

# Registro continuo de presión arterial ambulatoria (RCPAA) en hipertensos esenciales tratados con verapamil retard en dosis única. Respuesta al ejercicio isométrico\*

J. Mora, J. Ocón y G. del Río

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología.  
Fundación Puigvert. Barcelona.

## RESUMEN

Veintiún pacientes afectos de hipertensión arterial esencial fueron tratados con verapamil retard en dosis única diaria (240-360 mg) por la mañana. Se valoró la presión arterial casual y la presión arterial mediante un aparato de registro continuo de presión arterial no invasivo durante veinticuatro horas. Se realizó un test de ejercicio isométrico y se midieron parámetros bioquímicos y hormonales (actividad renina plasmática y aldosterona) antes y después del tratamiento. Se observó con verapamil retard una disminución significativa de la presión arterial casual ( $163 \pm 20/102 \pm 11$  vs  $141 \pm 20/89 \pm 12$ ,  $p < 0,001$ ), y de la presión arterial y frecuencia cardíaca mediante el registro continuo de presión arterial ambulatoria ( $143 \pm 16/96 \pm 10$  vs  $132 \pm 14/90 \pm 10$ ,  $p < 0,005$ ) ( $85 \pm 8$  vs  $80 \pm 9$ ,  $p < 0,001$ ). El verapamil retard produjo una disminución y atenuación de la respuesta presora al ejercicio isométrico (presión arterial sistólica:  $+56 \pm 21$  mmHg vs  $+47 \pm 20$ ,  $p < 0,05$ . PA diastólica:  $+35 \pm 17$  mmHg vs  $+24 \pm 13$ ,  $p < 0,01$ ). No se observaron variaciones en los parámetros bioquímicos y sí una tendencia a aumentar la aldosterona urinaria tras verapamil retard ( $50 \pm 27$  nmol/24 h vs  $58 \pm 25$  nmol/24 h,  $p < 0,05$ ).

Palabras clave: **Verapamil retard. Presión arterial casual. Registro continuo de presión arterial ambulatoria (RCPAA). Ejercicio isométrico.**

## CONTINUOUS RECORDING IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION TREATED WITH VERAPAMIL RETARD

### SUMMARY

21 patients with essential hypertension, were treated with verapamil retard once a day (240-360 mg) in the morning. We measured casual blood pressure through 24 hours with a non invasive device. Isometric exercise was performed. We determined PRA and aldosterone and general biochemistry before and after the treatment. We observed with verapamil retard a significant decrease of the casual

Recibido: 24-VI-88.  
Versión definitiva: 17-X-88.  
Aceptado: 20-X-88.

Correspondencia: Dr. J-Mora Maciá  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Puigvert.  
Cartagena, 340-350.  
08025 Barcelona.

(\*) Este trabajo ha sido galardonado con el primer accésit al Premio Knoll 1987, otorgado por la Liga Española para la Lucha Contra la Hipertensión Arterial.

blood pressure ( $163 \pm 20/102 \pm 11$  vs  $141 \pm 20/89 \pm 12$ ,  $p < 0,001$ ), which was confirmed by the continuous recording ( $143 \pm 16/96 \pm 10$  vs  $132 \pm 14/90 \pm 10$ ,  $p < 0.005$ ) ( $85 \pm 8$  vs  $80 \pm 9$ ,  $p < 0.001$ ).

Verapamil retard reduced the pressor response to isometric exercise (systolic blood pressure  $+56 \pm 21$  mmHg vs  $+47 \pm 20$ ,  $p < 0.05$ ; diastolic blood pressure  $+35 \pm 17$  mmHg vs  $+24 \pm 13$ ,  $p < 0.01$ ). There were not variations in the biochemical measurements. A trend to increase the urinary aldosterone after verapamil retard ( $50 \pm 27$  nmol/24 h vs  $58 \pm 25$  nmol/24 h) was observed.

### Introducción

Los calcioantagonistas (CA) son una alternativa válida para tratar la hipertensión arterial (HTA) como primer fármaco de elección<sup>1, 2</sup>. El valor terapéutico de los CA es multifactorial<sup>3</sup>. A nivel del miocardio reducen la energía necesaria para la contractilidad, por lo que disminuyen las demandas de oxígeno. Asimismo, los CA protegen el corazón contra las consecuencias nocivas de una sobrecarga cálcica intracelular. A nivel de la musculatura lisa vascular se reduce la tonicidad muscular dependiente del calcio, con lo que se suprime el exceso de vasoconstricción. La consecuencia básica de la inhibición de este flujo cálcico transmembrana es una potente vasodilatación.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la respuesta al verapamil de liberación lenta o verapamil retard (VR), administrado en dosis única diaria en un grupo de hipertensos esenciales durante dos meses (estudio ambulatorio clínico) en cuanto a los siguientes parámetros: 1) Presión arterial y frecuencia cardíaca. Para demostrar la eficacia de un fármaco antihipertensivo en una sola toma diaria el único método válido es la utilización de una técnica de monitorización y registro continuo de presión arterial durante veinticuatro horas<sup>4</sup>. Nosotros utilizamos un aparato de registro continuo de presión arterial ambulatoria (RCPAA) automático no invasivo durante veinticuatro horas. 2) Respuesta al ejercicio isométrico. Puesto que la actividad física isométrica es potencialmente peligrosa y desaconsejable en el paciente hipertenso<sup>5</sup>, queremos observar si existe una atenuación de esta respuesta que con la mayoría de fármacos antihipertensivos no se produce. 3) Parámetros bioquímicos. Se han observado alteraciones bioquímicas con diferentes fármacos hipotensores, como alteraciones en el metabolismo del ácido úrico, colesterol y triglicéridos plasmáticos, potasio sérico con diuréticos<sup>6</sup>, y alteraciones en la fracción de colesterol plasmático total y triglicéridos con betabloqueantes<sup>7</sup>. Estudiamos las variaciones de estos parámetros y función renal con VR. 4) Parámetros hormonales: análisis del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Puesto que todas las formas de HTA humana muestran unos patrones de renina determinados<sup>8</sup>, habiéndose aconsejado la utilización de los CA en

los pacientes que presentan un perfil hiporreninémico<sup>9</sup>, estudiamos este SRAA en los pacientes tratados con VR.

