

Conceptos recientes sobre la Etiología de la Hipertensión esencial

JORGE I. CASARIEGO*

El estudio de los factores etiológicos en la patogenia de la hipertensión esencial durante las últimas cinco décadas ha tenido como resultado una vasta fuente de datos. Innegables logros se han alcanzado, nuevos mecanismos dilucidados, sustancias químicas se han descubierto, estudios epidemiológicos han señalado interesantes relaciones entre la hipertensión esencial y la constitución genética, la ocupación y el medio ambiente del individuo. En realidad, mucho se conoce de esta condición hoy en día, y por eso, el tratamiento efectivo de esta enfermedad es la regla y no la excepción.

Es el objetivo de este trabajo el revisar los conceptos más recientes sobre la etiología de la hipertensión esencial, el tratar de evaluarlos, y llegar a una hipótesis útil sobre los factores que puedan producir esta condición.

DEFINICION

Hipertensión significa simplemente alta presión arterial. Existen varias normas que se recomiendan para el diagnóstico de la hipertensión, y ellas toman en cuenta ambas la presión sistólica y la diastólica.

Las compañías de seguros definen la hipertensión como una elevación de la presión sistólica sobre 140 mm de Hg. y de la diastólica sobre 90 mm de Hg. El "Criteria Committee de la New York Heart Association" (5) considera la hipertensión importante solamente cuando la presión diastólica excede los 90 mm de Hg, y no estima que la elevación de la presión sistólica únicamente tiene importancia en las enfermedades cardiovasculares. Es necesario además que la elevación de la presión sea permanente antes de hacer el diagnóstico de hipertensión (11), y que, además, se obtenga el valor de la presión diastólica por la auscultación del cambio en el carácter de los sonidos de Korotkoff y no por la desaparición total de los latidos (23).

La hipertensión se encuentra en la gran mayoría de enfermedades del riñón: glomerulonefritis, pielonefritis crónica, riñones poliquísticos, enfermedades vasculares del riñón, amiloidosis renal, obstrucciones de las vías urinarias. Se ve también en desórdenes endocrinos como: feocromocitomas, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, adenomas basófilos de la pituitaria, y en coarctación de la aorta, poliarteritis nodosa, isquemia cerebral, tumores del cerebro y la eclampsia.

* Estudiante de Medicina Louisiana State University, Escuela de Medicina, Nueva Orleans Louisiana.

Sin embargo, en aproximadamente 90% de los hipertensos (10, 11) no se encuentra factor causal. Este tipo de hipertensión de etiología desconocida se llama primaria, esencial o idiopática, tres términos que por ser sinónimos delatan nuestro incompleto conocimiento de esta condición, a pesar de los recientes avances.

¿Es la hipertensión esencial una enfermedad?

Pickering (21) propone que la hipertensión esencial no se debe considerar una enfermedad en un sentido cualitativo, sino en uno cuantitativo y ha expuesto un número de interesantes hipótesis. En 1954, él y sus colaboradores sugirieron que la hipertensión esencial no representaba una entidad en sí, sino "una sección de la población que presenta presiones arteriales más altas que un valor arbitrariamente seleccionado, y que no tiene ninguna enfermedad a la cual estas presiones puedan ser atribuidas".

Cediendo ante fuerte crítica a estas proposiciones, Pickering hoy admite que "aceptando el uso contemporáneo del inglés no me queda otra alternativa que describir la hipertensión esencial como una enfermedad". Pero asimismo advierte que esto de ninguna manera implica un fallo patológico cualitativo, a no ser, por supuesto que este fallo pueda demostrarse.

Hay un acuerdo entre Pickering y Page. La teoría "mosaico" de Page pone énfasis en que la hipertensión esencial es el resultado de múltiples factores. Y lo expresa así: "una constelación de facetas, siendo uno o ninguna más o menos dominante" (20).

En el otro extremo está Platt (22) quien desafía la teoría multigenética y multifactorial, y mantiene que el error depende de un solo gen con dominación incompleta y una frecuencia de 0.24 que en forma monocigótica da lugar a una hipertensión severa y en forma heterocigótica a una elevación moderada de la presión.

