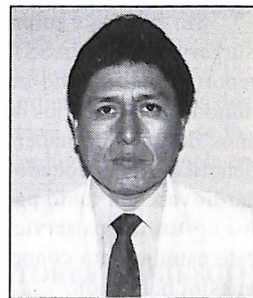


# Factores de Riesgo Modificables en la evolución post-operatoria de la Enfermedad Coronaria Aterosclerótica post-cirugía de derivación aorto-coronaria, a los 5 años

## Modifiable Risk Factors in Atherosclerotic coronary disease evolution. Five years post aortocoronary bypass surgery



Drs. Julio Morón Castro \*, Primo Pacheco \*, Antonio Chiong \*, César Mendoza \*

### RESUMEN

La enfermedad coronaria se encuentra condicionada a la presencia de uno o más factores de riesgo Aterosclerótico, los cuales se encuentran perfectamente definidos. Estos factores de riesgo, Hipertensión arterial, aumento del Colesterol total, disminución del Colesterol HDL, Tabaquismo y Obesidad, son factores modificables ya sean por variación de los hábitos higiénicos dietéticos y/o uso de fármacos. Dichos factores sin embargo persisten en grupos de pacientes sometidos a Cirugía de Derivación Aorto-Coronaria con Injerto venoso y Arterial. Este trabajo analiza la existencia de dichos factores en un grupo de 90 pacientes sometidos a dicha Cirugía luego de 5 años de haber sido realizada, y de su relación en la reparación de lesiones coronarias significativas en la circulación coronaria nativa y en los injertos colocados. Se encontró en dicho grupo que el aumento del colesterol total fue el factor de riesgo que permaneció inmodificable y que tuvo la relación más significativa de dicho factor y la aparición de lesiones coronarias importantes evaluada por los estudios angiográficos siendo los Injertos venosos más afectados que los Injertos con Mamaria interna. Concluimos que la persistencia de dichos factores particularmente el Colesterol total elevado son importantes para la reparación de patología coronaria. Recomendamos un mejor control de dichos pacientes con la creación de una Unidad Multidisciplinaria que vigile a dicho grupo de pacientes.

*Palabras Claves: Enfermedad Coronaria Derivación aorto-coronaria, colesterol.*

### SUMMARY

The presence of at least one atherosclerotic risk factor, which were previously well defined, states the existence of coronary disease. These risk factors, i.e. hypertension, increased cholesterol levels, decreased HDL-cholesterol serum levels, smoking and obesity, are all modifiable by both, changes of self-care and nutrition habits or medication. However, in the group of patients who underwent aorto-coronary bypass with venous and arterial grafts, these risk factors remain unchanged. This study assess the existence of these factors in a group of 90 patients who underwent this procedure five years ago, and its relationship with native coronary circulation and grafts in significant coronary injury reparings. We found that increased serum total cholesterol levels, was the risk factor that remained unchanged and had the most significant relationships with relevant coronary injuries angiographically evaluated, being the venous grafts more affected than the thoracic interna grafts. We concluded that persistence of these risk factors, particularly increased serum total cholesterol levels, are relevant for reappearance of coronary disease. We suggest a higher follow-up of these patients by creating a Multidisciplinary Unit to look out for that group of patients.

*Key words: Coronary disease, aorto-coronary bypass, cholesterol.*

### INTRODUCCION

En muchos hospitales del mundo, la cirugía de derivación aortocoronaria con injerto autólogo ha llegado a constituir un procedimiento quirúrgico frecuente, altamente efectivo para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria (1). A pesar de su eficacia, está absolutamente aclarado que no es la cura para la aterosclerosis coronaria. Esta no previene la aterosclerosis en la circulación nativa o en los injertos colocados (1,3).

Aunque esta cirugía es un procedimiento rutinario en muchos hospitales, no es una rutina para el paciente individual. Para la mayoría de pacientes esta cirugía es uno de

los eventos más importantes en su vida. Es además, el momento ideal para que los pacientes puedan cambiar sus estilos de vida con particular énfasis en los factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria con la ayuda de sus médicos y el personal relacionado a su atención.

Varios estudios han reportado la progresión de la enfermedad en la circulación coronaria nativa y en el desarrollo de aterosclerosis en los injertos colocados en pacientes en los cuales los factores de riesgo vascular permanecían inmodificables (1,3). Asimismo otros reportes han demostrado el adecuado control de los factores de riesgo modificables mediante el cambio del estilo de vida y su sobrevida a largo plazo (4,5).