### Material y métodos

De los pacientes que acudían a consulta ambulatoria para control de su HTA se escogieron a 23. Los criterios de inclusión fueron: 1) Estar afecto de HTA esencial, habiéndose descartado el diagnóstico de HTA secundaria por los medios habituales (función renal, urografía minutada, ácido vanililmandélico en orina, actividad renina plasmática y aldosterona plasmática y urinaria, y arteriografía renal selectiva cuando la urografía y la severidad de la HTA lo aconsejaban). 2) Tener una edad entre veinticinco y setenta años. 3) Presentar HTA esencial grado I-II de la OMS, no descartando del estudio algunos pacientes con HTA lábil. Los criterios de exclusión fueron: 1) no reunir los requisitos anteriores; 2) presentar afectación orgánica importante secundaria a la HTA: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria; 3) ser diabético o asmático, presentar hepatopatía crónica o alteraciones del ritmo cardíaco.

Se incluyeron 23 pacientes en el estudio, de los cuales dos fueron excluidos por presentar efectos secundarios; de los 21 pacientes que siguieron el protocolo, 11 eran varones con una edad media de  $55,5 \pm 11$  años (treinta y tres a sesenta y nueve años) y 10 mujeres con una edad media de  $46,5 \pm 13$  años (treinta a sesenta y ocho años). La edad global del grupo es de  $51,2 \pm 13$  años (treinta a sesenta y nueve años). El peso, la talla y las características globales de los pacientes pueden verse en la tabla I. Todos los pacientes fueron sometidos al siguiente protocolo:

**Protocolo.** Todos los pacientes suspendieron la medicación hipotensora previa por un mínimo de cuatro semanas (seis semanas si tomaban diurético y/o inhibidores del ECA). En la primera visita sin medicación los pacientes acudieron entre las 9.30 y 11.00 horas de la mañana. En esta visita se registraron las presiones arteriales basales y se realizó un test de esfuerzo isométrico (se describe más adelante). Entre uno y siete días después de esta primera visita los pacientes acudieron de nuevo al centro entre las

**Tabla I.** Características globales de los pacientes

Con Paciente	Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)	Sin medicación			verapamil			Dosis VR
					PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	
1	43	V	94	176	198	97	92	175	75	94	360
2	65	V	79	163	159	106	76	123	78	58	360
3	33	M	62	151	159	111	99	145	101	92	360
4	30	M	50	162	160	97	94	152	88	120	360
5	68	M	63	152	170	102	99	121	80	99	360
6	33	V	72	170	141	108	81	120	88	83	360
7	60	M	61	160	163	99	96	153	87	86	240
8	53	V	75	164	169	104	98	141	71	108	240
9	42	M	49	157	156	99	108	124	89	104	360
10	53	V	75	167	204	121	95	195	117	78	360
11	37	M	50	147	148	97	95	138	91	74	240
12	40	M	55	147	144	100	84	118	82	87	240
13	55	M	65	150	198	113	84	152	88	88	240
14	64	V	75	164	145	88	82	128	66	64	120
15	63	V	78	165	156	103	88	133	95	90	360
16	50	V	80	171	164	117	91	143	107	100	360
17	59	M	80	164	135	86	88	124	85	80	120
18	41	M	72	157	181	121	93	148	107	85	360
19	67	V	74	161	145	87	72	141	84	84	240
20	50	V	80	172	157	96	98	132	93	83	240
21	69	V	72	169	181	83	72	163	88	72	240

PAS = Presión arterial sistólica.  
 PAD = Presión arterial diastólica.  
 VR = Verapamil retard.

FC = Frecuencia cardíaca.  
 V = Varón.  
 M = Mujer.

10.00 y 11.30 horas de la mañana para colocarse un aparato portátil de registro continuo de presión arterial ambulatoria (RCPAA) que llevaron durante veinticuatro horas. En este período basal sin medicación (entre menos siete y siete días después de la primera visita) los pacientes acudieron de nuevo al centro para las determinaciones analíticas. Se extrajo una muestra de sangre para determinar urea, ácido úrico, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, sodio, potasio, actividad renina plasmática (ARP) y aldosterona plasmática. A las 9.00 horas, después de deambular durante una hora, se extrajo una nueva muestra sanguínea para determinar ARP y aldosterona. En la orina de veinticuatro horas se determinó sodio, potasio y aldosterona. A los pacientes se les instruyó para iniciar la medicación una vez efectuadas las exploraciones comentadas. Se empezó con una dosis de 120 ó 240 mg en una sola toma con el desayuno de VR, según el resultado del RCPAA. Un mes después de haber iniciado el tratamiento los pacientes acudieron de nuevo a la consulta para ajustar la dosis. En caso de ser la presión arterial diastólica (PAD) en la consulta superior a 90 mmHg, se aumentó la dosis a 240 ó 360 mg de VR en dosis única diaria con el desayuno. Al segundo mes de la primera visita y de haber iniciado la medicación hipotensora (siete-nueve semanas), los pacientes acudieron de nuevo al centro tres días diferentes (en un intervalo

de diez días) para practicar de nuevo la prueba de esfuerzo isométrico, el RCPAA y las mismas determinaciones analíticas. Se respetaron los mismos horarios.

