

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON NITRATOS EN
HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA EN ANCIANOS**

Estudio descriptivo-prospectivo realizado en la Clínica de Hipertensión de la Unidad de Cardiología del Hospital General San Juan de Dios en los meses de junio, julio y agosto del 2,001

HERBERTH DOUGLAS MELÉNDEZ SANTOS

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, septiembre de 2001

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Definición y análisis del problema	3
III.	Justificación	5
IV.	Objetivos	6
V.	Revisión bibliográfica	7
VI.	Metodología	18
VII.	Presentación, análisis y discusión de resultados	24
VIII.	Conclusiones	34
VIII.	Recomendaciones	35
IX.	Resumen	36
XI.	Bibliografía	37
XII.	Anexos	42

INTRODUCCION

Es bién conocido por todos que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en sujetos mayores de 65 años (13). De las enfermedades cardiovasculares la hipertensión arterial es una de las más frecuentes y principalmente la hipertensión sistólica aislada, debido a los cambios fisiopatológicos ocurridos a nivel vascular en la población anciana tales como: acumulación de radicales superóxido que disminuyen la vida media del óxido nítrico endotelial, contribuyendo a la fractura de fibras elásticas, depósitos de calcio y colágeno en la matriz de las paredes de los vasos engrosando la capa subendotelial con un mayor depósito de proteínas, lípidos y células que modifican las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales (4,23,21). Estos y otros mecanismos más que ocurren con el envejecimiento son la principal causa de hipertensión sistólica aislada.

Debido a los cambios antes mencionados que ocurren por lo general en la población anciana y la manera como a nivel vascular el óxido nítrico pasa a ser deficiente en este grupo, se les puede brindar una fuente similar aunque no igual, que imite las acciones del óxido nítrico como son los nitratos exógenos. Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente se procedió a estudiar pacientes ancianos (>65 años) con hipertensión sistólica aislada que no habían logrado normalizar su presión sistólica con tratamiento convencional. Se incluyó una muestra de 50 pacientes con estas características, a quienes se les adicionó 20mg de 5-mononitrato de isosorbide por día como tratamiento coadyuvante a la terapéutica convencional, se les tomó dos controles de presión arterial posteriores al inicio del tratamiento. Los resultados fueron satisfactorios con un descenso de 37.5mmHg como promedio de la presión sistólica en pacientes que estaban tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECAS), así como una reducción

promedio de 34.6mmHg en los pacientes que no tenían ningún factor de riesgo en relación con los otros pacientes que tenían uno ó más factores de riesgo en los cuales la reducción de la presión sistólica fue menor. También fue notorio que a la tercera semana un 28% de los pacientes había logrado una reducción de la presión sistólica de 20mmHg , con un máximo descenso a la sexta semana de 40 mmHg en un 18% de los pacientes estudiados.

Se recomienda el uso de nitratos orales como coadyuvante a la terapéutica convencional en pacientes geriátricos con hipertensión sistólica aislada, que no han tendido resultados satisfactorios en el control de su presión sistólica.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

La presión arterial está dada por la resistencia vascular periférica y el gasto cardiaco, dos factores fisiológicos importantes en el mantenimiento de la misma, sin embargo, con la edad se producen múltiples cambios tanto a nivel vascular como hormonal que pueden en determinado momento afectar tanto la presión arterial sistólica como la diastólica.

La presión arterial diastólica aumenta progresivamente con la edad hasta una meseta entre los cincuenta y sesenta años, luego cae ligeramente (9). En contraste la presión sistólica continúa aumentando de manera progresiva durante la vida. Con el envejecimiento se produce un incremento en la rigidez y un descenso en la elasticidad de la aorta y otros vasos, cambios parcialmente causados por la fractura de las fibras elásticas, depósitos de calcio y colágeno en la matriz de las paredes de los vasos engrosando la capa subendotelial con un mayor depósito de proteínas, lípidos y células, modificando las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales, alterando las reacciones a estímulos vasoactivos.

La presión arterial sistólica por arriba de 140 mmHg con una presión arterial diastólica menor de 90 mmHg se conoce como hipertensión sistólica aislada. Conviene remarcar que la presión sistólica es un marcador lineal de gran potencia para el riesgo de mortalidad global cardiovascular y cerebral (9).

El no establecer un tratamiento adecuado puede desencadenar múltiples complicaciones cardiovasculares como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, eventos cerebrovasculares, en particular hemorrágicos, incapacidad física y muerte (9,13,4,15).

Pacientes con hipertensión arterial por arriba de los 65 años que acuden a la Clínica de Hipertensión de la Unidad de

cardiología del Hospital General San Juan de Dios responden a tratamientos convencionales con agentes antihipertensivos diversos, sin embargo, en algunos pacientes no se logran reducir los niveles elevados de presión arterial sistólica a cifras menores de 140 mmHg por lo que se les puede adicionar nitratos orales como alternativa terapéutica, con el fin de normalizar los niveles de presión sistólica.

III. JUSTIFICACION

La hipertensión sistólica aislada es uno de los problemas cardiovasculares a los que se enfrenta la población geriátrica y una de las principales causas de su morbi-mortalidad. Es bien sabido que la hipertensión y el envejecimiento interactúan entre sí en forma negativa sobre el cerebro, corazón y sistema renal (3), de aquí la importancia que debe brindarse a estos pacientes con el fin de evitar estas complicaciones.

Según estudios realizados en Norteamérica un 10% de los pacientes de edad avanzada sufren hipertensión sistólica aislada; la prevalencia aumenta de 5% a la edad de los sesenta años a más de 10% en los de setenta años y 24% al llegar a los ochenta años de edad, lo que significa que más o menos una de cada tres personas mayores de sesenta y cinco años pueden verse afectadas. (10,9,4,8).