(\*) Médicos Asistentes. Instituto del Corazón del IPSS (INCOR) Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima - Perú



Sin embargo, sorprendentemente el Coronary Artery Surgery Study (CASS) (1) y otros amplios trabajos (2,3) reportan que un alto porcentaje de pacientes conservan inmodificables varios de sus factores de riesgo, incluso 5 años después de haber sido operados. Considerando el beneficio del adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular tanto para la vida del paciente como para los costos de los servicios de salud, nosotros diseñamos este estudio para conocer la dimensión del problema en nuestra población.

## MATERIAL Y METODOS

**Organización del estudio.**- El presente estudio fue organizado y conducido en el Instituto Nacional del Corazón asociado al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen.

Mediante diseño retrospectivo y transversal se estudiaron 90 pacientes elegidos aleatoriamente con enfermedad coronaria aterosclerótica sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria con injerto autólogo durante el período comprendido entre el 01-01-85 y el 31-12-89, sin restricción de sexo y edad. La recolección de datos fue realizada siguiendo un método combinado de revisión de las historias clínicas, entrevistas de los pacientes seleccionados y en el caso de los pacientes sintomáticos la revisión de sus cinecoronariografías pre-operatorias y post-operatorias.

### Elección de los pacientes

**Criterios de inclusión.**- Los siguientes fueron considerados como criterios de inclusión:

- El haber sido operados en nuestro centro.
- El haber tenido un seguimiento regular en nuestro hospital, definido para nuestro estudio como una o más consultas al año.
- El haber venido recibiendo en forma regular aspirina como antiagregante plaquetario durante el período comprendido en el estudio.
- El estudio angiográfico de los pacientes sintomáticos.

**Criterios de exclusión.**- Los siguientes fueron considerados como criterios de exclusión:

- El diagnóstico de *diabetes mellitus* en cualquiera de sus tipos.
- La presencia de alguna enfermedad concomitante cuya relación causal con la persistencia de los factores de riesgo para aterosclerosis esté plenamente comprobada.
- El haber venido recibiendo drogas que incrementen los niveles de triglicéridos y colesterol total, o reduzcan los niveles de colesterol HDL.
- La reaparición de angina o el diagnóstico de infarto agudo de miocardio durante la fase hospitalaria definida

como los 30 días siguientes a la operación. Este criterio fue establecido con la finalidad de eliminar la influencia de una inadecuada técnica quirúrgica en la reaparición temprana de sintomatología en los pacientes.

### Definición de términos

- 1) *Presión sanguínea.*- La hipertensión sistemática fue definida como el hallazgo casual de una presión sistólica mayor o igual a 140 mm Hg. o una presión diastólica mayor o igual a 90 mm. Hg. (4).
- 2) *Colesterol total.*- Se consideró como elevados los valores de colesterol mayor o igual a 200 mg/dl. basados en los lineamientos del Second Report of the National Cholesterol Education Program (SRNCEP) (5).
- 3) *Colesterol HDL.*- Los valores de colesterol HDL menores a 35 mg/dl se consideró como disminuidos según el SRNCEP (5).
- 4) *Fumador activo.*- Se definió como fumador activo a todo paciente que durante la entrevista diseñada para el presente estudio afirmó fumar más de un cigarrillo al día.
- 5) *Obesidad.*- Fue definida como obesidad el hallazgo de un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25.5 Kg/m<sup>2</sup> (6), aunque reportes actuales no consideran a la obesidad como factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria aterosclerótica (EAC) (5), debido a que opera indirectamente a través de otros factores de riesgo en los pacientes post-operados, debido a que la reducción del peso es el signo más visible de un cambio en el estilo de vida de un paciente.
- 6) *Angiografía.*- Las lesiones coronarias fueron observadas en dos incidencias y expresadas como el porcentaje de reducción del diámetro comparado con el diámetro del segmento arterial considerado como normal. Una lesión fue considerada significativa cuando el valor promedio de las dos vistas fue mayor o igual a 50%. Un vaso fue considerado enfermo cuando al menos una lesión significativa estuvo presente (7). Las lesiones se expresan como significativas o no significativas en el presente estudio. La progresión de enfermedad fue definida como la presencia de una lesión significativa en el angiograma post-operatorio que no estuvo presente en el angiograma previo a la operación (7). Un injerto fue considerado enfermo cuando al menos una lesión significativa estuvo presente.

