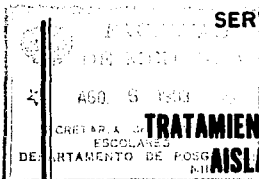


11227
25
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA EN EL PACIENTE ANCIANO ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE KETANSERINA Y CLORTALIDONA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. DAVID ENRIQUE HERNANDEZ GAETA



México, D. F. Febrero de 1993

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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

PRESENTACION	I
AGRADECIMIENTOS	II
DEDICATORIA	III
INDICE	IV
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	2
Definición	2
Epidemiología	3
Fisiología de la Hipertensión Arterial	9
Etiopatogenia y Fisopatología	11
Serotonina e Hipertensión Arterial	15
Valoración del tratamiento de la ISH	18
Tratamiento	23
PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA	30
Planteamiento	30
Justificación	31
OBJETIVOS	33
HIPOTESIS	34
MATERIAL Y METODOS	35
Tipo de estudio	35

Población estudiada	35
Metodología	36
Análisis estadístico	38
RESULTADOS	39
DISCUSION	41
Conclusiones	41
Discusiones	42
ANEXOS	44
BIBLIOGRAFIA	47

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

Recientemente la presencia de Hipertensión Sistólica Aislada (ISH) en el paciente anciano ha sido motivo de diversas investigaciones. El interés por esta enfermedad se basa en el antecedente de ser causa importante de complicaciones tanto cardiológicas como neurológicas, las cuales pueden a su vez ser causa de secuelas en un grupo de pacientes que por sus características en general, son más vulnerables al medio en el que se desarrollan. Hasta hace algunos años existía el concepto de que las personas ancianas con cifras tensionales elevadas con o sin sintomatología nunca eran candidatas a tratamiento farmacológico de la hipertensión. Tarde o temprano aparecieron una serie de complicaciones que hicieron necesaria la aplicación de medidas terapéuticas tales que disminuyeran dichas complicaciones. Existen múltiples tratamientos de los cuales se continúa investigando acerca de sus beneficios, eficacia y seguridad tomando en cuenta el tipo de población afectada. Considerando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y de desarrollo de la enfermedad se ha establecido que es necesario el implantar esquemas terapéuticos que permitan llevar una evolución satisfactoria de la enfermedad y por lo tanto logren disminuir sus complicaciones.

M A R C O T E O R I C O

D E F I N I C I O N

Al considerar la Hipertensión Sistólica Aislada (ISH) en el paciente anciano es necesario establecer definiciones prácticas. En estudios biológicos una definición de anciano basada en la edad cronológica puede ser que no se correlacione con las características fisiológicas de cada individuo; para efecto de estudios epidemiológicos longitudinales se ha establecido que a partir de los 60 años el definir al sujeto como anciano asegura un seguimiento de dichos estudios de por los menos 10 años (1).

Por otra parte, la definición de ISH ha variado de estudios a estudios. En forma general los investigadores la han considerado como aquella en la cual la presión sistólica (PS) es igual o mayor a 160 mmHg y la presión diastólica (PD) es igual o menor a 90 o 95 mmHg; para el desarrollo de este protocolo de investigación hemos tomado la primer diastólica señalada considerando que una mayor proporción de los investigadores han tomado dichas cifras para efectos de investigación (2).

E P I D E M I O L O G I A

La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) es en general uno de los padecimientos más importantes en la época actual al considerar el impacto de su frecuencia, la presencia de sus manifestaciones clínicas y la aparición de las complicaciones; en el paciente anciano es aún más relevante el tomar en cuenta dichos aspectos (3).

El descenso observado en las tasas de natalidad durante los últimos 20 años aunado al desarrollo actual de la sociedad, proyectan hacia el año 2000 la presencia de un 18 a 20% de población mayor de 65 años a nivel mundial. Esto es importante al considerar entonces que el tratamiento de la HAS será determinante en ese grupo de individuos a fin de poder proporcionarles una mejor calidad de vida (4).

La HAS representa en el anciano un problema de salud serio y trascendente. De 1976 a 1980 según datos de las encuestas realizadas por la National Health and Nutrition Examination Survey (NHNANES), al rededor del 64% de las personas con edades entre los 65 y los 74 años cursan con elevación de las cifras tensionales ya sea sistólica, diastólica o ambas, lo que refleja

la importancia del padecimiento en general; a su vez esta frecuencia refleja proporcionalmente la prevalencia de la población con peligro de cursar con sus complicaciones y secuelas (3).

En México se desconoce a ciencia cierta la magnitud del problema que es la HAS. Los datos obtenidos hasta ahora infieren que entre 1970 y 1981 el desarrollo de procesos morbosos cardíacos y cerebrovasculares han derivado en su mayor parte como consecuencia de la HAS. En la actualidad dichas complicaciones ocupan las primeras causas de muerte en el país al considerar el grupo de edad (7).

En nuestro medio el Evento Vascular Cerebral como complicación de la HAS ha sido la tercer causa de muerte en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de PEMEX durante 1992. Igualmente la presencia de otras complicaciones derivadas de la HAS han ocupado un lugar importante en la morbi-mortalidad de dicho servicio.

Con lo anterior y con la aparición de nuevos antihipertensivos se ha estimulado en general un incremento del 40% de tratamientos antihipertensivos en el anciano (5).

Específicamente en cuanto a ISH catalogada durante mucho tiempo como normal en la población anciana, se ha despertado en los investigadores el interés de establecer en una forma más acorde diversos aspectos al respecto de sus características en general.

En 1991 se publicaron los resultados finales de las investigaciones llevadas a cabo en el programa Systolic Hypertension in Elderly Patients (SHEP) desarrollado en diversas comunidades de Estados Unidos e iniciado en 1984, el cual reveló datos importantes tanto de tipo epidemiológico como de tratamiento y complicaciones relacionadas con la ISH (2).

Otro estudio multicéntrico que ha aportado igualmente datos de relevancia en cuanto a la ISH lo ha sido el Syst-Eur, un estudio realizado en comunidades europeas el cual en 1992 ha reportado parcialmente sus resultados lo que a incrementado el conocimiento de aspectos y alternativas de tratamiento (6).

A partir de esos estudios han surgido múltiples investigaciones de relevancia con las cuales se han establecido en forma objetiva datos sobre epidemiología, fisiopatología, tratamiento y complicaciones de la ISH.