Dada la cantidad de pacientes geriátricos que acuden a la Clínica de hipertensión del Hospital General San Juan de Dios, se hace necesario conocer en nuestro medio si estos responden favorablemente a la adición de nitratos orales, y cual es el porcentaje de descenso de la presión arterial con dicho tratamiento aunado a la terapia convencional.

IV. OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer la respuesta del paciente anciano con hipertensión sistólica aislada al uso de nitratos como tratamiento adicional a la terapéutica convencional.

ESPECIFICOS:

1. Describir con qué tratamiento previo empleado, más la adición de nitratos orales se logra obtener una reducción la presión arterial sistólica.
2. Identificar los factores de riesgo que están asociados a hipertensión sistólica aislada y su relación con la respuesta al uso de nitratos.
3. Determinar el tiempo necesario de tratamiento con nitratos para normalizar la presión sistólica.

V. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

A. HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA:

1. **Definición:** Incremento de la presión arterial sistólica por arriba de 140 mmHg con una presión diastólica menor o igual a 90 mmHg (9,21,4,11,8,5,12,27).
2. **Epidemiología:** la hipertensión arterial sistólica es muy frecuente en la población mayor, una de cada dos personas mayores de 65 años pueden verse afectadas por dicho proceso (9). Tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica aumentan progresivamente con la edad efecto debido a los cambios degenerativos que tienen lugar en los grandes vasos (13,21,11,8,5).

La hipertensión sistólica aislada es frecuente después de los 44 años de edad y puede presentarse en un 15 a 43% en la población anciana de 65 años (4,29). Según datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) la prevalencia se incrementa un 0.1% a los 40 años, a 0.8% a los 50 años, 5% a los 60 años, 12.6% a los 70 años y un 23.6% a los 80 años (10,9,4,11,8).

Los factores de riesgo asociados a hipertensión sistólica aislada incluyen la edad, sexo, obesidad, consumo excesivo de sodio y de alcohol, determinantes de la rigidez de la pared arterial, y posiblemente el calcio del metabolismo de los huesos (7,29).

3. **Fisiopatología:** los niveles de presión arterial sistólica son influenciados por tres factores:

distensibilidad aórtica (complacencia), volumen latido y velocidad de eyección, cada uno es afectado por la edad (4,8,5,30). Los cambios en la estructura vascular en el envejecimiento son importantes en la patogénesis de la hipertensión sistólica aislada. Con el envejecimiento se produce un incremento en la rigidez y un descenso en la elasticidad de la aorta y otros vasos cambios parcialmente causados por la fractura de las fibras elásticas depósitos de calcio y colágeno en la matriz de las paredes de los vasos, engrosando la capa subendotelial con un mayor depósito de proteínas, lípidos y células, modificando las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales alterando las reacciones a estímulos vasoactivos (10,21,23,26,4,11,8).

El anciano se caracteriza hemodinámicamente por un bajo gasto cardiaco debido a una disminución del volumen sistólico y una resistencia periférica alta por los mecanismos mencionados anteriormente. Se ha sugerido que la acumulación de radicales superóxido en los vasos de sujetos ancianos puede disminuir la vida media del óxido nítrico dando una mayor producción de factores vasoconstrictores derivados de la ciclooxigenasa contribuyendo a la disfunción endotelial (10,13,23,30). Algunos factores mecánicos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión sistólica han sido mencionados anteriormente. A continuación se mencionaran otros factores contribuyentes en dicho proceso tales como:

- a. Sensibilidad al sodio: con la edad se produce un descenso en la excreción de sodio, debido a un descenso de la tasa de filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y de la habilidad de concentración renal. Un descenso en el transporte activo de sodio, hace que este se incremente a

nivel citoplásmico, produciendo al mismo tiempo un incremento del calcio intracelular lo que produce un incremento en el tono del músculo liso aumentando la resistencia vascular periférica (vasoconstricción) reflejo de un estímulo nervioso (30,21).

- b. Sistema nervioso simpático: el incremento en la actividad del sistema nervioso simpático con la edad se refleja por el aumento en los niveles de epinefrina plasmática, con un incremento en los niveles de dopamina-beta hidroxilasa y nor epinefrina en los nervios simpáticos (21,10,4).
- c. Hormonales: se presenta una disminución de la renina plasmática, angioténsina aldosterona de manera progresiva (10,21).
- d. Receptores alfa y beta adrenérgicos: una pérdida de la respuesta de los receptores beta-adrenérgicos en varios tejidos envejecidos, resultado de un descenso de la actividad de la adenilciclase activada por agonistas beta-adrenérgicos. También se ha reportado una disminución en el número de receptores alfa-adrenérgicos en estos pacientes. La liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas responden con vasoconstricción resultado de la alteración de estos receptores con la edad (21,4).
- e. Barorreceptores: un descenso en la presión de los barorreceptores seno-aórticos sensibles contribuye al incremento en la actividad de los nervios simpáticos, elevación de los niveles de nor adrenalina en el plasma, así como disminución de la sensibilidad de los barorreceptores cardio

pulmonares, estos juegan un papel importante en la génesis de la hipertensión sistólica aislada (21).

4. Diagnostico diferencial:

- a. Pseudohipertensión: son lecturas falsas como consecuencia de la rigidez de la pared arterial que impiden el colapso de la mismas al insuflar el manguito del esfigmomanómetro, clasificando como hipertensos aquellos en los que no desaparece el pulso con la maniobra de Osler (9,4,19,16).
- b. Hipertensión en bata blanca: efecto que ocurre en un 15 a 20% de pacientes ancianos particularmente más común en la mujer, caracterizada por elevación de la tensión arterial en el consultorio pero controles domiciliarios normales (9,4,16).

5. Riesgo cardiovascular:

Conviene remarcar que la presión sistólica es un marcador lineal de gran potencia para la mortalidad global, cardiovascular y cerebral, mientras que la presión diastólica es solo para la mortalidad cardiovascular (9).

