

11205  
2ej.  
13-A

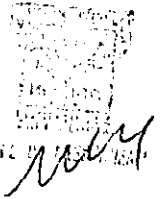


*Universidad Nacional Autónoma  
de México*

*División de Estudios Superiores  
Facultad de Medicina*

**"ESTUDIO DOBLE CIEGO  
KETANSERINA - CLORTALIDONA - ATENOLOL-  
PLACEBO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL  
SISTEMICA"**

**T E S I S**  
*Que para obtener el Título de  
Especialista en Cardiología  
presenta*



***Dra. Ana María González Méndez***

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"**



México, D. F.

1988

**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 esta 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.

INDICE

"ESTUDIO DOBLE CIEGO KETANSERINA-CLORTALIDONA-  
ATENOLOL-PLACEBO EN LA HIPERTENSION  
ARTERIAL SISTEMICA

Pág.

1. INTRODUCCION.	
A. SEROTONINA .....	1
B. KETANSERINA .....	8
2. OBJETIVOS .....	19
3. MATERIAL Y METODOS .....	19
4. RESULTADOS .....	26
5. CONCLUSIONES .....	35
6. BIBLIOGRAFIA .....	37

## INTRODUCCION

SEROTONINA

Desde hace más de un siglo se sabe de la existencia en el suero de una sustancia vasoconstrictora liberada por las plaquetas en la sangre coagulada que provoca vasoconstricción periférica directa, activación y agregación plaquetaria. Esta sustancia ha recibido una variedad de nombres.

En 1948 (1,2) el investigador Irvine H. Page y sus colaboradores Maurice Rapport y Arda Green, la aislaron del suero de pacientes hipertensos. Ellos le dieron el nombre de serotonina (fig. 1), por provenir del suero y aumentar el tono vascular. Poco después se determinó que esta sustancia era químicamente la 5-hidroxitriptamina. Ambas denominaciones se usan actualmente en forma indistinta. Fig. 1

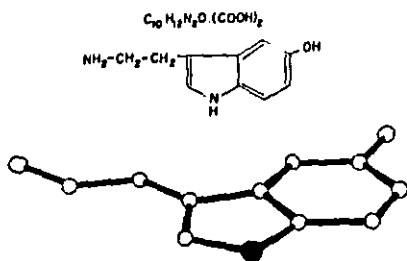


Fig. 1- Estructura química de la  
5-hidroxitriptamina (serotonina)

## ALMACENAMIENTO

Casi toda la serotonina circulante es producida por las células cromafines de la pared intestinal y liberada hacia la circulación portal, es inactivada en el hígado o en su paso por la circulación pulmonar. Cualquier fracción de serotonina que no pase por la circulación portal o pulmonar es captada de inmediato por las plaquetas, de tal manera que en condiciones fisiológicas no es posible encontrar serotonina libre en el plasma (3).

## SINTESIS

La serotonina es sintetizada a partir del aminoácido esencial L-triptofano, el cual proviene de la dieta, por dos reacciones enzimáticas (Fig. 2). Normalmente no más del 2% de triptofano es utilizado para la síntesis diaria de la serotonina que es de 10 mgs. aproximadamente. La primera reacción es catalizada por la enzima triptofano hidroxilasa, que se encuentra solamente en células sintetizadoras de serotonina. La segunda enzima, es la descarboxilasa ácida L-amino aromática.

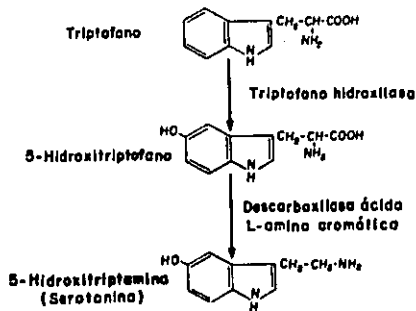


Fig. 2- Biosíntesis de la serotonina

METABOLISMO

El metabolismo mayor de la serotonina es por desaminación oxidativa con la producción de 5-hidroxiindolacetaldehído (Fig. 3). Este aldehído puede sufrir oxidación catalizada por la enzima aldehído dehidrogenasa con la formación de ácido 5-hidroxiindolacético o puede sufrir reducción catalizada por aldehído reductasa con la formación de 5-hidroxitriptófól. En circunstancias normales el camino predominante es hacia la formación de ácido 5-hidroxiindolacético que se elimina por la orina. Fig.3

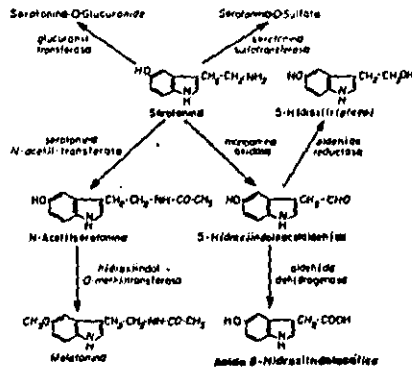


Fig. 3 - Metabolismo de la serotonina

El metabolismo menor de la serotonina incluye conjugación de sulfato o glucuronato, y N-acetilación. La O-metilación y la N-metilación también puede ocurrir (4).

Además del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal donde la serotonina es sintetizada, la mayor fuente de almacenamiento está en las plaquetas del torrente sanguíneo, en forma de gránulos densos, estimados en 100 a 300  $\mu\text{mol/L}$ . (5).

### RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

Los receptores serotoninérgicos (5-HT) son de 3 clases: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

La serotonina puede tener efecto tanto vasodilatador como vasoconstrictor. Los principales efectos de los receptores 5-HT<sub>2</sub> son: vasoconstricción, incremento de la presión sanguínea, broncoespasmo, agregación plaquetaria, sinergismo con otras drogas y depresión nerviosa endógena; mientras que los efectos de los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>3</sub> se resumen en: vasodilatación, disminución de la presión sanguínea, inhibición de la neurotransmisión adrenérgica y aumento de la motilidad gastrointestinal.

Los efectos de los receptores 5-HT<sub>1</sub> son antagonizados por la metisergida y son resistentes al bloqueo por los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. Estos receptores están presentes en el músculo liso, en las células marcapaso del corazón y en las neuronas del sistema nervioso central y periférico de diversas especies animales incluyendo al hombre.

La identificación de los receptores 5-HT<sub>2</sub> se basa en que los efectos son antagonizados por drogas tales como la ketanserina, metisergida, ciproheptadina, y o spiperona (6). Son resistentes al bloqueo por los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, sin saberse hasta ahora si también lo son

para los de receptores 5-HT<sub>1</sub>. Estos receptores han sido encontrados en las células marcapaso del músculo cardiaco, músculo liso, en trombocitos, y en células del sistema nervioso central y periférico de varias especies animales, entre ellas el hombre.

La identificación de los 5-HT<sub>2</sub> se basa en los siguientes criterios: los efectos deben ser antagonizados por cocaína. No deben ser influenciados por los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>. Trabajos experimentales revelan que estos receptores se encuentran en el sistema nervioso central y periférico de varias especies animales, entre ellas el hombre (6).

#### PAPEL DEL MUSCULO LISO VASCULAR

La vasoconstricción causada en muchos vasos sanguíneos por la serotonina es competitivamente antagonizada por los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> tales como la ketanserina (7). En algunos vasos sanguíneos tales como las arterias coronarias y del cerebro, la ketanserina es un antagonista no competitivo menos potente, y en estos vasos, en gran parte la vasoconstricción causada por la serotonina es mediada por los receptores 5-HT<sub>1</sub> (8,9). La vasoconstricción causada por la agresión plaquetaria, incluyendo las arterias coronarias del cerdo y del perro, la arteria y vena safena del perro, arteria pulmonar, arteria y vena femoral, vena safena y arterial caudal de la rata son bloqueados por los antagonistas serotoninérgicos. Por lo tanto la constricción inducida por las plaquetas en la arteria pulmonar pueden ser completamente bloqueadas por la ketanserina (10), mientras que la constricción de la arteria coronaria es bloqueada en forma incompleta por los antagonistas de ella (11).