La prevalencia de tanto la hipertensión sistólica como diastólica en los ancianos ha sido sobreestimada en muchos estudios epidemiológicos. Dicha sobreestimación ha dependido del número de mediciones de tensión arterial (TA) realizadas a cada paciente así como de los niveles de PS o PD empleados para definir a la enfermedad. La prevalencia disminuye cuando existe un aumento en el número de mediciones de la TA. A pesar de ello algunos estudios como el Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) y el estudio SHEP antes señalado han mostrado una prevalencia de poco menos del 50% de ISH en personas mayores de 65 años (5).

Así mismo se ha establecido que conforme aumenta la edad la prevalencia de la enfermedad aumenta simultáneamente. El estudio SHEP evidenció este dato al encontrar un incremento de la prevalencia a los 70 años en un 10% y a los 80 años de un 20% (5). El Syst-Eur mostró en su estudio un aumento de la presión sistólica con una prevalencia del 5.0% a los 60 años, del 12.6% a los 70 años y del 23.6 a los 80 años lo que corroborará un aumento de la presión sistólica directamente proporcional con el aumento de la edad (6). Otra evidencia al respecto de la ISH en el anciano fueron los estudios del NANNES que comprobó desde 1962 que en contraste con la hipertensión clásica, la ISH prácticamente no existía en menores de 45 años.

En la mayor parte de los grupos observados en ese estudio existía un predominio de frecuencia de los negros sobre los blancos y de las mujeres sobre los hombres. Otros estudios de grandes proporciones como el mismo Framingham y el Hypertension Detection and Follow-Up Program reportaron datos semejantes (8).

Estudios recientes sobre sus características demográficas e incidencia han mostrado resultados similares a los reportados hace 30 años. La comunidad europea en el European Working Party on High Blood Pressure in The Elderly Trial encontraron una mayor incidencia en el sexo femenino en una proporción de 2:1 y un predominio de frecuencia de la raza negra sobre la blanca (1).

En general existen diversos riesgos asociados al desarrollo de ISH, ya el estudio Framingham estableció que en las personas mayores de 65 años el incremento de la presión sistólica era un riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria; esto ha sido corroborado por otros autores aún cuando las mediciones de la presión sistólica se han hecho en personas de menor edad. El desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo cardiovascular, igualmente el estudio Framingham reveló que dicha hipertrofia era más prevalente en el anciano y que tenía una correlación estrecha con la presencia de ISH (5).

Otro riesgo asociado a la presencia de la ISH lo es el desarrollo de demencia llamada de origen vascular. Es la segunda causa de demencia en el anciano después de la enfermedad de Alzheimer según el Syst-Eur con una frecuencia del 5% en personas de alrededor de los 65 años y una frecuencia del 15 al 20% en personas con ISH con edad por arriba de los 80 años (9).

Finalmente en cuanto a los riesgos derivados de la ISH son de gran trascendencia el desarrollo de Enfermedad Coronaria y Eventos Vasculares Cerebrales. Al respecto el estudio del programa SHEP encontró en el 1.4% de sus pacientes el antecedente de Enfermedad Vascular Cerebral y en el 5% el antecedente de Infarto Agudo del Miocardio (2).

FISIOLOGIA DE LA HIPERTENSION

SISTOLICA AISLADA

Para poder entender mejor los aspectos del tratamiento en la ISH es conveniente hacer una breve revisión de los determinantes de la presión arterial.

La curva de presión arterial de todos los individuos depende básicamente de dos componentes, la presión arterial media (PAM) y la presión del pulso o presión diferencial (PP). A su vez estos componentes son dependientes de factores los cuales se señalan a continuación:

- Presión Arterial Media (PAM)
 - 1.- Gasto cardíaco.
 - 2.- Resistencias periféricas.

- Presión de pulso (PP)
 - 1.- Adaptabilidad arterial.
 - 2.- Volumen sistólico.
 - 3.- Índice de expulsión ventricular izquierda.

La PAM es la presión media que existe en el sistema arterial durante un ciclo cardiaco. Corresponde a la ecuación $PAM = 1/3 (2 \times PD + PS)$. Cuando se toma en cuenta el principio básico de la cantidad de flujo, la presión y la resistencia que puede haber para el paso de ese flujo, queda entonces la ecuación $PAM = GC \times RVP$ donde GC es el gasto cardiaco y RPT son las resistencias periféricas totales. Concluyendo, las ~~determinantes~~ más importantes de la PAM son el gasto cardiaco y las resistencias periféricas totales. Por ejemplo la distensibilidad aórtica no tendrá acción sobre la PAM siempre que el GC y las RPT se conserven constantes. Por otra parte un aumento del GC o las RPT determinarán un aumento de la PAM y por lo tanto de ambas presiones (8). La presión del pulso o presión diferencial (PP) establecida por la diferencia entre las presiones diastólica y sistólica está determinada principalmente por la adaptabilidad arterial (CA) y el volumen sistólico (VS). Si disminuye la CA y/o aumenta el volumen sistólico las curvas de PP aumentan (8). Puede concluirse entonces que un aumento de la PAM o el PP tendrá como consecuencia un aumento de la presión sistólica. Al contrario de la Hipertensión Clásica, las RPT que generalmente están elevadas, determinan un incremento de la PAM, si la distensibilidad arterial es constante la presión sistólica se eleva en proporción a la presión diastólica. Los factores determinantes que producen aumento de la PP dan por resultado un aumento desproporcional de la presión sistólica unicamente (8).

ETIOPATOGENIA Y

FIOPATOLOGIA

sin duda en la genesis de la ISH en el paciente anciano uno de los factores más importantes es el desarrollo de aterosclerosis. Los cambios en la estructura vascular juegan un rol preponderante en la patogenesis al disminuir por una parte la elasticidad del tejido conectivo y favorecer la presencia de aterosclerosis con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas y disminución de la adaptabilidad arterial. Una disminución en la compliancia arterial resulta igualmente en un aumento desproporcionado de la presión sistólica (5).

Existen también cambios a nivel celular que participan en el desarrollo de ISH. A nivel de receptores se han reportado estudios en donde se correlaciona la edad y la disponibilidad de dichos receptores. Varios de los estudios han resultado controversiales, sin embargo se ha establecido en forma general que mientras los receptores alfa adrenérgicos no se modifican con la edad, los receptores beta sí disminuyen. Esta condición se relaciona también con el efecto sobre la relajación del músculo liso (8).