**Recolección de datos.**- Todos los datos fueron recogidos durante un período de 6 meses, en un formato especialmente diseñado para el estudio, siguiendo un método combinado de revisión de las historias clínicas, entrevistas a los pacientes y en el caso de los pacientes sintomáticos, la revisión de sus cineangiografías pre y post-operatorias.

**Análisis estadístico.**- La hipótesis primaria del estudio fue



que los factores de riesgo para ECA persisten sin modificación significativa en nuestra población de pacientes post-operados. Una hipótesis subsidiaria fue que la persistencia de por lo menos uno de los factores de riesgo incrementaba el progreso de la enfermedad en la circulación coronaria nativa y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en los injertos. Se consideró que un valor de P menor de 0.05 rechazaba la hipótesis nula. Para la determinación de las muestras se siguieron criterios previamente descritos. Las variables continuas se expresan como media +/- una desviación estándar, a menos que exista otra especificación. Como prueba de significación estadística se usó el chi cuadrado con un grado de libertad y con la corrección de Yates en los casos requeridos.

## RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes que participan en el presente estudio se muestran en la tabla 1

TABLA 1

### CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Edad	59 ± 9 *
Hombres	67
Mujeres	23
H/M	2.9
Número de injertos	2.0 +

\* Media + desviación estándar

+ Media aritmética

### Estudio Clínico

La frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes analizados, tanto en el preoperatorio como después de 5 años de revascularización miocárdica, se muestra en la Fig. 1.

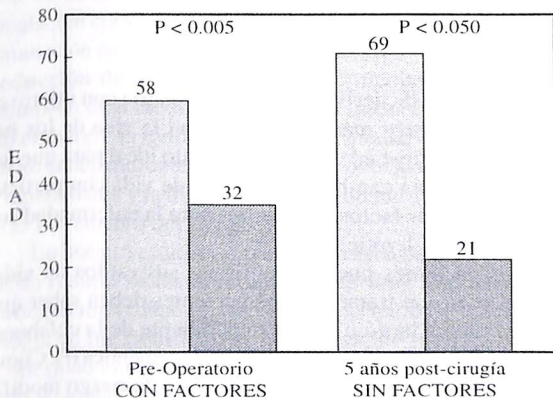


Fig. 1.- Frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en la población estudiada durante el pre-operatorio y 5 años después de la cirugía.

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular en el preoperatorio y 5 años después de la cirugía se muestran en la tabla 2. Se observa que la mayoría de los factores no sufrieron variación significativa entre los dos grupos, con la excepción del colesterol total el cual se incrementó, y el hábito de fumar que redujo su incidencia en el grupo post-operatorio.

TABLA 2  
DISTRIBUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PREOPERATORIO Y 5 AÑOS DESPUES DE LA CIRUGIA DE REVASCULARIZACION

Factor de riesgo cardiovascular	Pre-operatorio N°	Pre-operatorio Pac. %	Post-operatorio N°	Post-operatorio Pac. %	Pre-op.vs. post-op(P)*
Colesterol total (> 200 mg/dl)	18	20.0	37	41.1	< 0.05
HDL (< 35 mg/dl)	7	7.7	4	4.4	NS
Presión sistólica (> 140 mmHg)	23	25.5	20	22.2	NS
Presión diastólica (> 90 mmHg)	20	22.2	12	13.3	NS
Fumador activo	31	23.3	9	10.0	< 0.05
Obesidad	15	16.6	12	13.3	NS

\* X<sup>2</sup>

En la Fig. 2 se observa la frecuencia de sintomatología a los 5 años después de la cirugía de revascularización en relación a la persistencia de los factores de riesgo coronario cardiovascular.

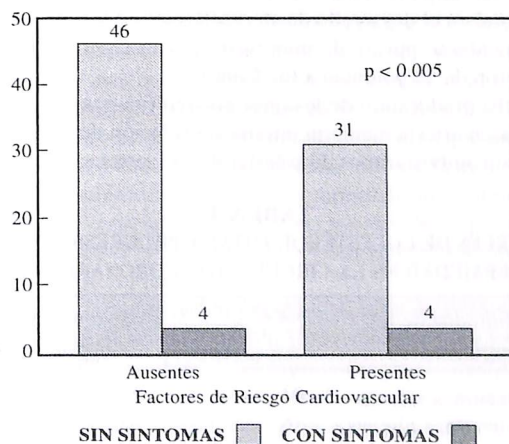


Fig. 2.- Frecuencia de pacientes sintomáticos a los 5 años después de la cirugía con la persistencia de los factores de riesgo cardiovascular.