El 50% de la mortalidad en ancianos depende de las complicaciones cardiovasculares con un riesgo de insuficiencia cardiaca mayor de 6.9%, cardiopatía isquémica mayor de 3.8%, accidentes cerebro vasculares hemorrágicos mayor de 2.5%, enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente) y fallo renal (9,15,13,4). Una reducción de la presión sistólica de 10, 15 ó 20 mmHg es beneficiosa y suficiente para reducir los riesgos de sufrir un

accidente cerebrovascular fatal o no fatal hasta en un 40%, el riesgo de enfermedad coronaria en un 10 a 15% (11,9,13).

6. Alternativas terapéuticas:

a. Tratamiento no farmacológico: los consejos dietéticos y la modificación del estilo de vida constituye la base primaria de todo paciente incluso en los ancianos. Tiene que evitarse el tabaco, cafeína y limitarse la ingesta de alcohol a no más de 8 onzas de vino, 24 onzas de cerveza o 2 onzas de whisky por día. Una reducción del sodio de la dieta a menos de 2,400 mg al día y un programa de reducción de peso, incluyendo ejercicios de actividad física aeróbica. El potasio quizá el calcio y el magnesio pueden estar indicados en el paciente anciano hipertenso que cursa con deficiencia de nutrientes, todo esto puede ser necesario a pesar de la instalación del tratamiento farmacológico (13,21,4,5,3).

b. Tratamiento farmacológico:

i. Diuréticos: bajan la presión arterial vía disminución del volumen plasmático y disminuyen la resistencia arterial periférica, están indicados en pacientes con bajo gasto cardiaco, sin embargo tienen muchos efectos adversos en este grupo de edad dependiendo de la dosis y duración del tratamiento los cuales son: hipokalemia, hipomagnesemia, hipoglicemia, hiperlipidemia (9,13,21,4,8,5).

ii. Beta bloqueadores: disminuyen el gasto cardiaco y tienden a reducir la distensibilidad arterial y a

la vez aumentan el tono vagal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen disminuida su fuerza muscular, potencia física y sexual, así como la circulación periférica, estos fármacos pueden contribuir en forma negativa, dando síntomas como pesadez en las piernas, cansancio al esfuerzo y frialdad de manos y pies, son relativamente contraindicados en pacientes con broncoespasmo, bradicardia sinusal, síndrome de seno enfermo, bloqueos cardíacos de primer grado. Contraindicados en pacientes diabéticos que reciben insulina y pacientes con significativa depresión (9,13,21,4,11,8,6,5).

iii. Calcioantagonistas: reducen significativamente la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión sistólica aislada y puede usarse en pacientes con broncoespasmo, cefalea, migraña, espasmo esofágico y fenómeno de Raynaud, son más eficaces como monoterapia. Los efectos adversos incluyen mareos, constipación y con las dihidropiridinas edema. Pacientes que reciben dosis sublingual de nifedipina presentan cambios en la onda T acompañando al descenso de la presión arterial, así como puede incrementar el riesgo de infarto agudo del miocardio o muerte súbita si se le proporcionan altas dosis (21,4,6,5).

iv. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I: producen su efecto hipotensor disminuyendo la angiotensina II así como a nivel local en la pared vascular disminuyendo la resistencia periférica, son de elección si la hipertensión es complicada por insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción sistólica, baja

fracción de eyección, pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Sus efectos adversos son la tos, la cual desaparece al suspender el tratamiento, con la primera dosis puede ocurrir hipotensión alteraciones del gusto, hiperkalemia, rara vez edema angioneurítico (9,13,21,4,5).

- v. Bloqueadores de receptores de angiotensina II: son el losartán, el valsartán, el irbesartán, el candesartán y el termisartán, más recientemente introducidos en las clases de fármacos anti-hipertensivos. Usados en pacientes con hipertensión, dosis diarias producen efectos hemodinámicos y reducen eficazmente la presión arterial de manera similar a los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina II. Los efectos adversos son infrecuentes, algunos compuestos (losartán) pueden reducir significativamente los niveles de ácido úrico. Otros de estos compuestos no deben usarse durante el embarazo. También produce reducción de la función renal en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en un riñón solitario. No deben usarse en pacientes con histotia de angiodema (4).

B. NITRATOS:

1. Definición:

Son ésteres de poliol del ácido nítrico en tanto que los nitratos orgánicos son esteres de ácido nitroso (17,2).

Los nitratos, nitritos orgánicos y varios otros compuestos que tienen la capacidad de desnitración para liberar óxido nítrico, han sido denominados nitrovasodilatadores.

Antes de mencionar como actúan los nitratos orgánicos describiré brevemente la función del óxido nítrico endógeno o también conocido como factor relajante derivado del endotelio (2).

2.Oxido Nítrico:

El endotelio como capa interna de los vasos sanguíneos aporta una superficie “no coagulante” que actúa como una membrana semipermeable, además de ésta función tiene propiedades vasorrelajadoras, que dependen de la liberación de una sustancia humoral llamada factor relajante derivado del endotelio que por mecanismos autócrinos, parácrinos y endócrinos regulan el tono del músculo liso de los vasos, la adherencia y agregación plaquetaria, la coagulación local y el crecimiento vascular (23,17). Entre las sustancias vasodilatadoras que producen y liberan las células del endotelio están, el factor relajante derivado del endotelio, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y prostaciclina. Entre los vasoconstrictores están factores derivados de la ciclooxigenasa (tromboxano A2 y prostaglandina H2), endotelina y angiotensina II (23). En presencia de oxígeno molecular, la L-arginina es convertida al intermediario N-hidroxi-L-arginina por una donación electrónica del NADPH, acción mediada por el óxido nítrico sintasa (enzima que requiere Ca/calmodulina/B-NADPH como cofactores) generando como producto secundario citrulina. El óxido nítrico resultante de esta acción enzimática activa la guanilil ciclasa, la cual incrementa las concentraciones intracelulares de Guanosín 3',5' monofosfato cíclico (GMPc) produciendo alteración en la fosforilación de diversas proteínas del músculo liso, originando la desfosforilación de la cadena ligera de miosina, produciendo la relajación de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, proceso llevado a cabo en forma constante en la circulación sistémica. Dado que el óxido nítrico es una molécula de corta duración (unos cuantos segundos) rápidamente atrapada por la

hemoglobina, su efecto debe ser potenciado por la enzima superóxido dismutasa que destruye radicales libres que secuestran el óxido nítrico (23,18,17,22,2).