Parte de los datos fisiopatológicos de la ISH se han referido ya en relación a los cambios estructurales a nivel vascular tanto en su estructura como en su función. Los cambios hemodinámicos, renales y metabólicos tienen también importancia.

En el caso del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona es bien conocida su participación en la HAS. En el anciano que se supone que normalmente cursa con niveles bajos de renina, se ha detectado por una parte efectividad del tratamiento con inhibidores de la ECA, por otra parte se ha señalado que al rededor del 20% de los ancianos tiene niveles de renina normales o incluso ligeramente altos. Todo ello mantiene en controversia la participación de dicho sistema. Sencillamente el rol del riñon en la hipertensión del anciano no está bien definida (5).

En cuanto a los cambios hemodinámicos se ha definido ya que existe una disminución en la compliance arterial, además existe una disminución del llenado ventricular en diástole y un aumento de la masa ventricular izquierda. Desafortunadamente los reportes acerca de los cambios hemodinámicos en los pacientes ancianos han sido generalmente incompletos (5). Recientemente se ha descrito en torno a la fisiopatología de la ISH cambios

hemodinámicos a partir de la ecocardiografía Doppler; a través de este método se ha corroborado que existe un incremento de la presión del pulso y de la presión sistólica que se correlacionan con la edad. Al mismo tiempo se ha definido el perfil hemodinámico de la ISH por una disminución del gasto cardiaco, un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y una disminución de la compliance arterial, sin cambios importantes de la frecuencia cardiaca (10).

Otras alteraciones de tipo fisiopatológico se relacionan con los distintos electrolitos y resto de sustancias químicas séricas que normalmente ya se han relacionado con la HAS. Por ejemplo en cuanto al sodio está descrito que igualmente que en la HAS un aumento del mismo en sangre favorece la presencia de ISH, lo que se ha corroborado al estimular la excreción renal de sodio con la consiguiente disminución de ISH (11).

En el caso del ácido úrico se ha descrito un aumento en sus niveles asociado a ISH pero en este caso incrementandose aún más al utilizar diuréticos del tipo de las tiazidas (12).

El ion calcio también participa en la contracción del músculo liso incrementando las resistencias vasculares periféricas. En el paciente anciano dicho ion tiene aparente

importancia al considerar una disminución de las resistencias vasculares cuando se ha manejado la hipertensión con calcioantagonistas (5).

SEROTONINA E HIPERTENSION

ARTERIAL

Se ha comentado ya que existen distintas sustancias que participan en el control de la presión arterial. Los efectos de la serotonina están bien reconocidos sin embargo su importancia se consideró hasta que se descubrieron antagonistas de dicha sustancia. De hecho esta es la base del presente protocolo de investigación.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5HT) es una sustancia vasoactiva que se encuentra principalmente en el cerebro, tejido enterocromatofín y plaquetas. Se produce principalmente por las células que captan y descarboxilan el precursor amínico (células APUD) del tubo digestivo, de donde se libera a la sangre. Ya desde 1954 sus efectos fueron descritos por Page (13).

Dentro de sus acciones fisiológicas la serotonina tiene diversos efectos cardiovasculares. Contrae y dilata los vasos sanguíneos dependiendo de la zona vascular y el estado de la íntima de su pared. Estos efectos están bien definidos de acuerdo

al tipo de receptores que se han descrito para la serotonina:

RECEPTOR S1:

Vasodilatación.

Inhibición de la liberación de noradrenalina

Inhibición de la actividad del músculo liso dependiente del endotelio.

Vasoconstricción en algunos lechos arteriales.

RECEPTOR S2:

Vasoconstricción.

Facilitación de la agregación plaquetaria.

Aumento de otros vasoconstrictores.

El receptor S1 media la actividad vasodilatadora de la serotonina, mientras que el S2 interviene en el efecto vasoconstrictor. Por una parte contrae las grandes arterias y los vasos precapilares y por otra dilata las arteriolas y las grandes venas. Las acciones vasoconstrictoras están mediadas por los receptores S2 a nivel del endotelio, estos efectos disminuyen por la acción del antagonista ketanserina. Además por acción sobre los mismo receptores S2 aumenta las acciones de otros mediadores vasoconstrictores como angiotensina II, prostaglandinas y noradrenalina (13).

La edad, la aterosclerosis y la hipertensión per se son factores que aumentan la vasoconstricción causada por la serotonina. Al respecto, estudios en animales comprobaron que la hipoxia y el frío también causaban vasoconstricción a partir de serotonina (13).

En cuanto a la hipertensión arterial se ha demostrado que la serotonina puede causar o perpetuar el aumento de las cifras tensionales en personas de edad avanzada. El efecto presor de la serotonina se basa en el hecho de encontrarse con vasos aterosclerosados con lesiones de la íntima vascular derivadas de la pérdida de la elasticidad, de la formación de trombos y de turbulencias en la luz del vaso. Al lesionarse la íntima, la pared del vaso pierde su barrera protectora y con ello sus receptores S1 también se pierden por lo que su efecto vasodilatador se anula prácticamente. Por lo tanto los receptores S2 quedan casi intactos y como resultado su efecto vasoconstrictor es mayor. Esto se ha explicado por la reducción de la taquifilaxia observada con serotonina en la vasculatura de animales hipertensos (13).

VALORACION DEL TRATAMIENTO

DE LA HIPERTENSION

SISTOLICA AISLADA

Importante es el definir acerca del tratamiento de la HAS en el paciente anciano, lo mismo para el tratamiento de la ISH.

Parte de la resistencia para el tratamiento de los hipertensos ancianos se basaba en la supuesta sensibilidad aumentada de estos pacientes a los diferentes antihipertensivos. Mucha de la importancia del tratamiento proviene de consideraciones fisiológicas y casos anecdóticos de graves reacciones adversas experimentadas por ancianos después de iniciar un tratamiento antihipertensivo (13).

Hay que recordar que con el envejecimiento existe una disminución progresiva del flujo sanguíneo, del filtrado glomerular y de la función tubular renal lo que resulta en una disminución del aclaramiento renal para muchos de los antihipertensivos.