En la tabla 3 se muestra la correlación entre la persistencia de cada factor de riesgo cardiovascular independiente y la sintomatología 5 años después de la cirugía de revascularización de miocardio.

**TABLA 3**  
**PERSISTENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y 5 AÑOS DESPUES DE CIRUGIA**

Factor de Riesgo Cardiovascular	N°	Síntomas		Valor de P+
		si	no	
Colesterol total (> 200 mg/dl.)	37	30	07	< 0.05
HDL (< 35 mg/dl.)	4	01	03	NS*
Presión sistólica (> 140 mmHg)	20	11	09	NS
Presión diastólica (> 90 mmHg)	12	05	07	NS
Fumador activo	9	07	02	NS*
Obesidad (IMC > 25,5 kg/m)	12	07	05	NS

+ Por chi cuadrado

\* Por chi cuadrado con corrección de Yates.

La relevancia de la prevalencia de la hipercolesterolemia total en la progresión de la enfermedad en las arterias coronarias nativas y en el desarrollo de arterioesclerosis en los injertos vasculares autólogos, se estudia en el grupo de pacientes sintomáticos con colesterol elevado.

La tabla 4 muestra la progresión de la enfermedad en la circulación coronaria nativa, mientras que en la tabla 5 se observa la influencia de los niveles elevados de colesterol total en el desarrollo de aterosclerosis en los injertos de vena safena, puesta de manifiesto por la significativa reducción de su potencia a los 5 años.

El predominio de lesiones no significativas en los injertos de arteria mamaria interna sin relación de dependencia con ambos grupos de colesterol se muestra en la tabla 6.

**TABLA 4**  
**NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y PROGRESION DE LA ENFERMEDAD EN LA CIRCULACION CORONARIA NATIVA**

Resultados de los angiogramas	N°	Colesterol total mg/dl
-------------------------------	----	------------------------

Sin lesiones nuevas	04	221+/-11.76+
Con lesiones nuevas	26	228+/-09.45+

\* Valor de p < 0.05

+ Media ± desviación estándar

\* Por chi cuadrado

**TABLA 5**  
**NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD ATROESCLEROTICA EN INJERTOS DE VENA SAFENA**

Resultado de los angiogramas	N° de Injertos n = 62	Colesterol total		P+
		H: 221 +/- 11.76 +	M: 258 +/- 09.45 +	
Lesiones < 50%	33	22	11	
Lesiones >= 50%	29	06	23	< 0.05

\* p < 0.05

+ Media +/- desviación estándar

\* por chi cuadrado

**TABLA 6**  
**NIVELES DE COLESTEROL TOTAL Y DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD ATROESCLEROTICA EN INJERTOS DE ARTERIA MAMARIA INTERNA**

Resultado de los angiogramas	N° de injertos n = 21	Colesterol total		P
		H: 221 +/- 11,7 +	M: 258 +/- 9,45 +	
Lesiones < 50%	19	13	09	NS
Lesiones >= 50%	02	01	01	NS

\* p < 0.05

+ Media +/- desviación estándar

\* Por chi cuadrado

\*\* Por chi cuadrado con corrección de Yates.

## DISCUSION

La cirugía de derivación aortocoronaria con injerto es uno de los eventos más importantes en la vida de los pacientes. Constituye además, el momento ideal para que los pacientes puedan cambiar sus estilos de vida con particular énfasis en los factores de riesgo para la enfermedad coronaria aterosclerótica.

Los pacientes puedan modificar sus estilos de vida. Los médicos que tratan a éstos pacientes deben saber que el pronóstico a largo plazo es dependiente de la colaboración del paciente y de su propia actitud terapéutica (2). Como muestra la tabla 3, los mayores factores de riesgo modificables para la enfermedad coronaria aterosclerótica (hipercolesterolemia, consumo de tabaco e hipertensión), persisten sin haber sufrido ninguna reducción significativa 5



años después de la cirugía, por el contrario los pacientes con niveles de colesterol total elevados incrementaron su número significativamente. Nuestros datos coinciden con los del Coronary Artery Surgery Study (CASS) (1). La persistencia de estos factores constituyen un llamado de alerta para el personal encargado del cuidado de estos pacientes después de la cirugía. Es fácil dar una terapéutica determinada, aunque el seguimiento y la educación del paciente para cambiar su estilo de vida demanda un mayor esfuerzo, pero los dividendos son inmensos y justifican el esfuerzo (2-5). La influencia de cada uno de los factores de riesgo modificables en la evolución post-operatoria del paciente a largo plazo será discutida independientemente.