Análogos de la L-arginina como metil-L-arginina (L-NMA) o el metil ester de nitro L-arginina (L-NAME) bloquean eficazmente la síntesis de óxido nítrico y con ello la vasodilatación que depende del endotelio, aumentando el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II lo que produce aumento del tono vascular (23,18).

Luego de la breve descripción presentada de cómo el óxido nítrico producido endógenamente mantiene vaso dilatación en diferentes vasos, se procede a mencionar una clase de nitratos producidos exógenamente cuyo fin es producir vasodilatación de una manera muy similar al factor relajante derivado del endotelio en los vasos sanguíneos que han perdido por algún mecanismo su capacidad vasodilatadora mediada por el óxido nítrico.

3. Nitratos Orgánicos Exógenos:

Los hay de dos tipos: nitratos orgánicos de masa molecular baja (nitroglicerina) y los nitratos de masa molecular alta (tetrahidrato de eritril y de pentaeritril, dinitrato de isosorbide), estos últimos son sólidos (17,12).

- a. Nitroglicerina: primer nitrato sintetizado cuyos beneficios fueron para pacientes anginosos de aquella época. Una molécula de nitroglicerina reacciona con dos moléculas de glutatión reducido para liberar un ión nitrito inorgánico a partir de la posición 2 ó 3, los productos son 1,3 ó 1,2 glicerildinitrato y glutatión oxidado, la conversión a óxido nítrico es enzimáticamente. El óxido nítrico o nitrositol formado por la nitroglicerina activa la enzima citoplásmica guanilato ciclasa, la catalización en la formación de monofosfato de

guanosina cíclico a partir de difosfato de guanosina. El monofosfato de guanosina cíclico induce cambios intracelulares de calcio con el retículo sarcoplásmico, dando como resultado un descenso temporal de calcio intracelular y subsecuente vasodilatación (17,1,2).

- b. Dinitrato de isosorbide: es un derivado de la nitroglicerina pero con acción prolongada. La principal vía de metabolismo de este fármaco en seres humano ocurre mediante desnitrición enzimática, seguida por formación de conjugados glucorónido, mecanismo por el cual produce vasodilatación. La administración sublingual produce cifras plasmáticas máximas del medicamento a los seis minutos y el decremento de la concentración es rápido (vida media alrededor de 45 minutos). Los metabolitos iniciales primarios son el isosorbide-2-monitrato e isosorbide-5-mononitrato, con vidas medias mucho más prolongadas. Se cree que la eficacia terapéutica del dinitrato de isosorbide depende al menos en parte de dichos metabolitos (17,12).
- c. Isosorbide-5-mononitrato: uno de los metabolitos primarios del dinitrato de isosorbide que se separó con el fin de obtener niveles más prolongados en los pacientes ya que la vida media de este último es de más o menos cinco horas, además posee excelente biodisponibilidad después de proporcionarlo por vía oral, de modo que la dosificación puede ser menos frecuente (17).

Algunos pacientes ancianos pueden persistir con niveles elevadísimos de presión arterial sistólica a pesar de estar recibiendo un variada farmacología antihipertensiva, estos pacientes se benefician con

la adición de nitratos como alternativa terapéutica, como lo demuestra el estudio realizado por Duchier y colaboradores en la cual comparó un placebo con una sustancia oral de dinitrato de isosorbide (20mg dos veces al día) en cuarenta ancianos (hombres de 80 años de edad) con hipertensión. Después de cuatro semanas de terapia, la presión sistólica se redujo 30 mmHg con los nitratos en relación a los placebos. Otras formas de dinitrato también pueden ser efectivas (4,7). Otro estudio ha reportado descensos de 17 mmHg en la presión sistólica y un descenso significativo de 17 mmHg en la presión del pulso en pacientes que usaron 20 mg de dinitrato de isosorbide dos veces al día (5,25).

VI. MATERIALES METODOS

A. METODOLOGÍA:

1. TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo-prospectivo.

2. SUJETO DE ESTUDIO:

Pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de hipertensión sistólica aislada que acuden a la Clínica de Hipertensión del Hospital General San Juan De Dios con tratamiento previo.

3. POBLACIÓN O MUESTRA DE ESTUDIO:

La clínica de Hipertensión Arterial cuenta con un total de 100 pacientes mayores de 65 años hipertensos, de este grupo 70 pacientes tienen diagnosticada hipertensión sistólica. Se eligieron 50 pacientes con diagnóstico de hipertensión sistólica aislada quienes a pesar de estar con tratamiento convencional no se les había logrado reducir los niveles de presión arterial sistólica a 140 mmHg ó menos según la última toma de presión arterial.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

a. Inclusión:

- i. Pacientes mayores de 65 años.
- ii. Pacientes de cualquier sexo.
- iii. Diagnóstico de hipertensión sistólica aislada
- iv. Con tratamiento previo y último control de presión arterial elevado.

b. Exclusión:

- i. Pacientes con hipertensión sistólica aislada que se encuentren normotensos con el tratamiento convencional.
- ii. Pacientes con hipertensión sistólica aislada descompensada (urgencia y emergencia hipertensiva).
- iii. Pacientes con hipertensión sistólica aislada y que presentan alguna complicación aguda o subaguda, tales como eventos cerebrovasculares, infarto agudo del miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva.
- iv. Pacientes que no acepten participar en el estudio.

5. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Tratamiento previo	Conjunto de medios empleados para la curación de una enfermedad.	Todas las acciones farmacológicas (IECAS B- bloqueadores, diuréticos, calcioantagonistas) y no farmacológicas (dieta y ejercicio) utilizadas para el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada por el paciente sin obtener resultados hasta el momento del estudio.	Nominal	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), Calcioantagonistas B-Bloqueadores, Diuréticos, Bloqueadores de los receptores de angiotensina II, Ejercicio y dieta hiposodica.
Tiempo	Duración determinada por la sucesión de los acontecimientos, particularmente los días, noches y estaciones.	Momento que transcurre entre la adición de nitratos y los cambios esperados en la presión arterial.	Nominal	Semanas
Factor de riesgo	Cualquier característica o circunstancia detectable en individuos o en grupos asociados con una probabilidad incrementada de un daño a la salud.	Todos los factores individuales modificables y no modificables que caracterizan a cada individuo al desarrollo de hipertensión sistólica aislada.	Nominal	Tabaquismo Alcoholismo crónico o agudo. Obesidad

6. Instrumento de recolección de datos.

A todo paciente con hipertensión sistólica aislada con tratamiento previo y que no alcanzaba las cifras de presión sistólica según última visita, se le llenó una boleta que incluía sus datos generales, tipo de tratamiento, factor o factores de riesgo asociados, toma de presión inicial y controles posteriores al adicionar los nitratos.

7. Ejecución de la investigación:

Fueron incluidos en el estudio 50 pacientes mayores de 65 años ambos sexos que estaban con hipertensión sistólica aislada, a los que se les adicionó 20 mg de 5-mononitrato de isosorbide como coadyuvante al medicamento regularmente usado, por vía oral durante seis semanas. A la tercera semana de tratamiento fueron nuevamente evaluados para un nuevo control de presión arterial y una posterior toma de presión a la sexta semana de tratamiento con el fin de evaluar la eficacia del nitrato.

8. Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico:

Se presentan los resultados del estudio en cuadros de asociación y en gráficas. El análisis estadístico se presenta en porcentaje de disminución de la presión arterial alcanzado con los nitratos tomando en cuenta el tratamiento previo del paciente y/o factores de riesgo asociados.

9. Aspectos éticos de la investigación:

Fueron incluidos solo los pacientes que desearon participar, explicándoles los beneficios del uso de nitratos asociados al tratamiento antihipertensivo previo, explicándoles que tenían que asistir a controles de presión arterial en las semanas siguientes al inicio del nitrato. En ningún momento se les forzó a continuar en el estudio, si estos se sentían incómodos con el tratamiento. No se dieron nombres o número de registros al publicar los resultados, respetando la confidencialidad de los pacientes estudiados.

B. RECURSOS:

1. Humanos:

- a. Revisor
- b. Asesor
- d. Investigador

2. Físicos:

- a. Clínica de hipertensión, del Hospital General San Juan de Dios.

3. Equipo:

- a. Esfigmomanómetro
- b. Estetoscopio.
- c. Computadora.
- d. 5- mononitrato de Isosorbide.

4. Papelería:

- a. Boleta de recolección de datos.
- b. Hojas de papel bond.

5. Económicos:

Material	Cantidad	Costo
5-mononitrato de isosorbide	2,100 tabletas	Q. 680.00
Hojas de papel bon	200 hojas	Q. 15.00
Tinta de impresora	1 cartucho	Q. 300.00
Impresión de Tesis	50 tesis	Q. 900.00
Total		Q. 1,895.00

VII. PRESENTACIÓN, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultados del tratamiento con nitratos en hipertensión sistólica aislada en ancianos, estudio prospectivo realizado en la unidad de cardiología del Hospital General San Juan de Dios en los meses de junio, julio y agosto del 2,001

CUADRO No. 1

Distribución por edad y sexo.

EDAD	n	MASCULINO	%	FEMENINO	%
65-67	11	1	2	10	20
68-70	7	0	0	7	14
71-73	12	2	4	10	20
74-76	5	0	0	5	10
77-79	5	0	0	5	10
80-82	5	1	2	4	8
83-85	2	0	0	2	4
86-88	1	0	0	1	2
89-91	2	1	2	1	2
TOTAL	50	5	10	45	90

FUENTE: Boleta de recolección de datos

ANÁLISIS DEL CUADRO No.1

El sexo femenino resulto ser el grupo que con mayor frecuencia presentó hipertensión sistólica aislada, debido probablemente a que es el sexo que acude con mayor regularidad a los servicios de salud.

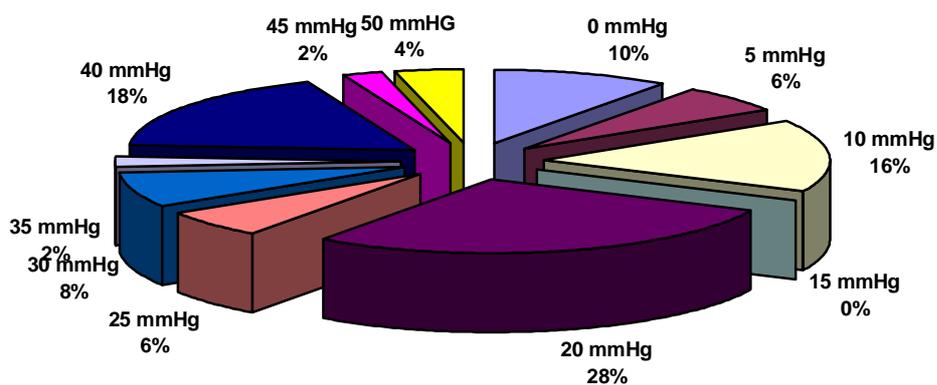
CUADRO No. 2

Reducción de la presión arterial sistólica a la tercera semana de tratamiento con 5-mononitrato de isosorbide

mmHg	NUMERO DE PACIENTES	% DE PACIENTES QUE ALCANZO DICHA REDUCCIÓN
0	5	10
5	3	6
10	8	16
15	0	0
20	14	28
25	3	6
30	4	8
35	1	2
40	9	18
45	1	2
50	2	4
TOTAL	50	100