Así mismo existe una disminución del flujo sanguíneo hepático y del metabolismo lo que aumentan las posibilidades de efectos secundarios a los medicamentos. La resistencia periférica alta y el volumen plasmático bajo en los ancianos pueden hacerlos más susceptibles para los efectos del bloqueo neurógeno y de los diuréticos. Sin considerar el efecto de los medicamentos, igualmente se ha establecido que en el paciente anciano existen caídas de presión "normales" de hasta 20 mmHg cuando se coloca de pie, lo que le da una disminución de la perfusión sanguínea cerebral y coronaria en determinadas ocasiones (13). Todo esto hablaría en contra del tratamiento de la ISH en el anciano, sin embargo la presencia de las complicaciones derivadas de la enfermedad han hecho necesaria la instalación de tratamiento el cual a dosis simples, bajas y progresivas ha resultado benéfico. Dada la falta de datos concluyentes, las recomendaciones acerca del tratamiento de la ISH en pacientes ancianos ha formado un amplio espectro, que va desde la ausencia de terapéutica hasta la combinación de distintos antihipertensivos (13). Dada la variabilidad de las mediciones de la presión arterial entre una y otra entrevista, los pacientes con sospecha de ISH deben someterse a mediciones en posiciones diferentes y en días diferentes. Además es necesario excluir causas secundarias y potencialmente curables de ISH entre las cuales se señalan:

PRESION SISTOLICA ELEVADA:

Insuficiencia aórtica.

Fístula y conductos A-V.

Tirotoxicosis.

Enfermedad ósea de Paget.

Beriberi

Anemia grave.

PRESION SISTOLICA Y DIASTOLICA ELEVADAS:

Enfermedad renal crónica.

Estenosis de la arteria renal.

Coartación aórtica.

Feocromocitoma.

Síndrome de Conn.

Síndrome de Cushing.

Embarazo.

Anticonceptivos orales.

Transtornos neurológicos.

Fármacos concomitantes.

Finalmente habra de considerarse la presencia de pseudohipertensión la cual se presenta asociada a mediciones de tensión arerial erróneas (13).

Una vez establecido el diagnóstico de ISH debe iniciarse la terapéutica con restricción hidro-salina y la disminución de peso, sin embargo al igual que en el paciente adulto, el anciano tiene la misma problemática para poder llevar a cabo medidas tan sencillas. El objetivo en general del tratamiento de la ISH debe considerarse contra el peligro de efectos secundarios indeseables susceptibles de alterar el estilo de vida del individuo (13).

Evidentemente las ventajas del tratamiento de la ISH están relacionadas con la disminución de la morbi-mortalidad derivada sobre todo de complicaciones cardiovasculares y neurológicas (5). Al respecto, los resultados del programa SHEP sobre la disminución de complicaciones fatales y no fatales tanto cardiológicas como neurológicas son alentadores. En ese estudio se encontró una disminución del riesgo de enfermedad vascular cerebral de hasta el 36% en aquellos pacientes tratados lo mismo que una disminución del riesgo de coronariopatías e infarto cardiaco en un 27% al emplear tratamiento farmacológico. Sin duda son los resultados de este estudio los que más han reflejado la importancia del tratamiento de la ISH (2).

Otros estudios al respecto han señalado que cuando existe hipertrofia ventricular derivada de la ISH esta puede disminuir al establecer el tratamiento específico tomando en cuenta que la hipertrofia puede ser multifactorial y que por si sola es factor de riesgo para cardiopatía isquémica, amén de la edad y la misma hipertensión (14).

Finalmente en cuanto a las ventajas del tratamiento antihipertensivo se ha señalado por otros autores que dependiendo del antihipertensivo es posible incluso disminuir la frecuencia cardíaca y mejorar la tolerancia al ejercicio lo que finalmente redundará en una mejor calidad de vida del paciente anciano (15).

T R A T A M I E N T O

Las medidas no farmacológicas de la ISH pueden incluir disminución de peso, disminución en la ingesta de sal, de alcohol, la realización moderada de ejercicios aeróbicos y la terapia de relajación. Estas medidas están recomendadas en aquellos pacientes con cifras tensionales en límites normales superiores o anormales inferiores. Desafortunadamente estas medidas en el paciente anciano no han sido satisfactorias como parte única del tratamiento (5).

Recordando los aspectos de fisiopatología señalados con anterioridad, el objetivo del tratamiento farmacológico está encaminados básicamente a disminuir las resistencias periféricas, disminuir los niveles de renina y mejorar el gasto cardiaco, habiendo de considerar que en los pacientes ancianos existe una disminución de los receptores beta-adrenérgicos y que por lo tanto los beta-bloqueadores tendrían normalmente poca utilidad (5).

DIURETICOS.- Los diuréticos tiazídicos son con mucho los que aparentemente han mostrado mejores resultados en el tratamiento de la ISH o al menos con los que más estudios de investigación se han realizado por lo menos durante las últimas 3 décadas. Al respecto existen datos de estudios en los que se ha evaluado tanto morbilidad como mortalidad en los cuales cuando se han administrado solos o asociados a otros antihipertensivos y los resultados han sido alentadores (2, 5, 6, 8, 15, 16, 17).

No se ha descrito con precisión cual es su mecanismo de acción en la ISH pero se ha observado que después de haberse utilizado por tiempo prolongado han logrado disminuir las resistencias vasculares periféricas (16). Al respecto de las dosis igualmente no se han establecido dosis específicas pero estas han sido muy por debajo de las empleadas comunmente en el tratamiento de la HAS. Hasta ahora dosis entre 25 y 50 mg una a dos veces al día han sido las más comunmente empleadas con presencia relativa de efectos secundarios (17).

Las reacciones adversas por el uso de diuréticos tiazídicos se han asociado a efectos sobre el metabolismo, sobre la regulación de electrolitos, los niveles de creatinina y ácido úrico y las cifras de lípidos sanguíneos (16). Al respecto existen reportes en donde se han asociado la elevación de

ácido úrico y de creatinina como factores de riesgo cardiovascular dependiendo de la función renal cuando se han administrado diuréticos tiazídicos en los pacientes ancianos (12). La hipokalemia en los pacientes ancianos es el efecto secundario más importante. Derivado de ello se han asociado como efectos secundarios el desarrollo de trastornos del ritmo. Finalmente se ha señalado un incremento en los niveles de lípidos lo que respaldaría poco su utilidad en estos pacientes dado el desarrollo de aterosclerosis.