#### Test del ejercicio isométrico (EI)

Esta prueba de esfuerzo fue explicada detalladamente al paciente en una visita previa al día en que se efectuó el test. El paciente permaneció en posición de sentado. Después de cinco minutos de reposo y en silencio se determinó la presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) cada dos minutos. Cuando la diferencia de la PAD entre las dos últimas lecturas era igual o inferior a 2 mmHg se consideró que ya se podía iniciar el EI (como mínimo se determinaron tres lecturas de PA). La prueba consistió en apretar un dinamómetro manual con la mano dominante durante tres minutos al 30 % de la fuerza máxima. Al final del esfuerzo, y un minuto después de haberlo finalizado, se volvió a determinar la PA y FC. Para la medida de PA se utilizó un esfigmomanómetro de Hg previamente calibrado. Se consideró la PA y FC basales la media aritmética de las tres últimas lecturas efectuadas en reposo en posición de sentado antes de iniciar el EI. Esta PA basal, tanto sin medicación como con VR, es la que se consideró como PA en la consulta médica (PACM) o PA casual.

### RCPAA (registro continuo de PA ambulatoria con aparato automático)

Para el RCPAA utilizamos un aparato automático no invasivo, el Kontron® (los detalles y funcionamiento de este aparato los hemos descrito en otras publicaciones)<sup>10, 11</sup>.

En nuestro grupo de pacientes se programó el RCPAA horario durante veinticuatro horas y se dieron instrucciones para que no se desconectara el aparato durante las horas nocturnas. Al paciente se le recomendó que tuviera una actividad lo más parecida a un día habitual suyo. En cada paciente se calculó la PA y FC media de las veinticuatro horas. Aquellas cifras que sobrepasaron en más o menos dos desviaciones estándar de la media fueron desechadas. También se calculó la media de PA y FC diurna, en la que se escogió arbitrariamente el período comprendido entre las 8.00 y 23.00 horas; y la media de PA y FC nocturna, período comprendido entre las 24.00 y 7.00 horas.

### Determinaciones analíticas

1) Parámetros bioquímicos. La urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, sodio y potasio se determinaron por los medios habituales. 2) Parámetros hormonales. La ARP se determinó por radioinmunoanálisis convencional de angiotensina I de la casa Sorin, previa reacción enzimática a pH 6. La sensibilidad del método es de 0,1 ng/ml/h de plasma y la precisión interensayo expresada como coeficiente de variación es del 12 % para un valor normal de ARP. La aldosterona sérica se determinó por un radioinmunoanálisis en fase sólida de la casa Sorin. La sensibilidad del método es de 0,05 nm/l y la precisión interensayo del 12,5 % para un valor normal de aldosterona. La aldosterona urinaria se determinó a través de su derivado 18-glucoronato por radioinmunoanálisis convencional de la casa Sorin, previa hidrólisis ácida de la orina. La sensibilidad del método es de 3 nmol/l y la precisión interensayo es del 7,2 % para un valor normal de aldosterona urinaria.

### Análisis estadístico

Para la comparación de todos los parámetros estudiados antes y dos meses después de tratamiento con VR se utilizó la *t* de Student para datos pareados. Para la comparación de PA y FC casuales registrados en la consulta (*n* = 21) y fuera de la consulta con aparato automático (*n* = 19) se utilizó la *t* de Student para datos no pareados.

### Resultados

De los 23 pacientes, dos no se incluyeron en el estudio por presentar efectos secundarios que obligaron

a suspender el protocolo. Un paciente presentó cefaleas intensas y otro presentó cefaleas y rubefacción facial; desaparecieron al suspender la medicación. De los 21 pacientes incluidos en el protocolo, dos no acudieron a la segunda fase para la determinación analítica y el RCPAA (pacientes 20 y 21), aunque sí se efectuó el test del EI y se obtuvo la PA casual (PACM). Las características de los 21 pacientes aparecen en la tabla I. Las cifras de PA y FC son las casuales (PACM).