Envejecimiento, herencia y medio ambiente:

Casi toda la evidencia indica que hay numerosos factores que, si no causales, tienen gran correlación con la hipertensión primaria. Esto puede estar en completo acuerdo con las teorías que implican múltiples factores como agentes etiológicos, o puede ser simplemente una afirmación de la sabiduría del patólogo inglés, G. P. Wright (31) quien dice que: "A medida que los antecedentes en una enfermedad se aproximan a la lesión final, adquieren mayor y mayor importancia en su etiología".

La vejez está asociada con una elevación de la presión, particularmente en la sistólica. Esto se observa en todos los estudios de poblaciones. Pero se ve también que no toda la población muestra este fenómeno. Stamler y sus colaboradores (26) demuestran que la elevación ocurre solamente en la mitad de la población, y las compañías de seguros muestran el ascenso sólo en un tercio de la población (30).

Se dice que este aumento en la vejez se debe a la arterioesclerosis con la consecuente pérdida de elasticidad de las paredes arteriales. Sin embargo, otros estudios muestran que los familiares de los hipertensos sufren mayores elevaciones de presión a medida que envejecen, y estas subidas ocurren a más temprana edad, aunque la presión se mantenga dentro del límite de lo normal (11).

Es universalmente reconocido que los factores hereditarios operan en la *hipertensión esencial*. Se ve que los familiares de los hipertensos tienen mayor propensión a la hipertensión, y que la presión arterial media es más alta en familias hipertensas que en familias normales (11, 21, 22). Además, experimentos con ratas demuestran que se pueden cruzar selectivamente miembros de una población de ratas normales para producir dos familias: una susceptible a la hipertensión, y otra resistente (14). Las ratas susceptibles adquieren la hipertensión más frecuentemente y más severamente cuando se les expone a cualquier manejo experimental. Igualmente, el cruce de las resistentes con las susceptibles resulta en una población normal.

Es difícil separar la herencia del medio ambiente. Aunque los miembros de una familia son similares genéticamente, también habitan un medio ambiente similar. Ingieren los mismos alimentos, responden en forma parecida a situaciones difíciles (16), tienen costumbres similares de reposo y descanso, actividad y entretenimiento, y muchos otros variables ambientales. Es posible que esta sea la razón de las diferencias que a veces se encuentran en diferentes culturas y grupos étnicos.

Dahl y Knudsen (14) estudiaron la interacción entre los factores genéticos y los no genéticos. Sugieren una *relación directa entre la magnitud de la susceptibilidad heredada y los efectos de los factores ambientales*. Miall y Oldham (18) concluyen que entre 55 y 77% de la variación sistólica y entre 70 y 87% de la variación diastólica se puede atribuir a factores ambientales.

Los principales factores ambientales estudiados son: la situación geográfica, la ocupación del individuo, el tamaño de la familia, el consumo de sal y los factores psicológicos.

Se ha demostrado que la situación geográfica no forzosamente implica diferencias en la presión arterial. *Las presiones de hombres y mujeres en una plantación de té en Assam (India) no difieren de las de los residentes de Londres*, aunque es claro que los factores genéticos y ambientales son muy diferentes. Tampoco se encontraron diferencias entre los residentes de una comunidad agrícola y otra minera en Inglaterra (21).

Los estudios de la ocupación del individuo son inconclusos. Miall y Oldham (17) encontraron una elevación lineal de la presión más baja en los que realizan trabajo manual pesado y más alta en los que participan en ocupaciones sedentarias. Sin embargo, otros investigadores publican resultados exactamente opuestos (12).

Un estudio de choferes y conductores de ómnibus en Londres (22) demostró que 52% de los choferes mayores de 50 años tenían presiones diastólicas de más de 100 mm de Hg. mientras que solamente 29% de los conductores presentaban esta elevación. Estos datos son discutibles ya que otros factores como la obesidad y la dieta no se tomaron en cuenta. Otro análisis considera que la relación entre la obesidad y la hipertensión es válida, aunque no sea causal (28).

Una relación inversa entre la presión arterial y el número de hijos se ha demostrado (17), encontrándose tanto en hombres como en mujeres, lo cual sugiere que el embarazo en sí y la relación que pueda tener con la eclampsia no es factor de importancia.

El consumo de sal se ha estudiado más que ninguna otra variable ambiental, y todos están de acuerdo que la tensión arterial aumenta en proporción directa

al consumo de sal. Casi todo el tratamiento médico de esta enfermedad se basa en este principio. En las poblaciones donde el consumo de sal es alto, el índice de hipertensión es alto (6).