La constricción que causa la serotonina en el músculo liso vascular puede aumentar los efectos de constricción de otros agentes vasoconstrictores incluyendo norepinefrina, angiotensina II y protaglandina  $F_2$  (12). Un candidato obvio de este sinergismo puede ser el tromboxano  $A_2$  liberado por las plaquetas. La serotonina puede también limitar la acción de sustancias las cuales relajan el músculo liso. La agregación plaquetaria no ha demostrado que inhiba la relajación betaadrenérgica de las arterias coronarias mediada por norepinefrina (13). Esta acción es mediada por la serotonina y adenín nucleótidos liberados por plaquetas.

#### PAPEL DEL ENDOTELIO VASCULAR

La constricción de las arterias coronarias del perro causada por la serotonina o agregación plaquetaria, son mayores en las arterias en las cuales el endotelio ha sido lesionado (11,14). En trabajos experimentales se ha demostrado que ambos, serotonina y agregación plaquetaria pueden causar relajación de arterias coronarias contraídas (11, 14, 15). Dicha acción mediada por el endotelio no es causada por prostaciclina y puede ser debido a la liberación de otros factores relajantes derivados del endotelio (11, 14 y 16). La relajación solamente ocurre si la serotonina se encuentra en un endotelio intacto en la superficie luminal de los vasos sanguíneos (15). Esta relajación puede ser prevenida por la metisergida pero no por ketanserina indicando que este mecanismo resulta de la activación de los receptores 5-HT<sub>1</sub> serotoninérgicos (11, 14, 17). La relajación causada por plaquetas solamente es parcialmente bloqueada por metisergida (14) y puede también ser atribuida parcialmente a adenín nucleótidos liberados por las plaquetas (17).

La relajación del músculo liso vascular causado por

la liberación de la serotonina en las células endoteliales puede ser responsable de los efectos vasodilatadores de la serotonina la cual también tiene un receptor 5-HT<sub>1</sub> mediador(18). Este mecanismo vasodilatador puede ser protector del endotelio tendiendo a limitar la agregación plaquetaria al aumentar el flujo sanguíneo, evitando la formación del trombo (19). Cuando el endotelio es dañado, el efecto vasoconstrictor de la serotonina puede producir vasoespasmó.

#### PAPEL DEL SISTEMA ADRENERGICO

La serotonina no solamente aumenta las propiedades constrictoras e inhibe las dilatadoras de los transmisores adrenérgicos, sino que también puede ser incorporada hacia los nervios adrenérgicos (20, 21). La liberación neuronal de indolamina puede activar los receptores de serotonina y entonces interferir con la neurotransmisión normal.

En la arteria coronaria, la serotonina acumulada, más la liberada por los nervios adrenérgicos puede ocasionar un efecto inverso a la acción de relajación beta adrenérgica de los nervios, a una constricción (21). Por la acumulación de serotonina puede ocurrir en un vaso sanguíneo lesionado o aterosclerótico (22) y puede tener un efecto persistente en la función vascular.

#### PAPEL DEL PULMON

La habilidad del pulmón para eliminar la serotonina fue observada por primera vez hace 60 años por Starling y Verney (23). Es un proceso muy rápido el cual inactiva la amina en segundos después de una inyección intravenosa o cuando es liberada en forma endógena. Se ha observado en múltiples investigaciones que el proceso de eliminación es inhibido

por: hipotermia, hiponatremia, hiperkalemia, glucósidos cardioactivos, cocaína e imipramina (24, 25). Después de su paso por el pulmón, la serotonina es deaminada por la monoaminooxidasa.

Sabiendo que la serotonina causa o facilita la agregación plaquetaria, la eliminación de la amina por el pulmón normalmente puede prevenir la trombogénesis arterial sistémica. Cerca del 95% de la serotonina normalmente es inactivada por el pulmón y solamente el 5% llega a la aurícula izquierda; por lo que una leve disminución en el grado de inactivación por ejemplo al 85% podría aumentar la concentración de la amina en la aurícula izquierda, lo que influiría en la sangre arterial sistémica (26). Debido al papel central que el endotelio pulmonar juega en este proceso, es necesario considerar algunos estudios experimentales y drogas que influyen sobre dicho proceso. Se ha observado que el alcaloide monocrotalina causa tanto hipertensión portal como pulmonar (27) ya que reduce a un 50% la eliminación de serotonina por el pulmón (28). También se ha visto que después de administrar monocrotalina, las células endoteliales del pulmón de la rata, están inflamadas y la vasculatura demuestra evidencia de trombosis, así como lesiones de la capa arterial media, observándose a su vez que incrementa la permeabilidad capilar pulmonar (29).

Queda por mencionar, que después de múltiples estudios se ha demostrado un efecto serotoninérgico importante en el fenómeno de Raynaud (30, 31), en el síndrome carcinoide (32, 33, 34), y en la depresión endógena (35, 36).

#### KETANSERINA

Hasta ahora no se conoce un factor único identifica-

ble como agente causal o etiológico de la hipertensión arterial esencial. La idea de que la serotonina jugase un papel en la génesis del estado hipertensivo, data ya de más de 30 años. Sin embargo, los antagonistas de la serotonina, disponibles hasta entonces, no reducían la presión arterial y no fue sino hasta 1977 cuando la ketanserina (Fig. No. 4), un derivado quinazolinico que antagoniza específicamente a la serotonina en los receptores 5-HT<sub>2</sub>, fué sintetizado por Janssen Farmacéutica. Desde entonces a la fecha se han realizado múltiples trabajos científicos y de investigación con dicha droga. Fig. 4

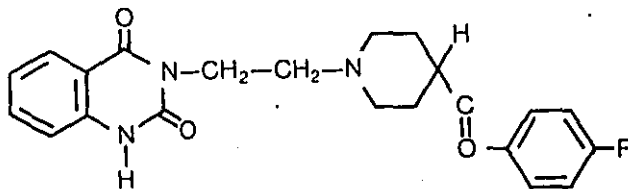


Fig. 4 - Estructura química de la ketanserina

#### FARMACOCINETICA

Se ha demostrado que la ketanserina se absorbe rápidamente después de la administración oral. Por lo general,

las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de la primera hora y ascienden aproximadamente 100 mg./ml después de una dosis oral única de 40 mgs. (37). La administración intravenosa de la ketanserina sólo se ha utilizado hasta ahora en estudios de investigación (38, 39).

La biodisponibilidad oral absoluta de la ketanserina es de alrededor del 50% (40). En varios estudios la vida media terminal promedio variaba entre 12.8 y 18.4 horas (40, 41). Por consiguiente, con una dosis de 40 mgs. dos veces al día se obtiene una concentración plasmática estable promedio de 66 mg/ml. dentro de los 3 primeros días (42). La biodisponibilidad de la ketanserina es idéntica al ser administrada tanto a pacientes en ayunas como junto con una comida, pero las máximas concentraciones plasmáticas son mayores en los individuos que la ingieren en ayunas. La biodisponibilidad se reduce alrededor de un tercio después del pretratamiento con cimetidina o antiácidos (43).

#### DISTRIBUCION

La ketanserina se liga extensamente a las proteínas plasmáticas (95%), principalmente a la albúmina. La relación concentración sanguínea/concentración plasmática es de 0.7, lo que indica una distribución limitada de ketanserina en la fracción celular sanguínea (44).

En el hombre, el alto volumen de distribución de ketanserina (7.51/kg) indica una pronunciada distribución tisular (40, 41). En perros lactantes, las concentraciones de ketanserina y su mayor metabolito en la leche era alrededor de 3 veces mayor que en el plasma (45).

Después de administrar dosis por vía parenteral en

ratas preñadas, se demostró que la ketanserina está presente en la placenta y en los fetos en concentraciones que eran de 3 a 10 veces menores que en el plasma (46).

#### METABOLISMO Y EXCRECION

La ketanserina es metabolizada casi completamente en el hígado; menos del 1% de la droga se excreta sin variaciones en las heces o en la orina (43). Luego de la dosis oral única se excreta el 68% del total de la dosis con la orina dentro de los 5 días y el 24% con las 5 primeras deposiciones (43). Se observó que la insuficiencia renal no ejerce influencia sobre los niveles plasmáticos de la droga original después de una administración de ketanserina por vía intravenosa. La mayor vía metabólica en el hombre consiste en la reducción cetónica a ketanserinol y en la N-dealquilación oxidativa (47). Los metabolitos resultantes no se agregan a la actividad farmacológica de la droga (48, 49). El ketanserinol, el metabolito de mayor importancia se elimina con una vida media similar a la de la ketanserina.