**Hábito de fumar.-** El hecho que el fumar cigarrillos es un factor de riesgo para ECA es indiscutible. El riesgo relativo de muerte por ECA en los fumadores de uno o más paquetes por día es mucho mayor que en los no fumadores (6). El evento coronario más claro, relacionado al hábito de fumar es la muerte súbita en el Framingham Study (7). En el CASS (1), la mortalidad a los 5 años fue 15.7% en aquellos que dejaron de fumar después de la angiografía, comparados al 20.5% en aquellos que continuaron fumando.

En nuestro grupo de pacientes, el número de fumadores se redujo pero no en forma significativa; su participación en la producción de la sintomatología analizada de manera independiente no mostró una influencia importante, esto puede deberse a la reducción del número de cigarrillos fumados con persistencia del hábito, sin descartar su efecto aditivo sobre otros factores en la progresión de la enfermedad aterosclerótica (2), así como el riesgo de nuevos eventos coronarios relacionados al impacto de la nicotina sobre el espasmo coronario, la función plaquetaria y las arritmias (10).

El beneficio de la suspensión del hábito de fumar en pacientes con ECA establecida puede ser debido a una reducción de la tasa de progresión de la aterosclerosis, en la circulación coronaria nativa o en los injertos colocados y a la eliminación de otros eventos producidos por la nicotina (10,11).

**Reducción de peso.-** A los ojos de muchos pacientes, el sobrepeso es el factor de riesgo más importante para ECA. Sin embargo, la evidencia que la obesidad es un factor de riesgo independiente es mínima; la obesidad contribuye a la hipertensión y la hiperlipidemia, actuando indirectamente en el incremento del riesgo de ECA.

En nuestro estudio, si bien el número de pacientes obesos se redujo, su disminución no fue muy importante. Su participación independiente en la aparición de la sintomatología no fue significativa. No se estudió la asociación de la obesidad con otros factores de riesgo en la producción de la sintomatología.

Sin embargo, la reducción no significativa del peso corporal, es el indicador visible más importante del poco

cambio en el estilo de vida de los pacientes.

**Hipertensión arterial.-** La presencia de hipertensión arterial en pacientes sometidos a cirugía de derivación aorto-coronaria con injerto autólogo incrementa la mortalidad operativa y disminuye la sobrevida a largo plazo (3). En el CASS la prevalencia de hipertensión (definida como una presión sistólica mayor que 160 mm.Hg. o presión diastólica mayor de 100 mm.Hg.) previa a la operación fue de 79.9%, la incidencia de hipertensión 5 años después de la cirugía permaneció sin cambio (1).

El control de la hipertensión arterial en nuestros pacientes fue inadecuado. Si bien su participación de manera independiente en la aparición de sintomatología no es significativa, no se descarta su efecto aditivo sobre el de otros factores de riesgo persistente en la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

**Lípidos.-** Estudios epidemiológicos llevados a cabo durante las pasadas 3 décadas han establecido que los niveles de colesterol sérico elevados están asociados con un incrementado riesgo de aterosclerosis (5,9). Muchos otros estudios han demostrado que el riesgo de ECA se incrementa con niveles elevados de colesterol LDL y con niveles disminuidos de colesterol HDL y conforme el ratio de HDL a LDL o HDL a colesterol total se incrementa (5). Los niveles elevados de colesterol pueden ser disminuidos por intervención dietética o por el uso de una variedad de drogas hipolipemiantes.

La relevancia de estos hallazgos en pacientes operados por ECA es clara. Campeau y Col. (2) estudiaron 82 pacientes en 3 años después de la cirugía y encontraron que el desarrollo de la aterosclerosis en injertos venosos y la progresión de la enfermedad en la circulación coronaria nativa fue relacionado con niveles elevados al momento de la cirugía y 10 años después. Estos datos concuerdan con nuestros hallazgos los cuales demuestran que el colesterol total incrementado es un poderoso factor de riesgo independiente y asociado en la progresión de la ECA nativa y en el desarrollo de la enfermedad en los injertos. También se observa la resistencia altamente significativa que muestra la arteria mamaria interna al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, hallazgo ya reportado ampliamente por otros investigadores (13,14). Esta resistencia se pone de relieve aún en el grupo de pacientes con niveles más elevados de colesterol total.