### Presión arterial y frecuencia cardíaca

De los 21 pacientes, según la PACM, cuatro presentaban una HTA lábil, 10 una HTA leve (PAD entre 90 y 104 mmHg) y siete una HTA moderada-severa (PAD igual o superior a 105 mmHg). La PA casual media del grupo sin medicación fue de  $163 \pm 20/102 \pm 11$  mmHg, y la FC de  $90 \pm 10$  pm, y con VR fue de  $141 \pm 20/89 \pm 12$  mmHg ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), y para la FC,  $87 \pm 14$  ppm no significativo (NS) (tabla II). De los 17 pacientes que según la PACM presentaban una PAD superior a 90 mmHg, 10 (57 %) se controlaron (la PAD fue inferior a 90 mmHg). En la tabla III se aprecian los valores de PA y FC de cada paciente, según el RCPAA, antes y después del tratamiento. La PA global media del grupo del período de veinticuatro horas sin medicación es de  $143 \pm 16/96 \pm 10$  mmHg y FC de  $85 \pm 8$  ppm, y con VR,  $132 \pm 14/90 \pm 10$  mmHg ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), y FC,  $80 \pm 9$  ppm ( $p < 0,001$ ). Del período diurno sin medicación es de  $148 \pm 18/101 \pm 11$  mmHg y FC,  $89 \pm 10$  ppm, y con VR,  $137 \pm 15/94 \pm 9$  mmHg ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,001$ ), y FC,  $83 \pm 10$  ppm ( $p < 0,001$ ). Del período nocturno sin medicación es  $133 \pm 19/88 \pm 12$  mmHg y FC,  $76 \pm 18$  ppm, y con VR,  $121 \pm 13/82 \pm 11$  mmHg ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), y FC,  $74 \pm 9$  ppm (NS) (tabla II). Según el período diurno, siete de los 19 pacientes (37 %) estaban controlados; en el período nocturno, y a pesar de que la disminución de PA no es tan significativa como en el período diurno, están controlados 15 de los 19 pacientes (79 %); sin embargo, 10 de estos pacientes ya estaban controlados sin medicación en este período nocturno. En la figura 1 tenemos la gráfica del registro continuo horario de PA sistólica y diastólica antes de iniciar la medicación y con VR. En el ritmo circadiano de PA se observa una diferencia entre el día y la noche. Sin medicación la PA sistólica (PAS) es inferior a 140 mmHg en el período entre las 23.00-7.00 horas; la PAD es inferior a 90 mmHg en el período 24.00-7.00 horas. Con VR se mantiene esta diferencia día-noche, pero a niveles inferiores: la PAS es inferior a 130 mmHg en el período 23.00-7.00 horas, la PAD es inferior a 85 mmHg en el período 23.00-7.00 horas. El ascenso rápido de PA sin medicación, tanto para la sistóli-

**Tabla II.** Resultados globales de presión arterial y frecuencia cardíaca

		(PACM) PA casual	Registro continuo de PA ambulatorio (RCPAA) n = 21		
		n = 21	$\bar{x}$ 24 horas	$\bar{x}$ diurna	$\bar{x}$ nocturna
Sin medicación	PAS	163 ± 20	143 ± 16 *	148 ± 18	133 ± 19 ***
	PAD	102 ± 11	96 ± 10	101 ± 11	88 ± 12 **
	FC	90 ± 10	85 ± 8	89 ± 10	76 ± 8 ***
Con verapamil retard	PAS	141 ± 20 ****	132 ± 14 ***	137 ± 15 ***	121 ± 13 ***
	PAD	89 ± 12 ****	90 ± 10 ***	94 ± 9 ****	82 ± 11 ***
	FC	87 ± 14 NS	80 ± 9 ****	83 ± 10 ****	74 ± 9 NS

Resultados globales de PAS (presión arterial sistólica mmHg), PAD (presión arterial diastólica mmHg) y FC (frecuencia cardíaca ppm) sin medicación y al segundo mes de verapamil retard.

PACM = Presión arterial en consulta médica (PA casual).

RCPAA = Registro de PA continua ambulatoria con aparato automático no invasivo fuera de la consulta.

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001, \*\*\*\* p < 0,001 (comparación sin medicación vs verapamil, t para datos pareados).

• p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,005 (comparación PACM vs RCPAA, t para datos no pareados). NS = No significativo.

ca como para la diastólica, se observa entre las 8.00-12.00 horas de la mañana (fig. 1), siendo a las 12.00 horas del mediodía el pico máximo observado de PA a lo largo de las veinticuatro horas (164/111 mmHg). Con VR el ascenso rápido de PA, tanto sistólica como diastólica, sólo se observa entre las 8.00-10.00 horas de la mañana, siendo a las 10.00 horas de la mañana el pico máximo de PA con VR en dosis única a lo largo de las veinticuatro horas (158/101 mmHg). A las 12.00 horas del mediodía se observan valores inferiores y significativamente disminuidos con respecto a la misma hora sin medicación, especialmente para la sistólica (135/98 mmHg; p < 0,005, p < 0,05). El registro continuo de FC también puede verse en la figura 1. La comparación del grupo entre la PA y FC casual tomada en la consulta (PAMC) y la registrada automáticamente fuera de la consulta (RCPAA) puede verse en la tabla II.

*Test del ejercicio isométrico (EI)*

La respuesta presora al EI se realizó a los 21 pacientes incluidos en el protocolo. En la tabla IV pueden verse los valores de PA y FC sin medicación y al segundo mes de tratamiento con VR. Se detallan los valores basales, el pico máximo al finalizar la fuerza máxima, la recuperación al minuto de haberla finalizado y el incremento en valor absoluto de mmHg con respecto al valor basal. El aumento de PA y FC con el EI, tanto sin medicación como con VR, es muy significativo (p < 0,001 para todos los valores, tabla IV). Sin embargo, aunque el incremento en valor absoluto de PA en mmHg es significativo con respecto al valor basal, tanto sin medicación como con VR, es menor el susodicho incremento con VR. La