#### POSIBLES MECANISMOS DE ACCION

##### POSIBLE ACCION CENTRAL

Wing y colaboradores (50, 51, 52) ha reportado una evidencia, derivada del tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial, por la posibilidad de una acción central; ellos también han señalado que el patrón de los efectos observados es similar a los vistos por la clonidina, una droga que actúa en el sistema nervioso central bajando la presión sanguínea tanto en posición de plé como en decúbito y reduce la frecuencia cardíaca.

Person y colaboradores (53) atrajeron la atención hacia la disminución de la respuesta presora durante el ejercicio isométrico por la ketanserina, lo cual es altamente dependiente de la acción simpática.

Un estudio en el perro (54) sugiere que la inhibición central mediada por la actividad simpática juega un papel importante en la acción hipotensiva de la ketanserina; el bloqueo alfa no pareció tener ningún papel.

Una dosis única de ketanserina reduce la actividad simpática en ratas y gatos (55).

Todos estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la ketanserina quizás baja la presión arterial por un mecanismo central adrenérgico.

Sin embargo la inyección de ketanserina en el ventrículo cerebral de la rata no bajó la presión sanguínea (56).

La evidencia tanto en animales como en el hombre es contradictoria. En la actualidad, la acción de la ketanserina sobre el sistema nervioso central bajando la presión sanguínea, permanece como una posibilidad (50, 55).

#### BLOQUEOALFA<sub>1</sub>-ADRENERGICO

La ketanserina puede bajar la presión arterial porque posee propiedades antagonísticas alfa<sub>1</sub> adrenérgicas, aunque en concentraciones más altas que las requeridas para inhibir los receptores 5-HT<sub>2</sub>. En las ratas normotensas anestesiadas y en las hipertensas concientes, la dosis de ketanserina requerida para bajar la presión sanguínea es de 25 a 100 veces más alta que la requerida para inhibir la respuesta de la

serotonina. A esas altas dosis la respuesta presora alfa adrenérgica puede ser bloqueada. Por lo tanto, en la ratá, la ketanserina puede bajar la presión sanguínea debido a su bloqueo alfa<sub>1</sub> adrenérgico (57, 58).

Sin embargo, con una inyección intravenosa de ketanserina causa un bloqueo alfa adrenoreceptor en el hombre, mientras que la respuesta presora, al bolo de inyección de fenilefrina no se altera por el bloqueo serotoninérgico (58). En contraste, con el cambio observado en la curva de dosis respuesta a los agonistas alfa adrenérgicos después del tratamiento con prazosin en dosis que tienen un efecto hipotensivo similar al de 10 mgs. de ketanserina.

Que la ketanserina pueda bajar la presión sanguínea independientemente del bloqueo alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptor está establecido en pacientes con insuficiencia autonómica. La fentolamina (20 mgs. intravenosa), antagonista no selectivo alfa<sub>1</sub> adrenoreceptor no tiene efecto en la presión sanguínea ni en la frecuencia cardíaca de esos pacientes, mientras que causa hipotensión y taquicardia en individuos normales (58). Lo que confirma la presencia de una lesión simpática eferente.

Con los estudios anteriores se demuestra que el bloqueo alfa<sub>1</sub>-adrenérgico periférico no es un requisito para bajar la presión sanguínea por la ketanserina. No obstante, aún no se ha resuelto si la acción antihipertensiva de la ketanserina en el hombre se debe únicamente al antagonismo 5-HT<sub>2</sub> o a su interacción con el antagonismo alfa<sub>1</sub>, u otro tipo de acción.

#### BLOQUEO SEROTONINERGICO

En individuos normales, existe un equilibrio entre



la vasoconstricción y la vasodilatación inducidas por la serotonina, y ésta parece cumplir una función menor en la homeostasia cardiovascular. Sin embargo, la arterioesclerosis, el envejecimiento y la hipertensión arterial aumentan la sensibilidad de los vasos sanguíneos al efecto vasoconstrictor de la serotonina (60, 61). En consecuencia esto altera el estado de equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación mediadas por la serotonina, con el resultado de que predomina la vasoconstricción. La hipertensibilidad de las plaquetas a los agentes agregantes y la hipersensibilidad de los vasos sanguíneos a la serotonina en los pacientes hipertensos, arterioescleróticos y de edad avanzada, reflejan la teoría de investigación actual sobre como la serotonina provoca y ayuda a mantener el aumento de la persistencia vascular en la hipertensión arterial.

Esto hace que la ketanserina sea considerada como una nueva droga cardiovascular y cuenta con las siguientes características:

1. Tiene un nuevo mecanismo de acción (5-HT<sub>2</sub>).
2. Reduce los factores de riesgo cardiovascular:
  - A. Presión sanguínea alta
  - B. Perfil de lípidos
  - C. Hiperactividad plaquetaria
  - D. Alta viscosidad sanguínea
3. Baja la presión sanguínea en monoterapia
4. Su efecto aumenta con la edad (35)
5. Es bien tolerada
6. No tiene contraindicaciones

#### ANTECEDENTES

J. De Créé y Colaboradores (62) han estudiado por

que la ketanserina aumenta su efecto en los pacientes de edad avanzada, y mencionan varias anormalidades que ocurren en el sistema cardiovascular de estos pacientes (63). En los pacientes hipertensos mayores de 50 años, la eficacia del sistema renina angiotensina y adrenérgico, disminuye; hay una disminución de la actividad beta y alfa adrenoreceptor dependiente de la edad. El volumen latido disminuye a la resistencia vascular periférica y renal aumenta (64). La sensibilidad vascular para responder al efecto vasoconstrictor de la serotonina está aumentada específicamente en ratas viejas y, aún más en ratas adultas hipertensas. No se incrementó en ratas hipertensas muy jóvenes. Se observó un incremento de la sensibilidad de los vasos sanguíneos para el efecto vasoconstrictor de la serotonina en monos ateroscleróticos y en conejos (65) y en los humanos hipertensos (61). En éstos, la serotonina contenida en las plaquetas sanguíneas disminuye, la liberación de plaquetas aumenta, y el tiempo de sobrevivencia de las plaquetas es más corto al aumentar la edad. En pacientes con hipertensión esencial, las plaquetas están hipertensibles a la serotonina, la reacción de liberación de plaquetas está aumentada, el contenido de serotonina por las plaquetas es bajo y su liberación está disminuida. Estas anormalidades de la función plaquetaria puede ser indicativo de liberación intravascular de serotonina.

T. Hannedouche y colaboradores (66) en su trabajo multicéntrico internacional, comparó, el efecto de la ketanserina vs. nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes mayores de 50 años; en total la reducción de la presión sanguínea fue similar para ambas drogas. No se observó hipotensión ortostática y tampoco ocurrió hipertensión de rebote al discontinuar la terapéutica. La monoterapia con ketanserina disminuyó levemente la frecuencia cardíaca (-1 latido por minuto) mientras que la nifedipina

produjo un incremento significativo (+6 latidos por minuto); situación que puede ser de interés en el paciente hipertenso e isquémico. El peso corporal aumentó significativamente con la ketanserina (+1.1 kgs.) y sin cambios con la nifedipina. Rubor y edema en miembros inferiores fueron más frecuentes con nifedipina.

C. Zin, P. Copertari (67) en su estudio multicéntrico internacional evaluaron la acción antihipertensiva de la ketanserina vs. metildopa. Se observó de una manera significativa la presión sanguínea normalizada en mayor número de pacientes en el grupo de ketanserina (75%) que en el grupo de metildopa (49%). No hubo hipertensión de rebote al discontinuar la terapéutica. En el grupo de ketanserina se observó disminución de la frecuencia cardíaca (-5 latidos por minuto) mientras que en el grupo de la metildopa no hubo cambios. Disminuyó el peso corporal con ketanserina (-5 kgs) y aumentó con la metildopa (+4 kgs). En 3 pacientes del grupo de la ketanserina se observó efectos adversos: gastritis en uno, depresión en el segundo; y en el tercero; gastritis, sialorrea y sabor amargo. Efectos colaterales de origen central como somnolencia, insomnio, fatiga y depresión se reportaron frecuentemente en el grupo de metildopa.