Finalmente el último factor ambiental a considerar es el papel que la tensión mental, los conflictos y las emociones tienen en la etiología de la hipertensión. En general, el antiguo concepto de que el paciente hipertenso se puede clasificar de acuerdo con su fisonomía o ciertos rasgos de su personalidad ha perdido popularidad (21). Sin embargo, esto no implica que la mente no es un factor importante, al contrario; muchos estiman que prolongadas elevaciones de presión causadas por las emociones, llegan a producir una hipertensión persistente. Esto, entonces involucraría a la mente como factor mayor en la patogenia de la hipertensión esencial.

Factores fisiológicos en la etiología de la hipertensión:

Existen tres mecanismos generales por los cuales la presión se mantiene y regula en el ser humano (10):

1. Regulación por el sistema nervioso y la red vascular.
2. Regulación por los riñones.
3. Regulación por las glándulas endocrinas.

No importa cuál hipótesis etiológica se acepte, el hecho es que los defectos que ocurran y den lugar a la hipertensión pueden ejercer su acción únicamente a través de estos mecanismos fisiológicos normales.

Factores neurogénicos:

El sistema nervioso autónomo permite la regulación rápida de la presión, ejerciendo su efecto sobre el corazón y la red vascular, particularmente las arteriolas, donde se encuentra el 50% de la resistencia total al flujo de la sangre. De esta manera opera directamente sobre la resistencia periférica y el rendimiento cardíaco. Tradicionalmente se ha pensado que los efectos del sistema nervioso duran poco, y que no son causantes de una hipertensión permanente. Recientemente, sin embargo, se ha propuesto que las personas de hipertensión emocional "lábil" tienden a convertirse en hipertensos esenciales, a medida que pasan los años (7).

Se ha observado un descenso notable de la presión durante el sueño, en la persona normal y en la hipertensa. En el paciente con hipertensión secundaria, el descenso es menor que el observado en los hipertensos esenciales, y, además, mientras más severa la hipertensión primaria o secundaria, menor es el descenso nocturno. Esto sugiere que una vez que la presión elevada ha tenido tiempo para producir cambios estructurales (principalmente en las arteriolas aferentes del riñón) a través de los años, los factores neurogénicos son sobrepasados, y la presión se mantiene elevada por otros mecanismos.

Estas observaciones hacen pensar que mecanismos nerviosos, activados quizás por rasgos psicológicos, son de importancia en la iniciación de la hipertensión.

El que el sistema simpático sea hiperactivo o no es discutible. No se había encontrado evidencia alguna de hiperactividad, pero recientemente (1, 8) un

defecto en el metabolismo y almacenaje de las catecolaminas al nivel neuromuscular se ha señalado. Es concebible que este error metabólico pueda producir vasoconstricciones más prolongadas e intensas, y que de esta manera la presión se mantenga elevada por más tiempo cuando los factores nerviosos le estimulen.

Factores renales y endocrinos:

La función del riñón en el mantenimiento de la presión es compleja. El axis de la renina-angiotensina-aldosterona, el balance de líquidos y electrolitos y la función renal están relacionados íntimamente. Trastornos en cualquiera de estos mecanismos pueden producir hipertensión, lo que ocurre en la hipertensión secundaria, donde un verdadero defecto se demuestra. En la hipertensión primaria, sin embargo, hasta estos momentos, no hay evidencia concluyente que incrimine directamente a ninguno de los mecanismos fisiológicos como agente causal. No se ha probado si los trastornos, en estos mecanismos son la *causa* o el *resultado* de la hipertensión esencial.

Se sabe que dos cambios ocurren en la hipertensión esencial:

1. La arteriola aferente del riñón ofrece mayor resistencia y produce consecuentemente una reducción en el flujo sanguíneo renal, y
2. La capacidad de los riñones para eliminar la sal es reducida.

En las primeras etapas de la hipertensión esencial, la velocidad de filtración renal y la función tubular son normales. Después que la isquemia renal ha estado presente por cierto tiempo, la estrechez estructural o esclerosis de las arteriolas mantiene elevada la presión (25).

La relación de la renina y la angiotensina con la aldosterona se descubrió recientemente. Se sabe que este mecanismo opera normalmente en la baro-regulación y que tiene un papel importante en los casos de hipertensión renovascular. Este mecanismo ejerce su efecto directamente por una acción vasoconstrictora sobre el músculo liso de las arteriolas, o indirectamente a través de su efecto en la función renal, y el intercambio de sodio al nivel de las fibras del músculo liso modificando su tonicidad.