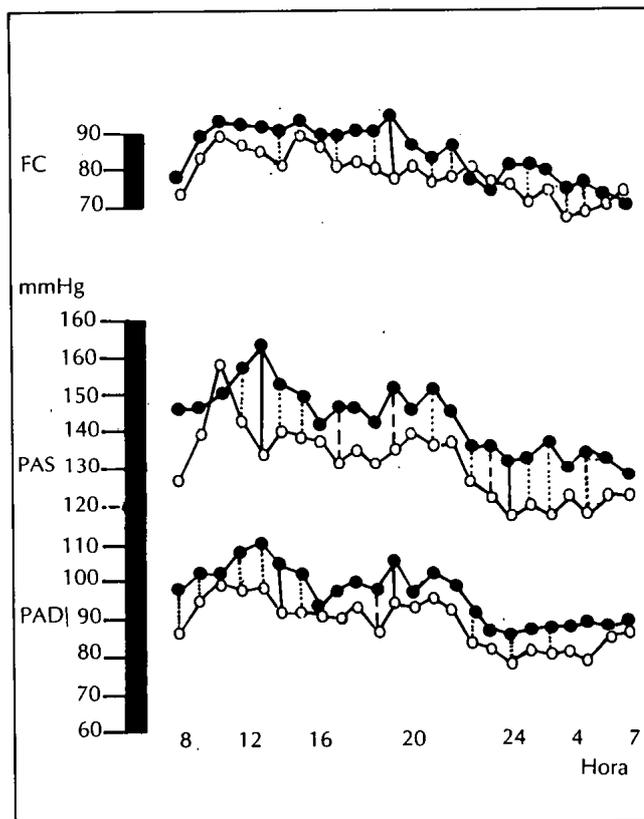


Fig. 1.—Efectos del verapamil retard en monodosis sobre el ritmo circadiano de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y sobre la frecuencia cardíaca (FC).

- Sin medicación.
- Con verapamil retard.
- ..... p < 0,05.
- p < 0,01.
- p < 0,005.

Tabla III

Paciente	Sin medicación									Con verapamil retard								
	$\bar{x}$ 25 horas			$\bar{x}$ diurna			$\bar{x}$ nocturna			$\bar{x}$ 24 horas			$\bar{x}$ diurna			$\bar{x}$ nocturna		
	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
1	167	92	89	170	96	92	163	84	82	168	86	81	177	91	87	149	74	69
	19	13	12	18	14	12	23	4	7	26	13	13	23	11	10	22	9	10
2	159	105	65	164	114	70	151	90	54	120	79	60	123	85	62	112	67	54
	18	17	10	12	6	7	24	19	7	10	11	8	9	7	8	8	9	1
3	147	103	96	158	110	105	130	93	83	139	103	92	140	103	93	127	97	84
	23	11	17	23	8	12	7	7	16	12	9	11	12	9	11	—	—	—
4	142	103	90	147	108	95	130	93	76	143	101	91	151	105	100	129	92	73
	14	11	14	13	9	11	7	7	10	14	13	18	10	13	15	6	7	5
5	165	103	86	160	107	84	176	95	90	124	87	81	126	89	82	120	83	82
	25	12	13	20	11	9	31	9	18	12	12	12	9	9	10	19	17	16
6	131	95	83	135	96	83	121	92	84	124	88	82	129	93	86	117	81	78
	13	12	8	12	4	10	8	4	6	11	9	18	11	9	18	7	4	18
7	147	88	77	153	90	80	136	86	69	128	79	74	136	83	78	112	71	67
	14	9	13	12	8	13	10	9	7	22	12	11	21	10	12	12	12	6
8	148	96	92	164	103	103	118	84	74	137	94	88	145	97	92	122	87	79
	25	11	17	13	6	11	9	8	5	18	8	10	15	6	6	12	7	11
9	112	80	90	120	87	96	97	67	80	102	75	82	112	83	89	87	64	73
	21	15	15	23	12	15	6	10	7	18	13	13	16	10	13	8	9	7
10	161	108	77	170	113	79	143	98	74	150	109	74	152	109	76	144	108	71
	20	11	7	15	8	7	18	11	8	14	9	6	14	10	6	12	8	5
11	124	92	85	132	98	92	110	80	72	128	95	78	138	101	80	112	85	75
	15	10	16	12	5	15	7	5	4	18	13	12	14	12	14	12	11	7
12	128	93	87	130	100	90	122	80	81	135	94	75	137	99	75	127	82	75
	11	14	9	13	11	9	5	7	5	18	12	4	20	11	4	7	4	4
13	150	100	87	160	106	96	128	89	71	151	98	81	161	102	84	127	88	73
	23	11	18	20	7	17	14	8	6	21	10	10	16	8	10	5	7	5
14	118	72	70	120	77	74	112	63	63	124	74	62	125	75	64	121	71	58
	8	9	10	8	6	11	7	9	4	9	7	7	10	7	6	6	8	9
15	142	107	90	145	110	97	137	103	80	126	90	81	128	93	87	122	86	71
	13	10	14	11	10	13	15	8	8	13	11	15	8	9	15	19	13	7
16	154	110	86	157	117	92	148	97	76	133	98	87	138	102	89	122	90	83
	10	13	12	11	10	9	5	7	9	17	9	14	18	7	12	8	7	18
17	138	90	87	141	95	92	130	79	77	122	87	87	124	89	86	117	81	91
	18	12	11	20	10	9	12	8	7	13	11	19	16	13	12	6	5	30
18	144	106	90	145	104	92	143	111	83	125	91	82	131	96	87	133	83	73
	8	7	9	9	7	9	8	5	6	13	9	10	10	7	7	10	6	7
19	133	86	78	135	89	76	131	83	81	122	79	74	127	83	75	113	72	70
	11	8	11	12	5	13	8	10	7	13	9	6	11	7	5	11	9	7

Valores de presión arterial y frecuencia cardíaca antes y al segundo mes de tratamiento con verapamil retard según el registro horario con aparato automático ambulatorio no invasivo (RPCA). Período diurno de 8.00 a 23.00 horas. Período nocturno de 24.00 a 7.00 horas. PAS = Presión arterial sistólica. PAD = Presión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardíaca. La cifra inferior representa la desviación estándar.