El estudio Suizo sobre ketanserina realizado por C. Beretra-Picoli y colaboradores (68), se estudió la eficacia antihipertensiva de la ketanserina sola o en combinación con un betabloqueador o un diurético. Se observó que la presión diastólica bajó:  $8 \pm 8.7$ ,  $8 \pm 8.7$ ,  $7 \pm 9$  mmHg. en los 3 grupos de tratamiento respectivamente. La ketanserina no tuvo efecto en el peso corporal, ni variables bioquímicas, incluyendo colesterol sérico y triglicéridos con la excepción de un menor aumento en las apolipoproteínas B. En los pacientes de más de 60 años la eficacia antihipertensiva de la ketanserina

fue más grande de un 59%, logrando una presión diastólica menor o igual a 95 mmHg. vs. 45% en los pacientes jóvenes. En cuanto a los cambios electrocardiográficos, el intervalo Q-T estaba más aumentado en el grupo atenolol/ketanserina (416 vs. 446 ms.), que en el grupo de ketanserina en monoterapia (403 vs. 416). M. Baudouin-Legros y colaboradores (69) estudiaron el papel de la serotonina en la hipertensión arterial esencial y en la depresión mental.

Se ha descrito una deficiencia central de 5-HT y una disminución de H-imipramina en las plaquetas en pacientes con depresión endógena. Se encontró una reducción importante de la 5-HT en las plaquetas de los pacientes con hipertensión esencial comparados con los controles. También se observó una disminución de los 5-HT de las plaquetas en los pacientes deprimidos, y fué más marcado en mujeres que en hombres. En algunos pacientes hipertensos, la administración de ketanserina disminuyó la tensión arterial sin afectar los niveles de 5-HT. En los pacientes deprimidos la maprotilina y la clorimipramina actuaron en forma diferente sobre los niveles de 5-HT pero ambos mejoraron los síntomas clínicos. La maprotilina es un inhibidor específico de la noradrenalina que no altera la serotonina de las plaquetas, mientras que la clorimipramina, un inhibidor no selectivo, reduce marcadamente el contenido de serotonina.

Lennart Hansson y T. Hedner (70) observaron en trabajos controlados la incidencia de los efectos colaterales durante la administración de ketanserina o placebo y fue casi idéntica. Los efectos adversos después de 4 semanas de haber iniciado el estudio fueron: cefalea, mareo, somnolencia, fatiga, dispepsia, sequedad de boca y edema.

Un efecto adverso que se ha observado solamente duran-

te las primeras horas después de la dosis inicial de ketanserina es la falta de concentración.

La ketanserina intravenosa es útil en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con accidentes cerebrales agudos, pre-eclampsia o eclampsia y durante hipertensión pre y postoperatoria (71).

ESTUDIO DOBLE CIEGO KETANSERINA-CLORTALIDONA-ATENOLOL-PLACEBO  
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA.

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron: 1.- Determinar la eficacia de la ketanserina en la hipertensión arterial sistémica ligera a moderada, en monoterapia. 2.- Determinar su compatibilidad y eficacia al ser combinada con clortalidona y atenolol. 3.- Comparar el efecto de las dos combinaciones. 4.- Conocer la tolerancia de la ketanserina tanto sola como combinada. 5.- Conocer la toxicidad de la ketanserina tanto sola como en cada una de las combinaciones.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 54 pacientes con hipertensión arterial esencial, de ambos sexos, con promedio de edad de  $58 \pm 8$ , los cuales ingresaron al estudio comparativo en 3 grupos:

- Grupo K: Ketanserina en monoterapia
- Grupo C: Ketanserina mas clortalidona
- Grupo A: Ketanserina mas atenolol.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con hipertensión arterial esencial de 40 años de edad o mayores, con o sin tratamiento previo, presión arterial diastólica mayor o igual de 90 mmHg en decúbito, detectada cuando menos en dos ocasiones.

Criterios de exclusión: 1.- Hipertensión arterial secundaria. 2.- Insuficiencia cardiaca, renal o hepática. 3.- Mujeres en edad reproductiva sin anticoncepción adecuada

(dispositivo intrauterino o salpingoclasia). 4.- Pacientes poco confiables. 5.- Pacientes diabéticos. 6.- Pacientes con presión arterial diastólica mayor de 115 mmHg. o con presión arterial sistólica mayor de 210 mmHg. No se permitió durante el estudio la ingesta de otros medicamentos antihipertensivos, ni antidepressivos tricíclicos.

No hubo cambios en la dieta.

El estudio se dividió en 3 periodos para los 3 grupos de pacientes:

Período A, con duración de 4 semanas.

Período B, con duración de 10 semanas.

Período C, fase final con duración de 1 a 3 semanas.

Los pacientes fueron examinados a intervalos regulares cada 2 semanas durante el período A. Durante el período B, a la 2da, 4ta, 8va y 12va semana. Los pacientes durante el período C se examinaron en la primera segunda o tercera semana, hasta que tenían cifras de presión arterial semejante a las detectadas en el período A.

#### I.- PRESION ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA.

Estas mediciones se realizaron en el paciente a lo largo de todo el estudio con las siguientes características:

A.- A la misma hora del día, por la mañana, de 1 a 3 horas después de haber ingerido el medicamento. Al final del estudio la presión arterial se midió justo antes de la última toma del medicamento en estudio (concentración mínima) y de nuevo 1 a 3 horas después de la ingestión del mismo (concentración máxima).

B.- En el mismo brazo, preferentemente el lado derecho.

C.- Por el mismo miembro del equipo

D.- Se utilizó el mismo esfigmomanómetro de mercurio, de pared, marca "Adex".

Se registró la presión arterial en decúbito, de pié y postesfuerzo.

Decúbito: Después de que el paciente había estado en decúbito por cuando menos 5 minutos.

De pié: Después de que el paciente había estado así por 2 minutos.

Postesfuerzo: Después de trotar en el mismo sitio hasta el cansancio.

Se hicieron 3 lecturas consecutivas de la presión arterial tanto en decúbito, como de pié y postesfuerzo. Se reportó a su vez la presión arterial intermedia, que es el valor central de 3 mediciones consecutivas durante una visita. Se obtiene eliminando la más alta y la más baja de las 3 mediciones de presión arterial sistólica y diastólica.

Para la determinación de la presión arterial sistólica y diastólica, se emplearon las fases de Korotkoff I y V durante todo el estudio.

La frecuencia cardiaca se registró una vez al final de las determinaciones de la presión arterial en decúbito.



de pié y postesfuerzo inmediato.

## II.- PESO CORPORAL

Los pacientes fueron pesados en cada visita, ya que ha sido informado que la ketanserina puede aumentar el peso corporal.

III.- Todos los pacientes tenían historia clínica completa y en cada visita se repitió el exámen físico.

IV.- Electrocardiograma, teleradiografía de tórax, V.D.R.L. y grupo sanguíneo. Los dos primeros estudios se realizaron al principio y al final de la fase B, mientras que los dos últimos al principio de la fase B únicamente.

## V.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Se realizaron al principio y al final de la fase B. Los exámenes fueron: biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, globulinas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, T.G.O., T.G.P., D.H.L., sodio, potasio, cloro, T.P., T.P.-T., plaquetas y exámen general de orina.

## VI.- REACCIONES ADVERSAS

Se preguntaba al paciente en cada visita "si le había molestado el medicamento en alguna forma" u otra pregunta similar no sugestiva. Se reportaba inmediatamente las reacciones adversas al coordinador del estudio en su caso.

## VII. CUESTIONARIO

Se evaluaron las sensaciones subjetivas de bienestar-

de los pacientes y los efectos del medicamento en estudio sobre algunos otros padecimientos concomitantes, en un cuestionario al principio y al final del periodo A, después de un mes del periodo B y al final del mismo.