Finalmente en cuanto a los diuréticos se ha señalado en algunos estudios que dado que el paciente anciano cursa con disminución del volumen plasmático, el utilizar estos fármacos puede favorecer hipovolemia, disminución de la perfusión de ciertos órganos vitales y secundariamente elevación de creatinina. Sin embargo, el emplear dosis bajas de estos disminuye relativamente dichos efectos secundarios (16).

BLOQUEADORES BETA-ADRENERGICOS.- En forma general los beta-bloqueadores han sido empleados durante las dos últimas décadas en el tratamiento de la HAS. Su mecanismo de acción en general esta relacionado con una disminución relativa del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas. Otros efectos de importancia se han considerado el aumento del factor natriurético auricular después de terapia prolongada con beta-bloqueadores (19).

Su utilidad en el anciano ha sido controvertido debido a que se ha postulado en cuanto a la supuesta disminución del número de receptores beta-adrenérgicos que existen en el paciente anciano. En el caso de ISH existen incluso estudios con muestras amplias en donde el uso de beta-bloqueadores del tipo del atenolol han dado resultados satisfactorios en su tratamiento. En un estudio con dicho beta-bloqueador se ha reportado una disminución de las cifras sistólicas de hasta el 81% (20). Además se han asociado a diuréticos tiazídicos con resultados alentadores. Por otra parte está bien descrito que en los pacientes ancianos son causa de un deterioro cognocitivo importante además de ser causa de depresión cuando han recibido dosis relativamente altas sobretodo de propranolol. De hecho su indicación se justifica solo en el anciano hipertenso cuando este cursa con cardiopatía isquémica. En cuanto a los efectos secundarios en el paciente anciano se describen de mayor importancia los derivados de la disminución la frecuencia cardíaca con alteraciones de la perfusión cerebral y el bloqueo cardíaco (16).

BLOQUEADORES ALFA-ADRENERGICOS.- Dentro de este grupo de antihipertensivos se incluye básicamente al prazosin y drogas selectivas relacionadas con el bloqueo post-sináptico de

receptores alfa-adrenérgicos. Su mecanismo de acción está dirigido a disminuir las resistencias vasculares periféricas con vasodilatación arterial y venosa aunque con poca taquicardia refleja. Su indicación en la hipertensión sistólica aislada no se ha recomendado mucho dado que su efecto secundario principal es la hipotensión ortostática sobretodo posterior a la primer dosis y de la cual se ha señalado ya que en el caso del paciente anciano puede ser importante (16).

CALCIO ANTAGONISTAS.- Este grupo de antihipertensivos cuyo efecto es la relajación del músculo liso arteriolar por bloqueo de la entrada de calcio a la célula, da como resultado una disminución de las resistencias arteriales sin afección importante de las resistencias venosas. Las distintas clases de calcio-antagonistas están encabezadas por los derivados de la dehidropiridina como la nifedipina, la nitrendipina, la nicardipina o la felodipina. En cuanto al tratamiento de la ISH con calcio-antagonistas son pocos los estudios importantes, generalmente se han combinado con inhibidores de la ECA o diuréticos tiazídicos a dosis bajas. Los resultados de estas combinaciones han sido en general buenos. Algunos como el verapamil asociado a atenolol han logrado incluso disminuir el índice de masa ventricular izquierda cuando la ISH se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda (21). Entre los efectos secundarios de los antagonistas del calcio se han

reportado básicamente la cefalea, edema de tobillos y específicamente en el caso de verapamil constipación intestinal. Sin embargo parece tener mejores efectos en los pacientes ancianos comparado con los adultos jóvenes, encontrándose además una disminución importante de los efectos secundarios comparado también con la población más joven. Por otra parte se ha encontrado que ofrecen una mejor calidad de vida y que se pueden administrar aún en presencia de enfermedades concomitantes (16).

ANTAGONISTAS DE LA SEROTONINA.- Hasta ahora ha sido la ketanserina el prototipo de los antagonistas de la serotonina. Dicho antihipertensivo tiene un efecto sobre receptores S₂ de la serotonina y en menor proporción sobre receptores alfa-adrenérgicos. Su mecanismo de acción está dirigido a una disminución de las resistencias periféricas por bloqueo de receptores S₂ los cuales normalmente al estimularse serían causa de vasoconstricción sobretodo de los grandes vasos. Al parecer algunos estudios han indicado que existe una mejor respuesta conforme es mayor la edad al administrarse por vía intravenosa. Como vasodilatador aumenta el riego sanguíneo regional del riñón, tracto gastrointestinal, corazón, cerebro, huesos y piel. En general se conduce como un vasodilatador periférico con poca o nula acción sobre el corazón. En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas se ha resaltado su metabolismo hepático y eliminación renal.

Existe una experiencia clínica amplia reportada cuando se ha administrado en pacientes jóvenes y adultos. En el paciente anciano son pocos los estudios clínicos que se han hechos sobre su efectividad tanto en la hipertensión arterial sistémica como en la ISH; además los resultados obtenidos sobre estudios controlados y con placebo son pocos. Hasta ahora los autores han coincidido que en el caso de los pacientes ancianos se requieren de más estudios para poder establecer su eficacia en el tratamiento de la ISH. Al respecto de las dosis empleadas 20 a 40 mg al día han sido útiles en los escasos estudios reportados. En cuanto a los efectos secundarios igualmente no existe mucha descripción al respecto de estos, sin embargo se han asociado más comunmente a trastornos cardiológicos (13, 16).

En cuanto a estudios comparativos con otros antihipertensivos es poca la literatura referida. Para los fines del presente protocolo de investigación cabría resaltar que ya en 1985 se reportaron resultados de estudios sobre tratamiento de la HAS comparando ketanserina y diuréticos tiazídicos con una respuesta en términos generales buena para ambos medicamentos. Más recientemente en 1989 se han reportado comparaciones entre ambos igualmente en hipertensos sistémicos con resultados semejantes (13, 22).

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION

DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al establecer la elaboración de este protocolo ha sido necesario plantear algunas preguntas que justifiquen su desarrollo:

Cual es la utilidad y que beneficios se obtienen al establecer el tratamiento de la ISH.