PAS aumenta  $+56 \pm 21$  mmHg sin medicación *versus*  $+47 \pm 20$  mmHg con VR ( $p < 0,05$ ). La PAD incrementa  $+35 \pm 17$  mmHg *versus*  $+24 \pm 13$  mmHg con VR ( $p < 0,01$ ). El incremento de FC producido por el EI no varía significativamente entre VR y sin medicación. Los valores de PA y FC en la recuperación con respecto a los valores basales no varían significativamente.

#### Datos analíticos

1) *Parámetros bioquímicos*: Los valores de urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, ácido úrico, glucemia, sodio y potasio plasmáticos y urinarios y diuresis, antes de iniciar la medicación y

al segundo mes de tratamiento con VR, aparecen en la tabla V. Se observa una ligera tendencia a la disminución de colesterol, triglicéridos y creatinina, pero ninguna de estas variaciones ni de los demás parámetros estudiados son significativos estadísticamente.

2) *Parámetros hormonales*: La ARP tiende a aumentar, tanto en reposo como en deambulación, pero sin que estas variaciones sean significativas estadísticamente (tabla VI). La aldosterona plasmática en reposo y en deambulación no sufre variaciones. Si se observa un aumento significativo de la excreción de aldosterona en orina de veinticuatro horas con VR, de  $50,26 \pm 26,7$  pasa a  $57,81 \pm 24,8$  nmol/24 horas ( $p < 0,05$ ) (fig. 2).

**Tabla IV.** Respuesta presora al ejercicio isométrico

	Sin medicación			Con verapamil retard		
	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
Valor basal	163 ± 20	102 ± 11	90 ± 10	141 ± 20 ***	89 ± 12 ***	87 ± 14
Pico máximo durante ejercicio isométrico	221 ± 37 #	137 ± 20 #	107 ± 16 #	189 ± 32 # ***	111 ± 21 # ***	100 ± 18 # *
Recuperación	166 ± 24	101 ± 10	88 ± 9	145 ± 22 ***	90 ± 14 ***	88 ± 13
Incremento de mmHg durante ejercicio isométrico con respecto al valor basal	56 ± 21 #	35 ± 17 #	17 ± 12 #	47 ± 20 # °	24 ± 13 # °°	13 ± 8 #

\* p < 0,05.  
 \*\*\* p < 0,001 con respecto a los valores sin medicación.  
 # p < 0,001 con respecto al valor basal antes del ejercicio isométrico.  
 ° p < 0,05.  
 °° p < 0,01 con respecto al incremento producido por el EI sin medicación (respuesta presora atenuada).

**Tabla V.** Patrón bioquímico

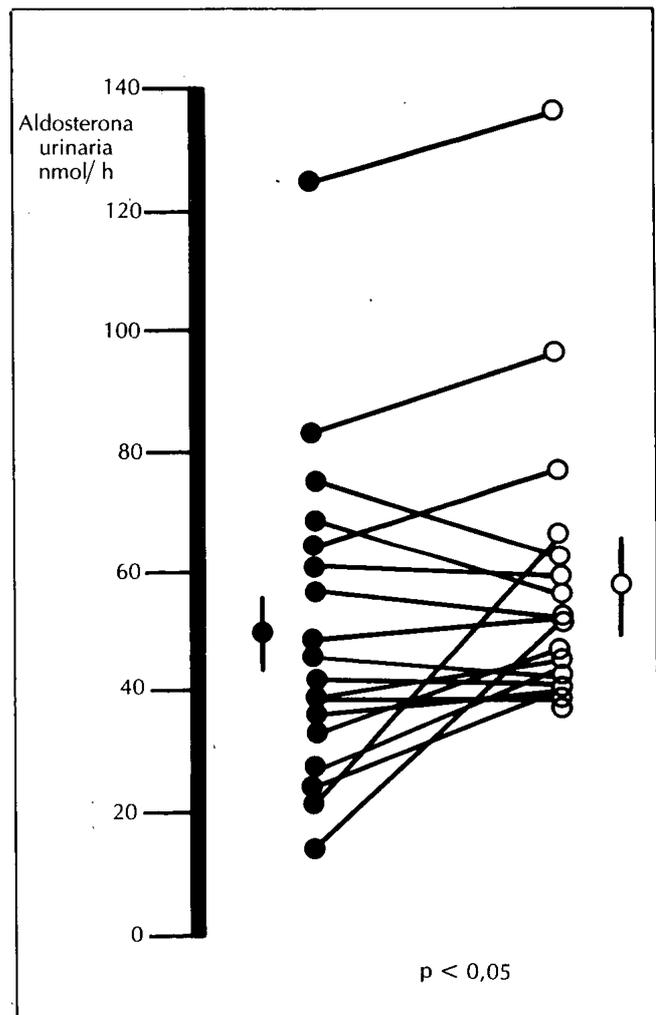
	SM	VR
Sodio plasmático (mEq/l)	138,7 ± 1,9	139,3 ± 1,6
Sodio orina (mEq/24 h)	140,3 ± 56,2	146,5 ± 58,5
Potasio plasmático (mEq/l)	4,21 ± 0,29	4,18 ± 0,33
Potasio orina (mEq/24 h)	70,8 ± 21,8	73,6 ± 19,4
Urea mg (%)	36,2 ± 16,1	33,8 ± 9,4
Creatinina (mg %)	0,93 ± 0,26	0,84 ± 0,14
Colesterol (mg %)	202,4 ± 38,5	193,7 ± 36
Triglicéridos (mg %)	106,5 ± 87,5	98,2 ± 76,4
HDL-colesterol (mg %)	43,8 ± 13,9	42,9 ± 14,4
Acido úrico (mg %)	5,3 ± 1,5	5,1 ± 1,3
Glucemia (mg %)	99,6 ± 14,6	101,4 ± 12,7
Diuresis 24 h	1.537 ± 460	1.547 ± 607