Sin embargo, en los hipertensos esenciales, no se ha encontrado aún anormalidad alguna en el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (2). Conn (3) propuso que 20% de los pacientes clasificados hipertensos esenciales en realidad padecen de aldosteronomas primarios cuyo tratamiento es quirúrgico. Los hipertensos esenciales, sin embargo, tienen una concentración normal (13).

Muy recientemente (15) se ha investigado intensamente la función de varios lípidos vasodilatadores que se pueden extraer de varios tejidos pero que abundan especialmente en la médula renal y en las vesículas seminales. Se conocen como las prostaglandinas. Una de ellas, presente en gran concentración en la médula renal y conocida por medulina, tiene gran poder dilatador.

Se postulan dos mecanismos por los cuales la medulina y las prostaglandinas puedan ejercer su efecto hemodinámico. Primero: que la medulina se secreta en la circulación sistémica produciendo vasoconstricción general y así hipertensión sistémica. Segundo: que la medulina altera la distribución del flujo de la sangre en el riñón produciendo una isquemia relativa en la corteza renal, activándose así los mecanismos vasopresores renales (o sea la renina-angiotensina-aldosterona). Es posible que los dos mecanismos actúen en conjunto.

A falta de evidencia concluyente de un factor etiológico, la atención se dirige al papel elusivo del sodio en la hipertensión esencial. Se sabe que la presión cae dramáticamente cuando el consumo de sal de los pacientes hipertensos se reduce considerablemente. Es probable que los hipertensos consuman más sal que las personas normales.

La concentración de sodio en las paredes de los vasos sanguíneos de los hipertensos primarios es anormalmente alta (29). Es concebible que esto produzca edema de la arteriola, reducción de su luz y de esa manera mayor resistencia periférica. Aunque otros no han encontrado efecto vasoconstrictor del sodio en sí, en las arteriolas es posible que el aumento de sodio en las paredes arteriolas actúe sinérgicamente con la angiotensina II o con otros factores vasoconstrictores. También es posible que la arteriola sobrecargada de agua del paciente hipertenso aumente la resistencia periférica de una manera puramente mecánica (paredes más gruesas) cuando es estimulada por cualquier sustancia o factor vasoconstrictor ya sea hormonal o neural de origen. Esta hipótesis es tentadora.

Knudsen y Dahl (14) sugieren que el sodio participa directamente en la patogenia de la enfermedad y proponen que ya que los errores metabólicos congénitos son aceptados en la medicina como la fenilcetonuria, la gota y la diabetes que aunque dependen de un defecto genético salen a relucir varias décadas después del nacimiento, después que los factores no genéticos precipitan el cuadro clínico de la enfermedad heredada. Teorizan que la hipertensión primaria se debe considerar un verdadero trastorno genético del metabolismo del sodio. Respaldan la teoría con evidencia de una prolongada presencia biológica del Na.²³ en los tejidos, y de una mayor concentración de sodio en los tejidos de pacientes hipertensos (2).

Se ha involucrado además al cadmio y a otros elementos raros en algunas clases de hipertensión (27) y se sugiere que una acumulación lenta de iones que el cuerpo no puede eliminar con eficiencia puede producir hipertensión.

Factores Vasculares:

El rendimiento cardíaco, la resistencia periférica, el volumen sanguíneo, la viscosidad de la sangre y la elasticidad de las paredes arteriales operan mecánicamente para mantener la presión en el sistema vascular.

Aunque antes se creía que el corazón no desempeñaba un papel primario en la hipertensión, recientemente se ha propuesto que en la persona con hipertensión lábil, el rendimiento cardíaco en reposo es mayor que en la persona normal (9) y que el rendimiento cardíaco después del ejercicio tiende a permanecer elevado por más tiempo. Dicho aumento en la contracción cardíaca se atribuye a un exceso de actividad de las fibras simpáticas del corazón.

Green y sus colaboradores (9) proponen que la presión arterial es elevada por este aumento en el rendimiento cardíaco, y además, por la acción de las redes vasculares activas, las cuales responden a un aumento anormal de la perfusión tisular con una vasoconstricción local, así produciendo un incremento neto en la resistencia periférica total, lo cual eleva la presión sistémica. El aumento en la presión sistémica, de nuevo magnifica la perfusión tisular, creándose un círculo vicioso. Siendo las redes vasculares más activas la cerebral y la renal, que reciben 40% del rendimiento cardíaco en reposo puede verse como la autoregulación local podría fácilmente elevar la presión por causa de un defecto primario en el rendimiento cardíaco.