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No.2



FUENTE: Cuadro No.2

ANALISIS DEL CUADRO Y GRAFICA No. 2

La respuesta obtenida al adicionar 5 mononitrato de isosorbide al tratamiento previo fue satisfactoria ya que un 28% del total de pacientes logró una reducción máxima de 20 mmHg a la tercera semana, se puede deducir que los nitratos logran reducir las cifras de presión sistólica en un corto periodo de tiempo como lo es menos de tres semanas posteriores a la adición a el tratamiento previo establecido.

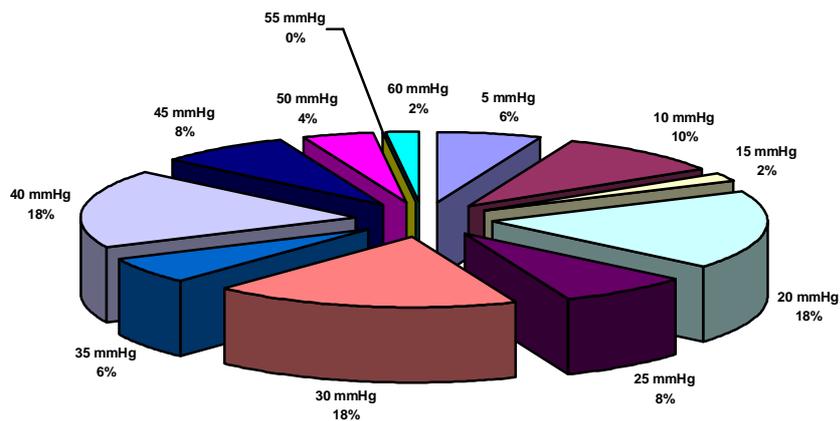
CUADRO No. 3

Reducción de la presión arterial sistólica a la sexta semana de tratamiento con 5-mononitrato de isosorbide

mmHg	NUMERO DE PACIENTES	% DE PACIENTES QUE ALCANZARON DICHA REDUCCION
5	3	6
10	5	10
15	1	2
20	9	18
25	4	8
30	9	18
35	3	6
40	9	18
45	4	8
50	2	4
55	0	0
60	1	2
TOTAL	50	100

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 3



FUENTE: Cuadro No. 3

ANALISIS DEL CUADRO Y GRAFICA No.3

La reducción máxima alcanzada de presión sistólica fue de 40 a 30 mmHg en un 36% de los pacientes estudiados en un término de seis semanas de estar recibiendo 20 mg de 5-mononitrato de isosorbide por día, cifras alcanzadas cuando el nitrato se adicionó a la terapéutica convencional. En los cuadros y gráficas posteriores se menciona la mejor respuesta, comparando con qué antihipertensivo se logró una mejor cifra de reducción de presión y que tipo de pacientes se beneficiaron con dicho resultado. Las cifras de reducción esperadas fueron a las seis semanas ya que la respuesta en todo medicamento antihipertensivo se evalúa como promedio en 4 semanas, posterior a esto ya no hay variaciones significativas de presión arterial.

CUADRO No. 4

Tratamiento previo más la adición de 5-monitrato de isosorbide y la reducción de la presión arterial sistólica

TRATAMIENTO PREVIO	NUMERO DE PACIENTES	%	REDUCCIÓN PROMEDIO DE PRESIÓN SISTOLICA mmHg	NUMERO DE PACIENTES CON DICHA REDUCCION	%
IECAS	19	38.0	35.7	11	22.0
Bloqueadores AT 1	7	14.0	25.0	4	8.0
Diuréticos	7	14.0	22.8	2	4.0
Calcioantagonistas	5	10	25.0	3	6.0
IECAS+Calcioantago.	3	6	16.6	1	2.0
Calcioan+B-Bloquea.	3	6	30.0	2	4.0
IECAS+Diureticos	2	4	12.5	1	2.0
Diuréticos+Calcioan.	2	4	27.5	1	2.0
Calcioan+Bloq. AT 1	1	2	4.0	1	2.0
B-Bloqueadores	1	2	3.0	1	2.0
TOTAL	50	100		27	54.0

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

ANÁLISIS DEL CUADRO No4

Los pacientes que durante el estudio tuvieron mejores resultados fueron los que estaban tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (bloqueadores AT 1). El 22% de los que estaban tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina logró una reducción de 35.7 mmHg o mayor, mientras que los pacientes que utilizaron bloqueadores de los receptores de angiotensina II lograron una reducción de 25 mmHg o mayor, al adicionar el mononitrato de isosorbide. Una de las explicaciones del porqué se obtuvo mejores resultados con estos dos antihipertensivos es que ambos tienen como

objeto reducir la angiotensina II, ya sea en su formación o en su unión a los receptores vasculares evitando la vasoconstricción, y al adicionar los nitratos producen una mayor vasodilatación logrando una reducción de la presión sistólica.