Valores de los parámetros descritos sin medicación (SM) y al segundo mes de tratamiento con verapamil retard (VR). Cambios no significativos estadísticamente.

**Tabla VI.** Patrón hormonal

	SM	VR
ARP reposo (ng/ml/h), 8 horas	1,38 ± 1,3	2,47 ± 3,1
ARP deamb. (ng/ml/h), 9 horas	2,18 ± 1,7	3,68 ± 4,1
Aldosterona plasmática reposo (nmol/l), 8 horas	0,44 ± 0,23	0,42 ± 0,23
Aldosterona plasmática deamb. (nmol/l), 9 horas	0,64 ± 0,39	0,66 ± 0,39
Aldosterona orina (nmol/24 horas)	50,26 ± 26,7	57,81 ± 24,8*

Valores hormonales de los parámetros descritos sin medicación (SM) y al segundo mes de tratamiento con verapamil retard (VR). ARP = Actividad renal plasmática.  
 \* p < 0,05 (respecto a valores basales SM).



**Fig. 2.**—Valores de aldosterona en orina.

● Sin medicación.  
 ○ Con verapamil retard.

## Discusión

Los CA han demostrado su eficacia en el tratamiento de la HTA hasta el punto en que se consideran una alternativa válida como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA esencial en su fase inicial<sup>1, 2, 12</sup>. Ello se debe a que al inducir una inhibición en la entrada de los iones calcio dentro de la musculatura lisa<sup>3, 13</sup> producen una potente vasodilatación. De esta forma se repara uno de los fenómenos que acontece en la HTA, que es el acúmulo de los iones calcio y sodio intracelular, que son los responsables del tono miogénico aumentado<sup>14</sup>. Otras acciones también podrían contribuir al efecto hipotensor de los CA, como son un efecto diurético y natriurético<sup>15-17</sup> o una interferencia del aumento de la actividad simpática refleja por su acción inhibitoria alfaadrenérgica<sup>18</sup>. Los tres CA más utilizados y mejor conocidos son el verapamil, la nifedipina y el diltiazem. La nifedipina es el más potente de los tres, pero produce una acción refleja cardíaca (temporal, en algunos casos) que incrementa la FC, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco; el verapamil, por sus fuertes acciones cronotrópicas e inotrópicas negativas, hace que se produzcan insignificantes cambios en la FC y contractilidad miocárdica<sup>19</sup>, no observándose una acción refleja simpática<sup>16, 19, 20</sup>.

La PACM o PA casual, aunque se realice correctamente, puede dificultarnos en ocasiones una correcta apreciación de la PA y comprometer nuestra decisión de iniciar tratamiento<sup>21</sup>. Sin embargo, la monitorización en intervalos de sesenta minutos es válida para apreciar la PA más próxima a la real<sup>22, 23</sup>, combinando máxima información válida con mínimo discomfort tolerable por el paciente. Además, existe evidencia de que las complicaciones cardiovasculares se correlacionan mejor con la PA ambulatoria tomada con aparato automático que con la PA casual tomada en la consulta<sup>24, 25</sup>. Este método de monitorización continua permite racionalizar mejor el tratamiento<sup>26</sup>, siendo el único método no invasivo válido para comprobar la eficacia en dosis única de los fármacos hipotensores<sup>4</sup>. En nuestro grupo de pacientes tratados con VR en dosis única por la mañana observamos que si bien la disminución de PA es menos acusada por la noche, el número de presiones arteriales más bajas se encuentran en el período nocturno debido a la disminución de PA producida por el sueño<sup>27</sup>, lo que hace innecesario una segunda toma el resto del día. El hecho de que el número de pacientes controlados en el período diurno sea inferior al nocturno (37 % vs 79 %) se debe al amplio rango de nuestro grupo (PAD entre 83-121 mmHg según PACM) y reafirma la no necesidad de una segunda toma; sino más bien aumentar la dosis empleada por nosotros o añadir otro fármaco en el grupo no controlado. Sin embargo, la disminución de PA en el pe-

ríodo nocturno, aunque hace innecesaria otra toma, es poco dependiente del tratamiento<sup>28</sup>. El ritmo circadiano de PA describe un ascenso rápido por la mañana poco antes del despertar para alcanzar el pico máximo cuatro horas después; es en este período cuando el tratamiento es crucial<sup>29</sup>. En nuestro grupo este período se observa entre las 8.00-12.00 horas y con VR queda reducido al período 8.00-10.00 horas, habiendo una disminución significativa entre el pico máximo a las 12.00 horas sin medicación y a la misma hora con VR. Aun así, sería aconsejable que la medicación se tomara a primera hora de la mañana, al despertarse, para acortar todavía más este intervalo. En dos recientes trabajos se ha demostrado también la eficacia de VR en una sola toma diaria<sup>30, 31</sup>. La FC no se modifica con VR según la PACM o PA casual. Otros autores que no utilizan aparato de registro continuo tampoco encuentran diferencias<sup>20, 32</sup> o una disminución<sup>33</sup>. Sin embargo, mediante el RCPAA apreciamos una disminución significativa de la FC que coincide con estudios en que se registra la PA con aparato invasivo intraarterial (34, método Oxford). Probablemente esta discrepancia en la FC, según sea PACM o RCPAA, se deba a que la reacción de alerta en la consulta médica se mantiene, a pesar de que se produzcan repetidas visitas<sup>35</sup>, mientras que con el RCPAA esta reacción queda mermada.