#### VIII.- MEDICAMENTO EN ESTUDIO

Para cada paciente se recibió el siguiente juego:  
Caja A, caja BI, caja B2 y caja C.

Las cajas A y C no tenían número, ya que siempre se trató de placebo.

Las cajas BI y B2 venían identificadas con números progresivos por parejas y para cada paciente en particular, los números de la caja BI y B2 deberían ser los mismos. Todos los pacientes recibieron tabletas de idéntica apariencia a lo largo de todo el estudio.

#### IX.- APROBACION ETICA

Se condujo el estudio de acuerdo con la "Declaración de Helsinki".

El esquema de tratamiento durante los 3 periodos del estudio fué el siguiente (Fig. 5).

LABORATORIO ECg. Rx TORAX				LABORATORIO ECg. Rx TORAX			
N 54 Edad. 58.4 ± 8				K - Kefalotina PL - Placebo Cl - Clotrimazol A - Amoxicilina			
PLACEBO		TRATAMIENTO		TRATAMIENTO		PLACEBO	
4 Semanas		8 Semanas		4 Semanas		1-3 Semanas	
07:00	19:00	07:00	19:00	07:00	19:00	07:00	19:00
PL	PL	K 40 mg	40	K 20 mg	K 20 mg	PL	PL
		PL	PL	PL	PL	PL	PL
PL	PL	K 40 mg	K 40 mg	K 20 mg	K 20 mg		
		Cl 50 mg	Cl 50 mg	Cl 50 mg	Cl 50 mg	PL	PL
PL	PL	K 40 mg	K 40 mg	K 20 mg	K 20 mg		
		A 100 mg	PL	A 100 mg.	PL	PL	PL

Fig 5

PERIODO A.- Consistió en un lavado con placebo a lo largo de 4 semanas durante el cual fué suspendido cualquier otro tratamiento antihipertensivo. Los pacientes de los 3 grupos: K,C y A recibieron durante este período tabletas de la siguiente manera: dosis diaria de dos tabletas con placebo a las 7:00 hrs. y dos tabletas con placebo, a las 19:00 hrs.

Los pacientes ingresaron al período controlado del estudio solamente si en ausencia del tratamiento antihipertensivo, la presión arterial diastólica intermedia en decúbito era mayor o igual a 90 mmHg en dos ocasiones consecutivas, con una semana de intervalo, cuando menos.

PERIODO B.- Este período doble ciego los 54 pacientes fueron distribuidos al azar en los 3 grupos que ya se mencionó anteriormente (K,C y A); quedando 18 pacientes para cada grupo.

A su vez el período B se dividió en: período B2 con duración de 8 semanas durante el cual se administró ketanserina a dosis máxima; y período B1 con duración de 4 semanas, durante el cual se disminuyó la dosis de ketanserina en los 3 grupos de pacientes, para observar si se mantenía el efecto antihipertensivo a menor dosis.

#### GRUPO K: KETANSERINA EN MONOTERAPIA.

Durante el período B2 el paciente seguía tomando como en el período A una tableta con 40 mgs. de ketanserina y una tableta con placebo a las 7:00 hrs.; una tableta con 40 mgs. de ketanserina y una tableta con placebo, a las 19:00 hrs.

En la entrevista de la semana 8 el medicamento se

terminaba, por lo que se proporcionaba al paciente las tabletas correspondientes al período BI que eran tomadas en la misma forma: una tableta con 20 mgs. de ketanserina y una tableta con placebo, a las 7:00 hrs.; una tableta con 20 mgs. de ketanserina y una tableta con placebo, a las 19:00 hrs.

Al finalizar este período el paciente era citado de nuevo, se le entrevistaba y se le practicaban los exámenes ya mencionados.

#### GRUPO C: KETANSERINA MAS CLORTALIDONA

Siguiendo el mismo esquema que en el grupo anterior el paciente recibía durante el período B2, una tableta con 40 mgs. de ketanserina y una tableta con 50 mgs. de clortalidona a las 7:00 hrs.; una tableta con 40 mgs. de ketanserina y una tableta con 50 mgs. de clortalidona a las 19:00 hrs.

En la octava semana se proporcionaban las tabletas correspondientes al período BI, las cuales se tomaban en forma semejante: una tableta con 20 mgs. de ketanserina y una tableta con 50 mgs. de clortalidona, a las 7:00 hrs.; una tableta con 20 mgs. de ketanserina y una tableta con 50 mgs. de clortalidona, a las 19:00 hrs.

#### GRUPO A: KETANSERINA MAS ATENOLOL

Durante el período B2 el paciente recibía una tableta con 40 mgs. de ketanserina y una tableta con 100 mgs. de atenolol a las 7:00 hrs.; una tableta con 40 mgs. de ketanserina y una tableta con placebo a las 19:00 hrs.

En el período BI se proporcionaban al paciente las tabletas de la siguiente manera: una tableta con 20 mgs. de

ketanserina y una tableta con 100 mgs. de atenolol, a las 7:00 hrs.; una tableta con 20 mgs. de ketanserina y una tableta con placebo, a las 19:00 hrs.

PERIODO C.- Fase final en la cual el paciente recibía placebo, en los 3 grupos de tratamiento. Dosis diaria de dos tabletas con placebo, a las 7:00 hrs.; dos tabletas con placebo a las 19:00 hrs. Durante este período final los pacientes eran examinados como se especificó anteriormente para evaluar los efectos posteriores del tratamiento antihipertensivo.

### RESULTADOS

En el grupo de ketanserina en monoterapia después de 3 meses de tratamiento la presión sistólica en decúbito disminuyó de  $184 \pm 30$  a  $158 \pm 21$  mmHg ( $P \leq 0.05$ ). La presión diastólica en decúbito disminuyó de  $110 \pm 15$  a  $90 \pm 15$  ( $P \leq 0.005$ ).

Fig. 6

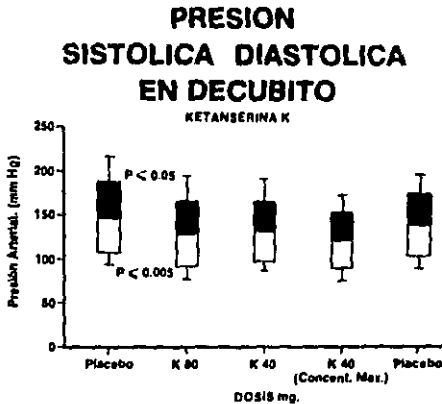
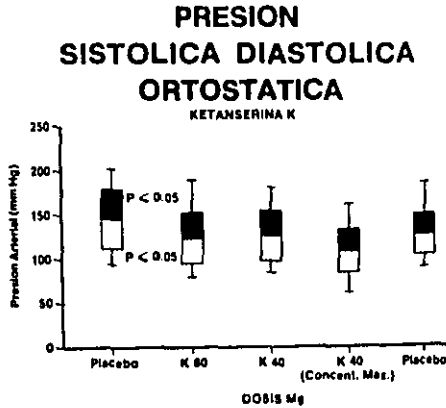
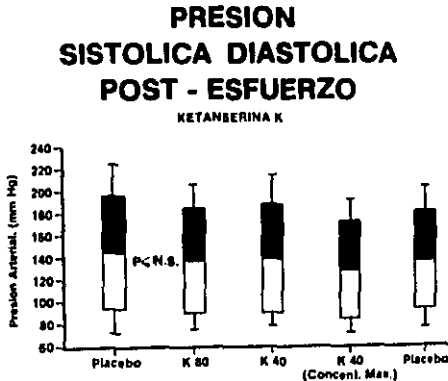


Fig 6

En el mismo grupo pero en posición de pié la presión sistólica disminuyó de  $180 \pm 25$  mmHg a  $137 \pm 27$  mmHg ( $P \leq 0.05$ ); la presión diastólica disminuyó de  $102 \pm 17$  mmHg a  $82 \pm 22$  -- ( $P \leq 0.05$ ). Fig. 7.