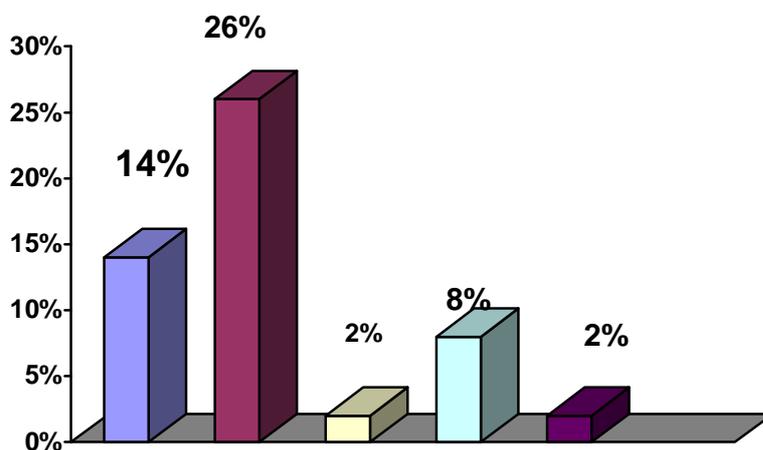
CUADRO No. 5

Factores de riesgo asociados con la reducción de la presión sistólica al uso de 5-mononitrato de isosorbide

FACTOR DE RIESGO	NUMERO DE PACIENTES	%	PROMEDIO DE REDUCCIÓN DE PRESION SISTOLICA mmHg	NUMERO DE PACIENTES QUE ALCANZARON DICHA CIFRA	%
Sin factor de riesgo	15	30.0	34.6	7	14.0
Obesidad	24	48.0	29.5	13	26.0
Fumador	3	6.0	20.0	1	2.0
Alcoholismo crónico ó agudo	7	14.0	28.5	4	8.0
Obesidad+ alcoholismo	1	2.0	5.0	1	2.0
TOTAL	50	100		26	52.0

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 5



■ Sin factor de riesgo	■ Obesidad
■ fumador	■ alcoholismo crónico o agudo
■ Obesidad+alcoholismo 5 mmHg	

ANÁLISIS DEL CUADRO Y GRAFICA No. 5

Los pacientes que no tenían ningún factor de riesgo asociado tales como obesidad, tabaquismo ó alcoholismo tuvieron una mejor respuesta al uso de los nitratos, ya que en este grupo un 14% logró una reducción de 34.6 mmHg ó mayor. La gran mayoría de los pacientes estudiados tenían como factor de riesgo obesidad, contribuyendo a un mayor almacenamiento de tejido adiposo, y por lo mismo a una menor reducción de la presión sistólica, ya que estos cambios también se dan a nivel vascular produciéndose un engrosamiento de la capa sub endotelial con un mayor depósito de proteínas, lípidos y células que modifican las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales, lo que podría explicar la causa de que en los obesos la reducción de presión sistólica fuera de 29.5 mmHg. Se deduce que entre más factores de riesgo asociados, menor reducción de la presión sistólica con el uso de los nitratos.

VII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes geriátricos con hipertensión sistólica aislada responden favorablemente al adicionar nitratos orales al tratamiento convencional.
2. El 18% de los pacientes con hipertensión sistólica aislada lograron una de 40 mmHg a la sexta semana de estar tomando 20 mg de 5-mononitrato de isosorbide por día.
3. Los pacientes que no tenían factores de riesgo asociados obtuvieron una mayor reducción de presión sistólica al adicionar 5-mononitrato de isosorbide.
4. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina asociados con 20 mg de 5-mononitrato de isosorbide como tratamiento coadyuvante lograron descender los niveles de presión arterial sistólica en la población anciana de una manera más eficaz, que los que emplearon otros antihipertensivos.

IX. RECOMENDACIONES

1. Implementar el uso de nitratos (5-mononitrato de isosorbide) como tratamiento coadyuvante en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada que no responden al tratamiento convencional.
2. Iniciar dosis bajas de nitratos en pacientes ancianos que tienen hipertensión sistólica aislada limítrofe.
3. El uso de nitratos en pacientes geriátricos debe ir seguido de terapia no farmacológica (dieta y ejercicio) con el fin de alcanzar una mejor reducción de la presión sistólica.

X. RESUMEN

Debido a los cambios fisiopatológicos que ocurren a nivel vascular asociados al envejecimiento como: la acumulación de radicales superóxido, una menor vida del óxido nítrico, el engrosamiento de la capa subendotelial, un mayor incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y la pérdida de los receptores beta-adrenérgicos en varios tejidos envejecidos, es importante tener en cuenta que la incidencia de hipertensión sistólica aislada aumenta con la edad del individuo. El estudio incluyó 50 pacientes de ambos sexos con o sin factores de riesgo asociados que estaban con tratamiento establecido sin embargo no habían logrado una reducción de la presión sistólica por lo que se les adicionó 20 mg de 5 - mononitrato de isosorbide por día durante un periodo de seis semanas. Los resultados fueron satisfactorios en los pacientes que no tenían ningún factor de riesgo en quienes se logró una reducción de 34.6 mmHg. Los pacientes que estaban usando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tuvieron una mejor respuesta con una reducción de 35.7 mmHg que el resto de pacientes que tenía asociado otro antihipertensivo. La respuesta con los nitratos se pudo observar a la tercera semana de tratamiento ya que para esa semana el 28% había logrado una reducción máxima de 20 mmHg, con una reducción de presión sistólica al final del estudio de 40 mmHg en un 18% de los pacientes. Se recomienda el empleo de nitratos en pacientes con hipertensión sistólica aislada que a pesar de estar con tratamiento antihipertensivo previo no han logrado un descenso satisfactorio de su presión.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams Jonathan. Beneficial action of nitrates in cardiovascular disease The American Journal of Cardiology 1996 may;77,31-37c.
2. Abrams Jonathan. Nitrates In Frishman W. The medical clinics of North America, cardiovascular pharmacotherapy I canda; saunder, 1988.72 (pp 1-31).
3. Appel Lawrence J. et al Effects of reduced sodium intake of hypertension control in older individuals. Archives Internal medicine 2001 march. 161; 685-693.
4. Beller G.A. et al Systolic hypertension in the elderly. Current problems in cardiology 1997 August (8);410-435.
5. Dallas, W.H. A rational approach to the treatment of hypertension in special populations.
<http://www.aafp.org/afp/990700ap/156.html>.
6. Disdale, Henry. Searching for a link between calcium-channel blocker and cognitive function.
<http://www.cma.ca/cmaj/vol-161/Issue-5/pdf/pg534pdf>.
7. Duchier J et al. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic systemic hypertension in the elderly. The Journal of Cardiology 1987,60; 99-102.
8. Gifford, Ray. MitoS acerca de la hipertensión en el anciano En Frahlich E.D. Clínicas de Norteamérica. Madrid; Interamericana 1987,5 (pp 1057-1067).

