
- 26.- <http://www.nndb.com/people/146/000085888/>
- 27.- http://es.wikipedia.org/wiki/Scipione_Riva-Rocci
- 28.- Semblanza del doctor Harvey Cushing. Maestro del bisturí. (1972). MD en español, 10, 147-162
- 29.- <http://www.historiadelamedicina.org/cushing.html>
- 30.- http://en.wikipedia.org/wiki/Nikolai_Korotkov
- 31.- <http://www.historiadelamedicina.org/Bright.html>
- 32.- <http://www.answers.com/topic/richard-bright>
- 33.- <http://www.houssay.org.ar/hh/bio/braun-m.htm>
- 34.- http://en.wikipedia.org/wiki/Irvine_Page
- 35.- Marvin Moser The tratment of Hypertension: A story of Myths, Misconceptions, Controversies and Heroics. Le Jacq Communications Inc 2002
- 36.- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860961>
- 37.- JAMA 1931;96(25):2091-2094
- 38.- JAMA 1942;120(2):147-148
- 39.- Hay J British Heart Journal 1931;2:43-47

- 40.- http://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Dudley_White
- 41.- Paul Dudley White obituary. *British Heart Journal* 1974;36:608
- 42.- Thomas R. Dawber, M.D., Gilcin F. Meadors, M.D., M.P.H., and Felix E. Moore, Jr., National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, Washington, D. C., Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study Presented at a Joint Session of the Epidemiology, Health Officers, Medical Care, and Statistics Sections of the American Public Health Association, at the Seventy-eighth Annual Meeting in St. Louis, Mo., November 3, 1950.
- 43.- Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. Kannel WB. *Am J Cardiol.* 1976 Feb;37(2):269-82.
- 44.- VA Cooperative Study Group *JAMA* 1967;202:1028-1034
- 45.- VA Cooperative Study Group *JAMA* 1970;213:1143-1152
- 46.- Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure *JAMA* 1977;237:255-261
- 47.- *Lancet* 2001;358:1682-1686
- 48.- The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) *JAMA* 2003;289(19):2560
- 49.- World Health Organization/International Society of Hypertension. Statement on the Management of Hypertension *Journal of Hypertension* 2003;21:1983-1992
- 50.- 2007 ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal* 2007;12:1462-1536 www.escardio.org
- 51.- Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management Task Force Document. *Journal of Hypertension* 2009;27:2121-2158
- 52.- Latin American Guidelines on Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009;27:905-922
- 53.- Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. "De la Teoría a la Práctica". Publicación de la Sociedad Peruana de Cardiología 2011
- 54.- Estudio The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) *NEJM* 2008;358:1887-98
- 55.- Estudio Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) *Journal of Hypertension* 2009;27(7):1360
- 56.- Estudio Action to Control Cardiovascular Risk (ACCORD-BP) *NEJM* 2010;362:1628-1630
- 57.- British Hypertension Society-National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guidelines 127-August 2011