Y en postesfuerzo la presión sistólica disminuyó de  $196 \pm 28$  a  $174 \pm 20$  ( $P = N.S.$ ) y la presión diastólica disminuyó de  $92 \pm 22$  a  $82 \pm 12$  mmHg. ( $P = N.S.$ ) Fig. 8.



En el grupo de ketanserina mas atenolol en decúbito durante el período de placebo la presión sistólica fué de  $182 \pm 22$  mmHg. y disminuyó a  $144 \pm 24$  mmHg. ( $P < 0.05$ ) y en la misma posición de decúbito la diastólica disminuyó de  $108 \pm 10$  a  $86 \pm 12$  mmHg. ( $P < 0.001$ ). Fig.9.

**PRESION  
SISTOLICA DIASTOLICA  
DECUBITO**  
KETANSERINA + ATENOLOL K + A

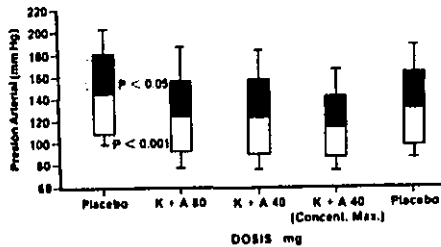


Fig 9

En el mismo grupo de ketanserina mas atenolol pero en posición de pié la presión sistólica disminuyó de  $158 \pm 22$  a  $118 \pm 24$  mmHg. ( $P \leq 0.05$ ) y la presión diastólica disminuyó de  $88 \pm 11$  a  $78 \pm 22$  mmHg. ( $P \leq 0.05$ ) Fig. 10.

**PRESION  
SISTOLICA DIASTOLICA  
ORTOSTATICA  
KETANSERINA + ATENOLOL K + A**

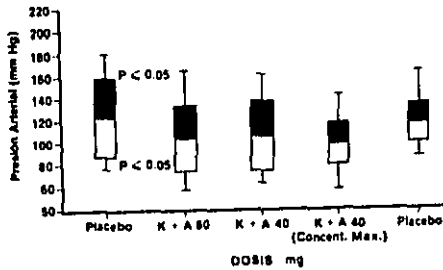


Fig. 10

En el mismo grupo pero postesfuerzo la presión sistólica disminuyó de  $206 \pm 26$  mmHg. a  $156 \pm 32$  mmHg. ( $P \leq 0.001$ ), y la presión diastólica disminuyó de  $106 \pm 16$  a  $84 \pm 19$  ( $P \leq 0.001$ ) Fig. 11

**PRESION  
SISTOLICA DIASTOLICA  
POST-ESFUERZO  
KETANSERINA + ATENOLOL K + A**

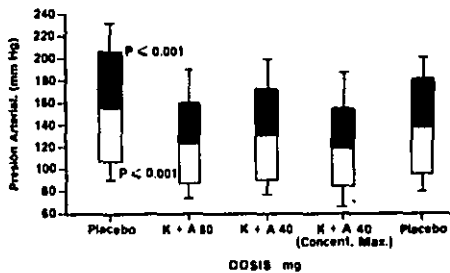


Fig. 11



En el grupo de ketanserina mas clortalidona en posición de decúbito la presión sistólica disminuyó de  $194 \pm 16$  a  $143 \pm 14$  mmHg. ( $P \leq 0.001$ ) y la presión diastólica bajó de  $112 \pm 10$  a  $88 \pm 10$  mmHg. ( $P \leq 0.001$ ). Fig. 12

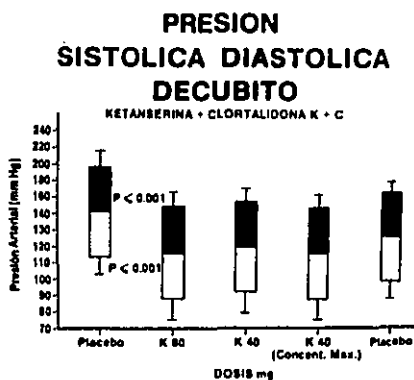


Fig. 12

En el mismo grupo pero en posición de pié la presión sistólica disminuyó de  $194 \pm 18$  a  $138 \pm 20$  mmHg ( $P \leq 0.001$ ) y la presión diastólica disminuyó de  $110 \pm 10$  a  $86 \pm 14$  mmHg. ( $P \leq 0.001$ ) Fig. 13.

**PRESION  
SISTOLICA DIASTOLICA  
ORTOSTATICA**  
KETANSERINA - CLORTALIDONA K + C

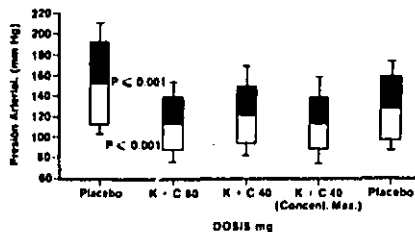
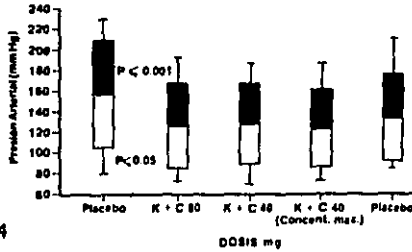


Fig.13

Y en postesfuerzo la presión sistólica disminuyó de  $210 \pm 20$  a  $160 \pm 25$  mmHg. (P 0.001) y la presión diastólica disminuyó de  $104 \pm 26$  a  $84 \pm 12$  mmHg. (P 0.05) Fig.14

**PRESION  
SISTOLICA DIASTOLICA  
POST-ESFUERZO  
KETANSERINA + CLORTALIDONA K + C**



La frecuencia cardiaca en decúbito en el grupo de ketanserina en monoterapia aumentó de 70 a 76 latidos por minuto en la misma posición pero en el grupo de ketanserina mas atenolol disminuyó de 71 a 62 latidos por minuto y en el grupo de ketanserina mas clortalidona aumentó de 72 a 74 latidos por -- minuto (P=N.S. para los tres grupos). Fig. 15

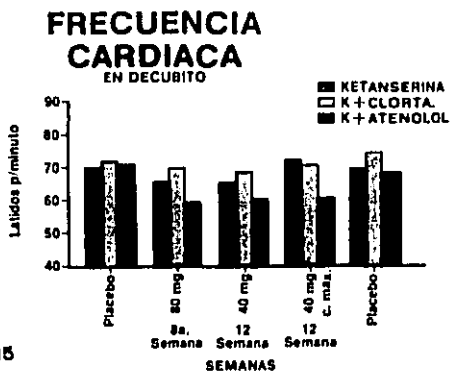


Fig. 15

La frecuencia cardiaca en posición de pié en el grupo de ketanserina en monoterapia aumentó de 71 a 79 latidos por--minuto, en el grupo de ketanserina más atenolol disminuyó de 76 a 64 latidos por minuto, y en la misma posición pero en el grupo de clotalidona más ketanserina disminuyó de 79 a 76 latidos por minuto. Fig. 16.

## FRECUENCIA CARDIACA

DE PIE

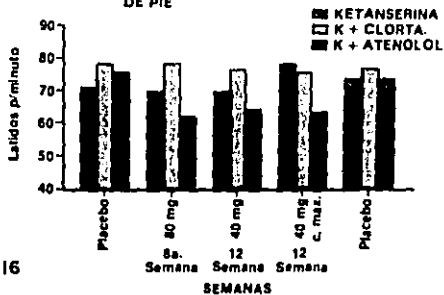


Fig. 16

## FRECUENCIA CARDIACA

POST-ESFUERZO

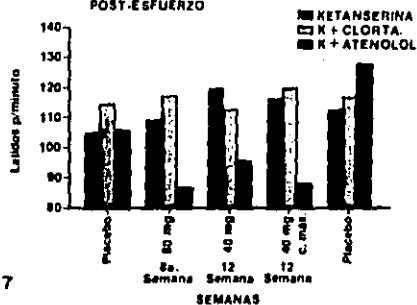


Fig. 17

El comportamiento de la frecuencia cardiaca en postesfuerzo, en el grupo de ketanserina en monoterapia aumentó de 105 a 118 latidos por minuto, en el grupo de ketanserina mas-atenolol disminuyó de 105 a 88 latidos por minuto, y en el grupo de ketanserina mas clortalidona aumentó de 115 a 121 latidos por minuto. Fig. 17

### EFFECTOS SECUNDARIOS

En dos pacientes el tratamiento tuvo que interrumpirse: uno de ellos por síncope ocurrida en su domicilio, el cual contaba a su vez con secuelas de encefalitis (parecia de extremidades derechas), tomaba ketanserina mas clortalidona; y en otro paciente se suspendió por somnolencia extrema, el cual tomaba ketanserina en monoterapia. La somnolencia fué observada en 7 pacientes mas pero fué tolerable.