Conway (4) propone que las redes vasculares de los hipertensos se contraen demasiado bajo el efecto de sustancias vasopresoras y que no se dilatan normalmente en condiciones de isquemia y drogas dilatadoras. Esta falta de relajación quizás se explique por la esclerosis arteriolar que se nota en todos los tipos de hipertensión. La excesiva vasoconstricción se puede explicar por cualquiera de las hipótesis propuestas, ya sean: el error en el metabolismo de las catecolaminas, sobrecarga de agua en las arteriolas debida al sodio o a otros iones, reactividad psicogénica, factores renales o metabólicos, o las predisposiciones genéticas que tiendan a magnificar cualquiera de estos mecanismos.

RESUMEN :

La mayor parte de los factores incriminados en la etiopatogenia de la hipertensión esencial, ha sido revisada y se ha demostrado como la influencia de los trastornos fisiológicos, el medio ambiente y la herencia pueden producir los cambios que se observan en la hipertensión esencial, poniendo énfasis en varias teorías que se estima se acercan más a la verdadera etiología de la enfermedad.

En conclusión, la hipótesis más razonable que se puede hacer es la siguiente: Que la hipertensión esencial es el resultado de una susceptibilidad heredada sobre la cual actúan factores del medio ambiente y el natural proceso de envejecimiento. La manifestación clínica de la enfermedad depende de la magnitud de los factores ambientales y del grado de susceptibilidad heredada.

La naturaleza de los defectos heredados, sin embargo, permanece oscura, aunque errores en el metabolismo del sodio y en la función neurogénica parecen ser los más probables.

Pero cualquiera que sea la naturaleza de los defectos, se reconoce que los mediadores son los mecanismos fisiológicos que mantienen y regulan la presión de la sangre en toda persona normal.

SUMMARY AND CONCLUSION

Most of the factors suspected in the etiology of essential hypertension have been reviewed in this paper. It has been shown how the differential influence of physiological derangements, environment, and heredity could account for the evidence found in essential hypertension.

Throughout the review, several hypotheses have been emphasized, since it is believed generally that they are closest to the true etiology of the disease.

In concluding, the most reasonable hypothesis that can be made is the following: that essential hypertension is the result of a graded inherited susceptibility, which is acted upon very significantly by factors in the environment, and by the normal process of aging. The manifestation of the disease depends upon the magnitude of the environmental factors and of the inherited susceptibility to the disease. The nature of the inherited faults is, however, still obscure, although errors in sodium metabolism and in neurogenic function remain the likely suspects.

Whatever the nature of the errors, however, it is recognized that the mediators are the physiological mechanisms that maintain and regulate blood pressure in every normal person.

NOTA:—A los Dres. Luis A. Balart y Alfredo López Santolino, del departamento de Medicina de la Universidad del Estado de Luisiana les agradezco su valiosa asistencia en este trabajo. - *Jorge I. Casariego.*