Que antihipertensivos pueden ser eficaces en el tratamiento de la ISH, cuales son las dosis posibles de empleo y que reacciones secundarias pueden aparecer.

Que beneficios a largo plazo podemos obtener del tratamiento de la IHS.

Que tanto puede repercutir el tratamiento sobre la calidad de vida de los enfermos.

J U S T I F I C A C I O N

Las preguntas anteriores justifican el desarrollo del presente protocolo basados en lo señalado a través del marco teórico.

En la actualidad se justifica el tratamiento de la ISH ya que disminuye importantemente el riesgo de morbi-mortalidad. Se han establecido diversos esquemas terapéuticos con los cuales la disminución de la presión sistólica ha sido favorable sin embargo no ha sido posible establecer un criterio de tratamiento en forma específica debido a factores múltiples como lo han sido los criterios de definición, las distintas dosis y combinaciones de antihipertensivos empleados y la presencia de efectos secundarios. Partiendo de ello, en la presente investigación hemos decidido el empleo de diuréticos tiazídicos a dosis bajas tomando en cuenta que hasta el momento se han reportado dentro de la literatura varios estudios en donde prácticamente se han obtenido buenos resultados con dosis de 25 a 50 mg al día. Por otro lado hemos decidido el empleo de la ketanserina dado que como se ha señalado previamente no son muchos los estudios que se han hecho incluso en la hipertensión arterial sistémica y de acuerdo a las consideraciones fisiopatológicas que sobre la ISH

se han establecido, resulta ser una opción poco estudiada en relación a este padecimiento. En cuanto a los beneficios a largo plazo podemos señalar que es posible prevenir complicaciones tanto cardiológicas como cerebro-vasculares lo cual a la vez puede permitir en el paciente anciano un mejor desarrollo en la vida común. Finalmente el desarrollar este protocolo nos puede permitir establecer dosis bajas de ambos antihipertensivos lo cual puede ser igualmente benéfico tomando en cuenta el tiempo tan prolongado durante el cual deberán administrarse.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Establecer la eficacia de dos antihipertensivos (Ketanserina y Clortalidona) a dosis bajas en el tratamiento de la Hipertensión Sistólica Aislada del paciente anciano.

SECUNDARIOS

Evaluar la presencia de los efectos secundarios y complicaciones más comunes derivados del uso de estos dos antihipertensivos.

Evaluar durante el tratamiento la presencia o aparición de complicaciones propias de la ISH.

H I P O T E S I S

H I P O T E S I S D E N U L I D A D

Ho: El tratamiento de la Hipertensión sistólica Aislada en el paciente anciano con Ketanserina o Clortalidona a dosis bajas son eficaces para un control adecuado de la presión sistólica, sin que repercutan sobre la presión diastólica.

H I P O T E S I S A L T E R N A

Hi: El uso de los antihipertensivos señalados no disminuye la presión sistólica a límites que atenuen el riesgo de complicaciones derivadas de la Hipertensión Sistólica Aislada.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

T I P O D E E S T U D I O

El presente protocolo de investigación es un estudio clínico, experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo.

P O B L A C I O N E S T U D I A D A

Se estudiaron a pacientes derecho-habientes al servicio médico del Hospital Central Norte de PEMEX, captados durante su hospitalización o a través de la consulta externa de Medicina General, Medicina Interna, Medicina de Urgencias o Geriatria. Con un seguimiento como pacientes externos a través de la Clínica de Hipertensión del Servicio de Medicina Interna.

CRITERIOS DE INCLUSION: 1) Pacientes de ambos sexos. 2) Edad igual o mayor a 65 años. 3) Diagnóstico clínico de ISH establecido por una presión sistólica igual o mayor a 160 mmHg y una presión diastólica igual o menor a 90 mmHg.

CRITERIOS DE EXCLUSION: 1) Pacientes con enfermedad renal o hepática crónicas o graves. 2) Presencia de enfermedad cardiovascular severa. 3) Tratamiento con otro tipo de antihipertensivos o fármacos cardiovasculares con efecto sobre la presión arterial. 4) Pacientes con intolerancia o hipersensibilidad demostradas a cualquiera de los antihipertensivos en estudio. 5) Presencia de enfermedades que cursaran con elevación de las cifras tensionales sistólicas como Insuficiencia Aórtica, Tirotoxicosis, Anemia Grave, Enfermedad ósea de Paget o Fístulas A-V.

CRITERIOS DE ELIMINACION: 1) Pacientes en quienes se demostró suspensión o incumplimiento del tratamiento. 2) Presencia de complicaciones derivadas de la ISH durante el tratamiento.

M E T O D O L O G I A

Se definió la ISH después de medir la presión arterial en el brazo derecho con el paciente en posición sedente, utilizando un esfigmomanómetro con columna de mercurio y determinando las cifras de presión arterial de acuerdo con la aparición y desaparición de los ruidos de Korotkoff.

Se informó a los pacientes sobre el tipo de protocolo y se obtuvo su autorización por escrito, formándose dos grupos al azar mediante una tabla de números aleatorios. En el caso de algunos pacientes los cuales ya eran conocidos como hipertensos, se hizo un periodo de lavado de una semana con seguimiento cada tercer día de la TA hasta la fecha de inicio del tratamiento.

El grupo I recibió tratamiento con Ketanserina (Sufrexal) 20 mg. al día por vía oral por las mañanas.

El grupo II recibió tratamiento con Clortalidona (Higroton 50) 25 mg. al día por vía oral por las mañanas.

Todos los pacientes fueron evaluados al inicio en forma semanal durante el primer mes y posteriormente en forma mensual.

En cada grupo se determinaron al principio del estudio: Biometría Hemática, Química Sanguínea, Pruebas de Función Hepática, Pruebas de Función Renal, Electrolitos Séricos, Perfil Tiroideo, Acido Úrico, Perfil de Lípidos, Electrocardiograma y Radiografía de Tórax. En forma mensual se determinaron Química Sanguínea, Electrolitos Séricos, Acido Úrico y Electrocardiograma. Al final del periodo de seguimiento se determinó nuevo Perfil de Lípidos.