En 4 pacientes se observó una prolongación importante del espacio Q-Tc. En un paciente se prolongó de 0.44 a 0.52 seg., en otro paciente de 0.50 a 0.62 seg., en el tercer paciente se prolongó de 0.56 seg. a 0.62 seg. y en el cuarto paciente de 0.40 a 0.52 seg. Todos ellos recibían ketanserina mas clortalidona y en dos de ellos se demostró kalocitopenia de 3 mEq. y 2.6 mEq.. En los otros dos el potasio sérico descendió de 4.5 a 4 mEq. y de 4.1 a 3.9 mEq. respectivamente.

No se observó ningún otro efecto secundario en el resto de la población.

### CONCLUSIONES

La ketanserina es una droga eficaz en el tratamiento de la presión arterial sistémica esencial de ligera a moderada, en monoterapia P: 0.05 y en combinación con clortalidona o atenolol P: 0.001.

En este trabajo la combinación mas efectiva fué ketanserina mas clortalidona.

La ketanserina en monoterapia no bloqueó la respuesta

hipertensiva al ojerercicio P.N.S.

A diferencia de otros autores, en este trabajo no se encontró un coeficiente de correlación y de regresión lineal entre la edad de los pacientes y el descenso en la presión arterial, pero debe de señalarse que la muestra fué pequeña y la diferencia en las edades estudiadas también.

La droga es bien tolerada y sus efectos colaterales a dosis de 40 y 20 mgs. no son importantes, siendo el mas frecuente la somnolencia.

El medicamento tiene de acuerdo a nuestros resultados un sinergismo importante cuando es combinada con atenolol y sobre todo con clortalidona  $P \leq 0.05$  y  $P \leq 0.001$  respectivamente.

En función de los efectos señalados en la introducción de este trabajo es factible que el empleo de la ketanserina sea de mayor utilidad en pacientes viejos, hipertensos, aterosclerosos, con daño en el endotelio vascular, en los cuales la droga interfiera además de su efecto antihipertensivo, en su efecto antiserotonínico, sobre los receptores  $5-HT_2$  procedentes de la ruptura plaquetaria.

No hubo disminución de la masa ventricular izquierda desde el punto de vista electrocardiográfico.

## REFERENCIAS

- 1.- Rappor M.,Green,A.A. Page.I.H. Crystalline serotonin. Science, 1948,108:329
- 2.- Page I.H.Cardiovascular actions of serotonin (5-Hydroxy-tryptamino) in "5-hidroxytryptamine", edited by G.P.Lewis, Pergamon Press,1957:93.
- 3.- Hansson L.,Medner T.The rationale for ketanserin therapy in hypertension. J. Cardiovasc.Pharmacol. 1987.10 (Supp13) S:39-S44.
- 4.- Vanhoutte P.M. Serotonin and cardiovascular system.New York: Raven Press, 1985:I-13.
- 5.- Reimers H.J.:Adenine nucleotides in blood platelets.In the platelets:Physiology and Pharmacology edited by Longenecker G.L.Orlando Florida:Academic Press, 1985,:85-112.
- 6.- Gothert M.: Clasification of serotonin receptors. J. Cardiovasc. Pharmacol 1987; 10(Suppl.3) S3-S7.
- 7.- Van Neuten J.M.Jansson P.A.G.,Van Beek J. Xhonneix R. Verbeuten T. J. Vanhoutte F.M. Vascular effects of ketanserin a novel antagonist of 5-HT<sub>2</sub> serotonergic receptors. J.Pharmacol Exp. Ther. 1981,218:217, 230.
- 8.- Peroutka S.J.N. Oguchi M., Tolner D.J. Allen G.S. Serotonin induced contraction of canine basilar artery mediation by 5-HT receptors. Brain Res, 1983,259:327-330.
- 9.- Cohen RA: Contractions of isolated canine coronary arte---



- ries resistant to  $S_2$ -serotonergic blockade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986;237:548-552.
- 10.- Mc. Goon M.D., Vanhoutte P.M.: Aggregating platelets contract isolated canine pulmonary arteries by releasing 5-hydroxytryptamine. *J. Clin. Invest.* 1984, 74:828-833.
  - 11.- Cohen R.H., Shepherd J.T., Vanhoutte P.M.: Inhibitory role of the endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets. *Science*, 1983, 221:273-274.
  - 12.- Van Neuten J.M. Janssen P.A.J., De Ridder W, Vanhoutte P. M.: Interaction between 5-hydroxytryptamine and vasoconstrictor substances in the rabbit: Effect of ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 1982, 77:281-287.
  - 13.- Cohen R.A. Adenine nucleotides and 5-hydroxytryptamine released by aggregating platelets inhibit adrenergic neurotransmission in canine coronary artery. *J. Clin. Invest.* -- 1986, 77:369-375.
  - 14.- Cohen R.A. Shepherd J.T. Vanhoutte P.M. 5-hydroxytryptamine can mediate endothelium-dependent relaxation of coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 1983, 245:H1077-H1080.
  - 15.- Cohen R.A. Shepherd J.T. Vanhoutte P.M., Endothelium and asymmetrical responses of the coronary arterial wall. *Am. J. Physiol.* 1984, 247: H403-H408.
  - 16.- Furchgott R.F. Role of the endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983, 53:557-572.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

39

- 17.- Houston D.S. Shephererd J.R. Vahoutte P.M.: Platelets cause endothelium-dependent relaxations in some but not all isolated canine vessels. Fed. Proc. 1984, 43:1084.
- 18.- Kalkman H.D. Boddeke H.W.G.M. Doods H. Timmermans PBMWN.- Van Zwieten P.A. Hypotensive activity of serotonin receptor agonists in rats is related to their affinity for  $5\text{-HT}_1$  receptors. Eur. J. Pharmacol. 1983, 91:155-156.
- 19.- Vahoutte P.M. Cohen R.A.: The elusive role for serotonin in vascular function and disease. Biochem Pharmacol. - - 1983, 32:3671-3674.
- 20.- Verbeuren T.J., Jordaens F.H., Herman A.G.: Accumulation and release of (3H)5-hydroxytryptamine in saphenous veins and cerebral arteries of the dog. J. Pharmacol Exp. Ther.- 1983, 226:579-588.
- 21.- Cohen R.A.: Platelet-induced neurogenic coronary contractions. Am J. Physiol 1983, 245: H-1060-1077.
- 22.- Curro F.A. Greenberg S. Verbeuren T., Vahoutte P.M.: Interaction between alpha-adrenergic and serotonergic activation of canine saphenous veins. J.Pharmacol. Ex Ther. - - 1978, 207: 936-949.
- 23.- Starling, E.H. and Vereny, E.G.: The secretion of urine - as studied on the isolated kidney. Proc. R. Soc. Lond. -- (1925), 971:321-363.
- 24.- Bossin T.R. and Lahr. P. D.: Mechanisms influencing the disposition of serotonin in mouse lung. Biochem Pharmacol. 1981: 30:3187-3193.