BIBLIOGRAFIA

- 1.—AXELROD, J.
Uptake, storage, release and metabolism of catecholamines in the heart. Hypertension volume XIII, Am. Heart Assoc. 1964, New York.
- 2.—BROWN, J. J.; DAVIES, D. L.; LEVER, A. F.; ROBERTSON, J. I. S.
Renin and Angiotensin: A survey of some aspects, Postgraduate Med. J., 42:153-176, 1966.
- 3.—CONN, J. W.
Primary aldosteronism: a new clinical syndrome, J. Lab. Clin. Med. 45:6, 1955.
- 4.—CONWAY, J.
Current concepts concerning the etiology of essential hypertension, Am. Heart J. 66:409, 1963.
- 5.—Criteria committee of the New York Heart Association: Diseases of the Heart and blood vessels, Boston, 1964, Little Brown, and Co. P. 13.
- 6.—DAHL, L. K.
Possible role of salt intake in the development of essential hypertension, en Bock, K. D. y Cottier, P. T. Editors; Essential Hypertension, Berlin, 1960, Springer-Verlag, P. 1.
- 7.—EICH, R. H.; PETERS, R. J.; CUDDY, R. P.; SMULYAN, H. Y LYONS, R. H.
The Hemodynamic in labile Hypertension, Am. Heart J., 63:188. 1962.
- 8.—GITLOW, S. E.; MENDLOWITZ, M.; WILK, E. K.; WOLF, R. L.; WILK, S.
Metabolism of d1-B-H3 Norepinephrine in patients sith high blood pressure. En Hypertension Volume XIII, Am. Heart Assoc.; 1964, New York.
- 9.—GREEN, H. D.; SCHMID, H. E.; Y RAPELA, C. E.
Autoregulation in Vascular beds: possible role of autoregulation in the increased resistance to flow in hypertension, en Hypertension, volume XIII, Am. Heart Assoc; New York, 1964.
- 10.—GUYTON, A. C.
Texbook of Medical Physiology, Philadelphia, 1966. W. B. Saunders.
- 11.—HARRISON, T. R.; ADAMS, R. D.; BENNET, I. L.; RESNIK, W. H.; THORN, G. W.; WINTROBE, M. M.
Editors, Principles of internal Medicine, McBraw-Hill, New York, 1966, 5ta. edición.
- 12.—HUMERFELT, S. AND WEDERVAN, F.
Astudy of the influence upon Blood pressure of Marital status, number of children and occupation, Acta Médica Scand. 159:489. 1957.
- 13.—KAPLAN, N. M.
The steroid content of adrenal adenomas and measurements of aldosterone. Production in patients sith essential hypertension and primary aldosteronism. J. Clin. Invest. 46:728. May 1967.

- 14.—KNUDSEN, D. K. Y DAHL, L. K.
Essential Hypertension: inborn error of sodium metabolism? *Postgrad. Med. Jour.* 42:148, 1966.
- 15.—LEE, J. B.
Antihypertension Activity of the kidney, the renomedullary prostaglandins. *New Eng. J. of Med.* volume 277, N° 20:1073, Nov. 1967.
- 16.—MCKEGNEY, F. P. Y WILLIAMS, R. B.
Psychological Aspects of hypertension: II the differential influence of interview variables on blood pressure. *Am. Journ. of Psych.*; 123-1539-49, June 1967.
- 17.—MIALL, W. E. Y OLDHAM, P. D.
Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Clin. Science*, 17:409, 1958.
- 18.—MIALL, W. E. Y OLDHAM, P. D.
Hereditary factors in arterial blood pressure. *Brit. Med. J.*, 1:75, 1963.
- 19.—MORRIS, J. N.
Uses of Epidemiology, London, 1961. Livingstone.
- 20.—PAGE, I. H.
The Mosaic Theory of Hypertension en Essential Hypertension, Bock y Cottier, editores, Berlin, Springer-Verlag, 1960.
- 21.—PICKERING, G. W.
The Nature of Essential Hypertension, Londres, 1961, Churchill.
- 22.—PLATT, R.
Hereditary in Hypertension, *The Lancet*, 1:899, 1963.
- 23.—Recommendations for Human Blood Pressure Determinations by sphygmomanometers. Am. Heart Association, 1967, New York.
- 24.—RICHARDSON, D. W. ET AL.
Variation in Arterial Pressure throughout the day and night. *Clin. Sci.*, 26:445, 1964.
- 25.—SHORT, D.
The nature of the increased vascular resistance in chronic hypertension. *Am., Heart J.* 73:840, 1967.
- 26.—STAMLER, J.; LINDBERG, H. A.; BERKSON, D. M.; SHAFFER, A.; MILLER, W. Y POINDEXTER, A.
Epidemiological Analysis of hypertension and hypertensive disease in the labor force of a Chicago utility company. *Proc. High Blood Press. Council, Am. Heart Assoc.* 7:23, 1958.
- 27.—SCHROEDER, H. A.
Cadmium, Chromium and Cardiovascular disease. *Circulation* 35:570, mar. 1967.
- 28.—TIBBLIN, G.
High blood pressure in men aged 50 - a population study of men born in 1913. *Acta Médica Scand. Supplementum* 470. Goteborg, 1967.
- 29.—TOBIAN, L. Y BINION, B. S.
Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 5:754, 1952.
- 30.—Trends in Blood Pressure of Individuals. Metropolitan Life Insurance, *Statistical Bulletin.* 42:4, Mayo, 1961.
- 31.—WRIGHT, G. P.
Citado en Pickering, G. W. 21.