9. Hipertensión arterial en el paciente de edad avanzada.
<File://a:/hta3e.htm>.
10. Mena Miranda, Vivian. Oxido nítrico/sepsis. Controversias en su metabolismo, funciones y utilización.
<http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol71499/ped09499.htm>..
11. Moser, Marvin. Et al Isolated systolic hypertension: an update.
<http://www.medscape.com/lejacq/jch/200/vo2.no3/jch0203.04.mose/jch0203.04.mose.html>.
12. Mckenzie Clark. Hypertension a In Ewald G. Mckenzie. The Washinton Manual 28 ed. Washinton;Chocpenning 1995 641 (pp 67-81).
13. Nada, Miguel. Hipertensión arterial en el paciente de edad avanzada.
<File://a:/hta3e.htm>.
14. Náger, Cristina M. Combinar fármacos, útil en la terapia de la hipertensión sistólica aislada.
<http://diariomedico.recoletos.es/mfamiliar/n071097tris.html>
15. O'Donnell, C.J. et al Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risk of cardiovascular disease and mortality in male physicians. JAM 1997 march 4.95(5):1132-1137.

16. Polo F. Herman et al. Guía para el manejo de pacientes con hipertensión arterial. Programa Argonauta Cardona 1997 14 pp.
17. Roberson, Rose M. Nitratos orgánicos. En Hardwar J, Limberd L, Molinof, Ruddon, Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 edición. México: Interamericana. 1996, T I (pp 814-821).
18. Sánchez M, A. Et al Papel del óxido nítrico en la modulación de la respuesta vascular a angiotensina II en ratas hipertensas. Archivos del instituto de cardiología de México. 1996 jul-Agos 66(1); 306-312.
19. Simón Clara. La terapia con nitratos se podría extender al Ictus, hipertensión arterial, diabetes y fallo cardiaco. <http://diariomedico.com/cardio/n240999.html>.
20. Sorrentino, Matthew J. Turning up heat on hypertension <http://www.posgradmed.com/issues/1999/050199/sorrentino.htm>.
21. Sowers, James R. et al Therapeutic approach to hypertension in the elderly. In: Boone J. L. Primary care clinic in office practice hypertension. Philadelphia: Saunder, 1991; 18 (pp 593-602).
22. Suares M Pablo. Liberación del óxido nítrico inducido por el flujo sanguíneo novedades y perspectivas de investigación. Archivos del instituto de cardiología de México. 2000, marzo-abril 70(1); 197-202.

23. Susic, Dinko. Hipertensión, envejecimiento y aterosclerosis. En: Frohlich E. D. Clínicas de Norteamérica, Hipertensión esencial I. México: Interamericana 5, 1997 (pp 1225-1231).
24. Smulyn, Harold. Et al The diastolic blood pressure in systolic hypertension. Annals of internal medicine. 2000, feb, 132(3);233-237.
25. Starmans, Kool. Et al. Treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension with isosorbide in asymmetric dosing schedule. Journal hum hypertens. 1998, 12;557-561
26. Swales, JD. Clinical hypertension; treatment of hypertension in the elderly. Miami, Chapman and Hall 1979.
27. Vardan, Suman and Mookherjee S. Systolic hypertension in the elderly, high systolic, low diastolic and increased pulsed pressure.
<http://www.mmhc.com/cg/articles/cg0010/vardan.html>.
28. Ventajas del tratamiento de hipertensión arterial sistólica con bisoprostol e hidroclorotiazida en personas mayores.
<http://www.iladiba.com/html/noticias/2000/oct6-3htm>.
29. Wilking, S. V. et al Determinants of isolated systolic hypertension. JAMA 1998 (260); 3,451-3452.

30. Zowebthal, Dawd. Geriatric hipertensión. In: Séller, Roberlt. Prymari care clinics in office practice symposiun Cardiac diseas, advances in prevention, and management. Canada: Saunder, 1985. 12 (pp 104-105).

XII. ANEXO

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIDAD DE TESIS

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON NITRATOS EN HIPERTENSIÓN
SISTÓLICA AISLADA EN ANCIANOS

Herberth Douglas Meléndez Santos.

No. Reg. _____

1. Edad: _____ Sexo: _____

Antes del Tratamiento con nitratos

2. Fecha: _____ P/A: _____

Inicio del tratamiento

3. Mononitrato de isosorbide 20 mg por día en dos dosis.

Fecha: _____

Controles de presión arterial

4. Fecha: _____ Fecha: _____

Tercera semana: _____ Sexta semana: _____

Tratamiento previo

5. ANTIHIPERTENSIVO TIEMPO DE TOMARLO

a. Diuréticos _____

b. B-bloqueadores _____

c. Inhibidores de la enzima
convertidora de angiotensina (IECAS). _____

d. Calcioantagonistas _____

e. Bloqueadores de los receptores
de angiotensina II _____

6. Factores de Riesgo asociados:

a. Fumador b. Bebedor de alcohol crónico ó agudo c. Obesidad.