25. Steltz, J.F. Serotonin and platelets. Abstracts of the Stellite Symposium of the first cardiovascular diseases. 1983. Milan, 29th. May.
26. Celis, C.N. and Pitt, B.R.: The fate of circulating amines within the pulmonary circulation, *Annu. Rev. Physiol.* 1982, 44: 269-281.
27. McLean. E.K.: The tonic actions of pyrrolizidine (senecio) alkaloid. *Pharmacol. Rev.*, 1970, 22: 429-518.
28. Gillis, C.N.; and Catravas, J.D. Altered removal of vasoactive substances in the injured lung: Detection of lung microvascular injury. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982, 384: 458-474.
29. Majno, G., and Palade, G.E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscopic study. *J. Biophys. Biochem-Cytol.* 1961, II: 571.
30. Winkelmasin, R.R., Goddyne M.E. and Luischeid R.L.: Hypersensitivity of scleroderma cutaneous vascular smooth muscle to 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Dermatol.* 1976, 95: 51-56.
31. Seibold, J.R. and Jageneau, A.H. M. Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin a selective antagonist of the serotonin 2 (5-HT<sub>2</sub>) receptor, *Arthritis Rheum.* 1984, 27: 139-146.
32. Holein A., Axelsson, S., Falck, B. Ingemansson, S. Lunderquist, A., Montensson, H. and Reichardt, W.: Selective mesenteric vein catheterization and plasma

- serotonin determination in patients with carcinoid tumors. *World J. Surg.* 1983, 7: 223-229.
33. Reichardt, W. Ingemansson, S., Leuderquist, A., and Nobin, A: Selective mesenteric phlebography in patients with carcinoid tumors. *Gastrointest. Radiol.* 1979, 4: 179-189.
  34. Sjoerdsma, A. and Velmon, K. Carcinoid spectrum. *Gastroenterology*, 1964 47: 104-107.
  35. Baudouin-Legros M. Le Quan-Bui R.H.; Platelet serotonic in essential hypertension and in mental depression. *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; 7 (Suppl7): 512-514.
  36. Peroutka, S.J. and Snyder, S.H. Long term antidepressant treatment decreases spiro-peridol-labelled serotonin receptor binding. *Science*, 1980, 210:88-90.
  37. Meuldormans. W. Hendrickx, J. Hurkmaus, R. Absorption, excretion and metabolism of ketanserine in volunteers after oral and intravenous administration. *Clin. Res. Resp on R.* 1983, No. 53.
  38. Huet Y., Brun Beasson C.: Cardiopulmonary effects of ketanserine infusion in human pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir Dis.* 1987; 135: 114-117.
  39. Hadornance K., Lockhort E. Cardiac electrophysiologic effects of intravenous ketanserine in humans. *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10 (Suppl 3): S-81-S85.
  40. Reimann. I. W. Okonkwo PO. Klatz, V: Pharmacokinetics of ketanserine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 25, 73.

41. Trenk, D., Mosler A., Kirch, W.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist ketanserin in man. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983. 5(6), 1034.
42. Andren, L., Svensson, A.: Ketanserin in hypertension. Early clinical evaluation and dose finding study of a new 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist. *Acta Med. Scand.* 1983, 214,125.
43. Heykants, J. Woestenborghes, R. Preliminary study of the pharmacokinetics of seroquinoline in healthy subjects following intravenous, intramuscular and oral administration. *Clin. Res. Rep. on R 414668 No. 33.* 1981.
44. Meuldermaus, W., Hurkmans, R. The plasma protein binding of R 41468 and its distribution in blood. *Preclin. Res. Rep. on R 41468 No. 14* 1980.
45. Michiels, M. Embrechts. Ketanserin in the dog: Transition into the milk. Relations to plasma levels. *Preclin Res. Rep. on R 41468 No. 49.* 1983.
46. Michiels, M. Geerts, R. Tissue distribution and placental transfer of ketanserin in the wistar rat after intravenous and oral administration at 10 mg/kg. *Preclin. Res. Rep., on R 41468, 184, No. 51.*
47. Meuldermans, W., Hendrickx, J. Absorption, excretion and metabolism of ketanserin in volunteers after oral and intravenous. *Clin. Res. Rep. on R 41468-tartrate (R-49945) 1983, No. 53.*
48. Gommeren, W., Leyson, J. E. Receptor binding profile of the ketanserin metabolites: R 46742, R 49285, R 53309,

- R 56566 and R 58207. Proclin. Res. Rep. on R 41468. 1983, No. 47.
49. Schunrkes, J.A.J. Geboos, R.C.R. Pharmacological profile of metabolites of ketanserin. Proclin, Res-Rep on R 41468, No. 53. 1984.
  50. Robertson JIS, Stott D.J., Balls.G. The serotonin antagonist ketanserin in the treatment of clinical hypertension: a short review J. Hypertension 1986; 4 (suppl5): S119-21.
  51. Vanhoutte P.M. Amery A., Birkenhager W., Serotonergic mechanisms in hypertension: Focus on the effects of ketanserin. Hypertension 1987.
  52. Wing LMH, Chalmers J.P., West M.J. The effect of ketanserin on blood pressure and biochemical parameters in treated patients with essential hypertension: Clin. Exp. Hypertension. 1984; A6: 1107-17.
  53. Person B, Hedner T, Berglund G. Ketanserin in essential hypertension: effects during rest and exercise. Eur J. Clin Pharmacol. 1983; 25: 307-12.
  54. Mylecharam E.J., Phillips C.A. Markus J.R. Shaw J. Evidence for a central component to the hypertensive action of ketanserin in the dog; J. Cardiovasc Pharmacol 1985; 7(Suppl7): 114-6.
  55. Vanhoutte P.M. Ball S.G., Berdeaux A. Mechanism of action of ketanserin in hypertension. Trends Pharmacol Sci 1986; 7:58-9.

56. Person B, Hedner T, Hennurg M. Cardiovascular effects in the rat of ketanserin, a novel 5-hydroxytryptamine receptor blocking agent. *J. Pharmacol.* 1982; 34: 442-5.
57. Fogard, J. R.: Mechanism of the hypotensive effect of ketanserin. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1982; 4: 819-938.
58. Kalkman, K. D. Timmermans, P.B.W.M. Characterization of the antihypertensive properties of ketanserin (R41468) in rats. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1982, 222: 227-231.
59. Wenting G.J. Woittiez, A.J.: 5-HT, Alpha-adrenoceptors, and blood pressure. Effects of ketanserin in essential hypertension and autonomic insufficiency hypertension, 6: 100-109.
60. De Mey, CH. Vanhoutte P.M. Effect of age and spontaneous hypertension on the tachyphylaxis to 5-hydroxytryptamine and angiotensin 11 in the isolated rat kidney. *Hypertension* 3,718, (1981).
61. Doyle, A.E., Fraser, J.R.E. Reactivity of forearm vessels to vasoconstrictor substances in hypertensive and normotensive subjects. *Clin Sci.* 18,441 (1959).
62. De Cree J. Hoing M. The acute antihypertensive effect of ketanserin increases with age. *J. of Cardiovasc. Pharmacol* 1985; 7 (suppl7) S126-S127.
63. Symocus J. Vahoutte P.M. of serotonin in blood pressure regulation. Care of the postoperative surgical patient. 1985 kent Benthworth.

64. Vanhoutte P.M. Does 5-hydroxytryptamine play a role in hypertension ?TIPS 1982; 3: 370-3.
65. Helstad D.D. Armstrong M.L. Argumented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. Circ Res 1985; 54: 711-8.
66. T. Hannechouche, J.P. Fillastre, A. Ketanserin Versus Nifedipine in the treatment of essential Hypertension in patients over 50 years old: And International Multicenter study. J. of Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (supp 13) S; 107-112.
67. C. Zin, P. Copertari. Evaluation of a new antihypertensive agent ketanserin versus methyldopa in the treatment of essential hypertension in older patients. An International Multicenter trial. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 10 (supp 1 3): S112-S116.
68. C. Beretta-Piccoli, T. Amstein. Antihypertensive efficacy of ketanserin alone or in combination with a B blocker or a diuretic: The Swiss ketanserin study. J. of Cardiovasc. Pharmacol 1987; 10 (supp13) S110-S123.
69. M. Baudouin-Legros K. H. Le Quan-Bui. Platelet serotonin in essential hypertension and in mental depression.
70. Lenart Hansson and Thomas Hedner. The rationale of ketanserin therapy in hypertension. J. of. Cardiovasc. Pharmacol; 1987; 10(supp13): S39-S44.
71. Vanhoutte P.M. Serotonin and Cardiovascular system. New York: Raven Press, 1985: 147-154.