Si bien en nuestra serie la disminución de los niveles de HDL no muestra tener una influencia independiente significativa en la aparición de sintomatología, es innegable su poder como factor de riesgo al estar asociado, con otros factores tal como lo demuestran otros estudios previos. El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento hipolipemiente antes de la cirugía se redujo considerablemente en los pacientes post-operados a pesar de que el beneficio



de la disminución del colesterol mediante drogas en pacientes operados ha sido convincentemente documentado por Blankerhont y Col. (12). Ellos mediante una prueba randomizada compararon dos grupos de pacientes: Grupo placebo (tratamiento dietético) y Grupo con droga (tratamiento dietético + colesterol). El colesterol total disminuyó 43% en el grupo con droga y a 4% en el grupo placebo. El colesterol HDL se incrementó en 37% en el grupo con droga y 2% en el grupo placebo.

La arteriografía coronaria fue realizada 2 años después de iniciado el tratamiento y comparada con la angiografía realizada al inicio del estudio. El número de lesiones con estenosis incrementa en la circulación nativa y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica fue significativamente mayor ( $p = 0,03$ ) en el grupo placebo que en el grupo con droga.

## CONCLUSIONES

- 1) En nuestros operados los factores de riesgo modificables para ECA persisten sin cambios significativos 5 años después de la cirugía.
- 2) La persistencia de los factores de riesgo modificables para ECA están relacionados con la reaparición de sintomatología en los pacientes.
- 3) El colesterol total incrementado constituye un poderoso factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad aterosclerótica en la circulación coronaria nativa y en el desarrollo de la enfermedad en los injertos venosos.
- 4) La persistencia sin cambios significativos de los factores de riesgo modificables para la ECA reflejan una ineficaz intervención terapéutica por parte del personal médico encargado del seguimiento y la ausencia de un programa educativo dirigido a los pacientes con la finalidad de que tomen conciencia en el cambio de sus estilos de vida sobre su calidad de vida y sobrevida a largo plazo.

## SUGERENCIAS

Crear una división multidisciplinaria constituida por médicos cardiólogos, nutricionistas, técnicos en rehabilitación cardíaca y psicólogos que se encarguen del diseño y realización de programas educativos y asistenciales para pa-

cientes con enfermedad coronaria aterosclerótica, con la finalidad de controlar la incidencia de los factores de riesgo modificables para la enfermedad coronaria aterosclerótica.

### Correspondencia:

Dr. Julio Morón Castro  
Servicio de Cardiología  
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen  
Av. Grau 755 - Lima 13

## BIBLIOGRAFIA

- 1) **Coronary artery study (CASS):** A randomized trial of coronary artery by-pass surgery. *Circulation* 1983; 68: 951 - 960.
- 3) **Jones el, Hurst J, W, King SB III, et al:** Clinical factors influencing survival and adequacy of revascularization after coronary by-pass operation. *Int. Journ. Cardiology* 1982; 2: 109 - 123.
- 4) **Passamani ER:** Cholesterol reduction in coronary artery by-pass patients. *JAMA* 1987, 257: 3271 - 3272.
- 5) **Summary of the Second Report:** National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel one detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 1993; 269: 3015 - 3023.
- 6) **Egan BM, Basett DR, Block WD:** Comparative effects of overweight on cardiovascular risk in youngsters vs. older men. *American Journal of Cardiology* 1991; 67: 248 - 252.
- 7) **Stammen F, Piessens J, Vrolix M, Glazier JJ, De Geest H. and Willems JL:** Immediate and short term results of a 1988-1989 coronary angioplasty registry. *American Journal Cardiology.* 1991; 67: 253-258.
- 8) **Vlietstra MB, Kronmal RA, Oberman A, et. al:** Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* 1986; 255: 1023 - 1027.
- 9) **Kannel Wb, Thomas HE, Jr.** Sudden Coronary death: the Framingham Study. *Ann. NY Acad. Sci* 1982; 382: 3 - 21.
- 10) **Mulcahy R:** Influence of cigarettes smoking on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1983; 49: 410 - 415.
- 11) **Aberg A, Bergstrannd R, Johanssons, et. al:** Cessation of smoking after myocardial infarction-effects on mortality after 10 years. *Br. Heart J.* 1983; 49: 416 - 422.
- 12) **Blankerhorn DH, Nesim SA, Johnson RL, et. al:** Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary by-pass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233 - 3240.