ANALISIS ESTADISTICO

se analizaron la diferencia de la presión sistólica y la presión diastólica antes y después del tratamiento mediante la Prueba t de Student para muestras pareadas en cada grupo. La misma prueba se empleo pero para muestras independientes para analizar las diferencias de presión sistólica antes y después del tratamiento al comparar ambos grupos. Se obtuvo la desviación standar para la diferencia de presión sistólica antes y después en cada grupo. Asi mismos se determinaron los intervalos de confianza igualmente en cada grupo. Todos las pruebas estadísticas se realizaron a través del programa de computación EPISTAT.

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio clínico, experimental, longitudinal, prospectivo durante un periodo de seguimiento de 6 meses. Se incluyeron en total 27 pacientes.

El grupo I incluyó 15 pacientes de los cuales eran 9 masculinos y 6 femeninos. La edad promedio del grupo fué de 69.9 años (65 - 82 años). Antes del tratamiento tenían una PS media de 174.3 mmHg y una PD media de 86.2 mmHg. Al final del seguimiento la PS disminuyó un promedio de 33.7 mmHg ($p < 0.001$) con una DS de +/- 13.2 (IC 95% : 14.6-52.7). La PD no tuvo cambios estadísticamente significativos ($p = 0.12$). Igualmente no hubo cambios estadísticamente significativos en cuanto a la frecuencia cardíaca. Como datos característicos del grupo, 9 pacientes eran diabéticos y 7 hipertensos ya conocidos. Dos de los pacientes habían cursado ya con un Evento Vascular Cerebral de tipo Isquémico antes de ingresar al protocolo.

El grupo II incluyó 12 pacientes de los cuales eran 5 masculinos y 7 femeninos. La edad promedio en este grupo fué de 71.6 años (65 - 82 años). Al inicio del estudio la PS media del

grupo fué de 169.5 mmHg y la PD media de 85.4 mmHg. Posterior al tratamiento la PS disminuyó un promedio de 28.7 mmHg ($p = 0.006$) con una DS de ± 11.6 (IC 95% : 10.6-46.8). Igual que en el grupo I la PD no se tuvo cambios significativos ($p = 0.54$). La frecuencia cardiaca tampoco tuvo cambios estadísticamente significativos. Como datos característicos en este grupo 2 de los pacientes eran conocidos como diabéticos y 10 como hipertensos. Uno de los paciente había tenido ya un Evento Vascular Cerebral de tipo isquémico.

Al comparar la PS media de ambos grupos antes del tratamiento no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.22$). Posterior al tratamiento la disminución de la PS al comparar ambos grupos tampoco fué estadísticamente significativa ($p = 0.94$).

En cuanto a la presencia de complicaciones derivadas del tratamiento, solo un paciente del grupo II cursó con descontrol de la Diabetes Mellitus, dicho descontrol estuvo relacionado con transgresiones en la dieta. No se detectaron otras complicaciones.

D I S C U S I O N

D I S C U S I O N

El presente protocolo de investigación se ha llevado a cabo para observar la eficacia de dos antihipertensivos en el tratamiento de la Hipertensión Sistólica Aislada. En cuanto a los resultados obtenidos hemos encontrado resultados similares a los descritos por otros autores. En cuanto a la ketanserina, de acuerdo a lo reportado por algunos autores aparentemente su eficacia está determinada en parte por su farmacocinética la cual se caracteriza por una biodisponibilidad mayor en el paciente anciano (23). McCarthy y colaboradores encontraron disminución de la PS en pacientes ancianos con ISH con dosis bajas de ketanserina al compararlas con placebo dentro del European Working Party for Hypertension in the Elderly Study (24). Van Oene en su estudio encontró igualmente una disminución de la PS en pacientes con ISH utilizando dosis de 20 a 40 mg de ketanserina durante 3 meses encontrando además que la respuesta a dicho antagonista de la serotonina fué paulatina y progresiva (25).

En cuanto a la eficacia de la Clortalidona se ha señalado ampliamente en el marco teórico que de hecho es uno de los principales antihipertensivos empleados en la ISH con resultados semejantes a los encontrados en nuestro protocolo de investigación. Los estudios más ejemplificativos al respecto los del grupo SHEP y el estudio realizado por el Department of Veterans Affairs en el cual emplearon dosis diferentes de Clortalidona encontrando que con 25 mg. de este los resultados en la disminución de la PS eran adecuados (2, 17).

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro protocolo podemos concluir que tanto el empleo de clortalidona como el de ketanserina a dosis bajas pueden ser eficaces en el tratamiento de la ISH. Aunque la muestra de estudio no es tan grande comparada con estudios multicéntricos ya referidos, consideramos que los resultados obtenidos en nuestra investigación pueden ser bien aplicados con la finalidad de controlar la ISH y disminuir proporcionalmente el riesgo de complicaciones tan importantes como la Enfermedad Vascul ar Cerebral o la Cardiopatía Isquémica.

CONCLUSIONES

1.- El uso de ketanserina a dosis de 20 mg. al día es eficaz en el tratamiento de la ISH.

2.- Igualmente el uso de Clortalidona a dosis de 25 mg. al día es eficaz en el tratamiento.

3.- Ambos esquemas son eficaces en el tratamiento de la ISH.

4.- No se encontraron diferencias en la eficacia de ambos antihipertensivos.

5.- La presencia de complicaciones derivadas del tratamiento no fueron trascendentes.

6.- Durante el desarrollo del protocolo no se detectaron complicaciones derivadas propias de la ISH.

**HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA
EN EL PACIENTE ANCIANO
KETANSERINA VS. CLORTALIDONA**

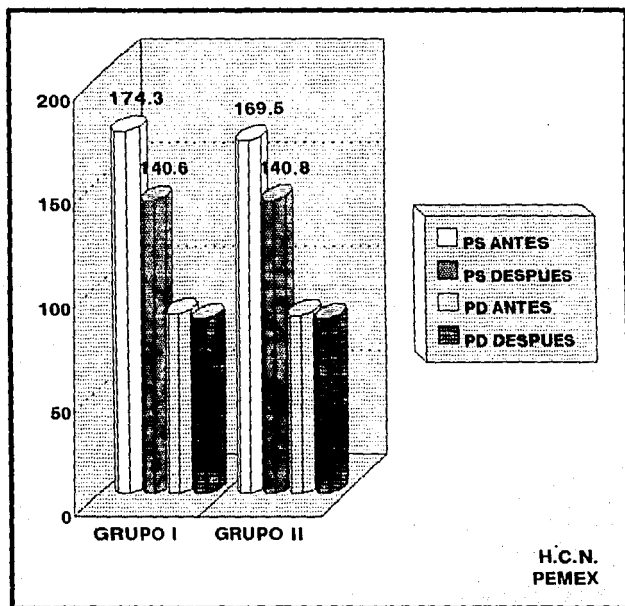
GRUPO I		GRUPO II
15	TOTAL	12
9	MASCULINOS	5
6	FEMENINOS	7
69.9	EDAD	71.6
8	DIABETICOS	2
7	HIPERTENSOS	10

**HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA
EN EL PACIENTE ANCIANO
KETANSERINA VS. CLORTALIDONA**

	PS ANTES	PS DESPUES	VALOR DE p
GRUPO I	174.3	140.6	< 0.001
GRUPO II	169.5	140.8	= 0.006

	PD ANTES	PD DESPUES	VALOR DE p
GRUPO I	86.2	83.6	= 0.12
GRUPO II	85.4	83.7	= 0.54

HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA EN EL PACIENTE ANCIANO KETANSERINA VS. CLORTALIDONA



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

- 1.- Amery A, Fagard R, Gud C, y cols. Isolated Systolic Hypertension in Elderly: An Epidemiology Review. Am J Med 1991, 90(Suppl 3A):648-708.
- 2.- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. JAMA 1991, 265:3255-3264.
- 3.- Gifford RW. Mitos Acerca de la Hipertensión en el Anciano. En: Clínicas Médicas de Norte-América, Hipertension esencial. Interamericana, 1987, 5:1059-1069.
- 4.- Aranda PL. Hipertension Arterial en el Anciano. En: Factores de Riesgo Cardiovascular en el Hipertenso. Pedro Aranda Lara. 1991, 1:47-60.
- 5.- Applegate WB. Hypertension in Eldery Patients. Ann Int Med 1989, 110:901-915.
- 6.- Staassen J, Amery A, Birkenhäger W. y cols. Syst-Eur A Multicenter Trial on the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly: First Interim Report. J Cardiovasc

Pharm 1992, 19:120-125.

7.- González JA, Leon RZ. Conceptos Actuales Sobre la Enfermedad Hipertensiva Sistémica en la Senectud. Arch Inst Cardio Mex 1990, 60:99-108.

8.- Saltzberg S, Stroth J, Frishman W. Hipertension Sistólica Aislada en el Paciente Anciano: Fisiopatología y Tratamiento.. En: Clínicas Médicas de Norte-América, Farmacoterapia Cardiovascular II. Interamericana. 1988, 2:557-582.

9.- Forette F, Boller F. Hypertension and the Risk of Dementia in the Elderly. Am J Med 1991, 90(Suppl 3A):148-198.

10.- Pasierski T, Pearson A, Labovitz A. Pathophysiology of Isolated Hypertension in Elderly Patients: Doppler Echocardiographic Insights. Am Heart J 1991, 122:528-534.

11.- Joossens J, Kesteloot H. Trends in Systolic Blood Pressure, 24 Hours Sodium Excretion, and Stroke Mortality in the Elderly in Belgium. Am J Med 1991, 90(Suppl 3A):58-118.

12.- Staessen J. The Determinants and Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Elderly Patients of European Working Party of

High Blood Pressure in the Elderly Trial. Am J Med 1991, 90(Suppl 3A):508-548.

13.- Frishman WH, Okin S, Huberfield S. Antagonismo de Serotonina para Tratamiento de la Hipertensión Sistémica: Papel de la Ketanserina. En: Clínicas Médicas de Norte-América, Farmacoterapia Cardiovascular II. Interamericana. 1988, 2:533-556.

14.- Nagano N, Iwatsubo H, Hata T. y cols. Effects of Antihypertensive Treatment on Cardiac Hypertrophy and Cardiac Function in Elderly Hypertensive Patients. J Cardiovasc Pharm 1991, 17(Suppl 2):8163-8165.

15.- Leonetti G, Mazzola C, Pasotti C. Treatment of Hypertension in the Elderly: Effects on Blood Pressure, Heart Rate and Physical Fitness. Am J Med 1991, 90(Suppl 3A):128-148.

16.- O Malley K, Cox J, O'Brien E. Choice of Drug Treatment for Elderly Hypertensive Patients. Am J Med 1991, 90(Suppl 3A):278-338.

17.- Cushman WC, Khatri I, Materson BJ. y cols. Treatment of Hypertension in the Elderly. III Response of Isolated Systolic Hypertension to Various Doses of Hydrochlorothiazide: Results of

a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arch Intern Med 1991, 151:1954-1960.

18.- De Leeuw P, Renal Function in the Elderly: Results From the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. Am J Med 90(Suppl 3A):45S-49S.

19.-Kohono M, Yokokawa K, Yasunari K. Acute Effects of Alfa y Beta Adrenoreceptor Blockade on Plasma Atrial Natriuretic Peptides During Exercicio in Elderly Patients With Mild Hypertension. Chest 1991, 99:847-854.

20.- Giles TD, Weber M, Bartels D. Treatment of Isolated Systolic Hypertension With Labetalol in the Elderly. Arch Intern Med 1990, 150:97-976.

21.- Schulman SP, Weiss JL, Becker LC: The Effects of Antihypertensive Therapy on Left Ventricular Mass in Elderly Patients. N Eng J Med 1990, 322:1350-1356.

22.- Fassano ML, Soro, Ferrara LA, Long-Term Antihypertensive efficacy of Ketanserin plus Chlortalidone. Drugs Exp Clin 1989, 15:587-590.

23.- Gould SE, Silas JH, Hosie J. Could the Increased

Antihypertensive Efficacy of Ketanserin in the Elderly Be Due to Altered Pharmacokinetics?. Cardiovasc Drug Ther 1990, 4:89-92.

24.- McCarthy ST, McCarthy GL, Gould SE. A Placebo-Controlled Crossover Study of Ketanserin in Elderly Hypertensive Patients. Cardiovasc Drug Ther 1990, 4:115-117.

25.- Van Oene JC. Oral Dosing With Ketanserin to Control High Blood Pressure in the Elderly. Cardiovasc Drug Ther 1990, 4:111-114.