La respuesta presora al EI (ejercicio isométrico) es predominantemente debida a una alfavasoconstricción<sup>36</sup> que afecta probablemente a todos los territorios vasculares regionales, excepto la circulación cerebral y coronaria. Desde un punto de vista teórico, y según recientes estudios, el riesgo cardiovascular de la HTA no sólo depende de la PA en condiciones de reposo, sino particularmente de los aumentos inducidos por la actividad física y emocional diaria<sup>37, 38</sup>; de ahí que repetidos estímulos isométricos sean potencialmente peligrosos y desaconsejables en el paciente hipertenso<sup>3</sup>. A pesar de que la actividad física isométrica diaria no sea frecuente, las consideraciones que se han hecho sobre la contribución hemodinámica a la ateromatosis arterial precoz han alentado a considerar que los fármacos que suprimen los aumentos de PA debidos a estímulos cotidianos probablemente deberían ser un componente de todos los protocolos antihipertensivos<sup>39</sup>. Dado que la mayoría de fármacos no atenúan la respuesta presora al EI<sup>40</sup> es remarcable que el VR disminuya significativamente el incremento producido por el EI. Este hecho ya ha sido observado por otros autores, tanto con verapamil<sup>34, 41, 42</sup> como con nifedipina<sup>34, 43</sup>, aunque no con otros CA<sup>44</sup>. De todas formas, todavía son bastante desconocidos los efectos que la supresión de las respuestas presoras pueden provocar a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso<sup>45</sup>.

Han sido descritas alteraciones bioquímicas con

diuréticos<sup>6, 46, 48</sup>. Es tema de controversia el beneficio que pueda suponer el control de PA con estos fármacos a expensas de contribuir a crear nuevos factores de riesgo. Nosotros, así como otros autores<sup>32, 49-53</sup>, no hemos observado con VR variaciones en cuanto a lípidos, glucosa, ácido úrico, función renal y electrolitos; si bien hemos de resaltar que este estudio ha sido realizado a medio plazo (dos meses).

La ARP, tanto en reposo como en deambulación, aumenta discretamente al segundo mes de tratamiento con VR, pero estas variaciones no son significativas estadísticamente. Otros autores tampoco encuentran un aumento de la ARP tras verapamil<sup>20, 50, 53, 54</sup>. El hecho de que no se estimule la secreción de renina es particularmente útil, pues la mayoría de vasodilatadores como la hidralacina, diazóxido o minoxidil estimulan la secreción de renina con la consecuente retención hidrosalina<sup>55</sup>.

En nuestro grupo de pacientes tratados con VR hemos observado un aumento significativo de la aldosterona urinaria. Probablemente esto se deba a que el verapamil, a diferencia de la nifedipina, produce vasodilatación no sólo arterial, sino también de las venas de capacitancia, lo que conlleva a una disminución del retorno venoso y del estímulo cardíaco<sup>20</sup>; esto inhibiría la secreción del factor natriurético auricular que, a su vez, estimularía la secreción de aldosterona<sup>56</sup>.

Hemos observado efectos secundarios en el 34,8 % de los pacientes, pero sólo el 8,7 % (dos pacientes) tuvieron que suspender la medicación y fueron excluidos del protocolo; los dos presentaron cefaleas intensas y rubefacción facial. El 26,1 % restante de los pacientes relató un incremento de la consistencia de las heces que en la mayoría de los casos desapareció a las pocas semanas de tratamiento. El efecto adverso más frecuente del verapamil es la constipación, que oscila entre el 12-14 % de los pacientes, según las series<sup>49</sup>. Este efecto adverso es menor con la nifedipina, pero ésta presenta mayor prevalencia de efectos secundarios debidos a la potente vasodilatación, como cefaleas y rubefacción facial; estos efectos son menos acusados con la nifedipina de liberación lenta<sup>57</sup>. No hemos observado otros efectos secundarios que se han descrito<sup>49</sup> con otros CA.

## Bibliografía

- Zusman RM: Alternatives to traditional antihypertensive therapy (Editorial). *Hypertension* 8:837-842, 1986.
- Zanchetti A: Which drug to which patient. *J Hypertension* 3:(Suppl 2) S57-S63, 1985.
- Fleckenstein A, Frey M y Fleckenstein-Grun G: Antihypertensive and arterial anticalcinotic effects of calcium antagonists. *Am J Cardiol* 57:1D-10D, 1986.
- Pickering TG: Sleep, circadian rhythms and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* 1:33-47, 1980.
- Kaplan NM: The case for nondrug treatment. En Narins RG: *En Controversis in Nephrology and Hypertension* (Churchill Livingstone, New York), 75-92, 1984.
- Weinberger MH: Antihypertensive therapy and lipids: paradoxical influences on cardiovascular disease risk. *Am J Med* 80 (2A):64-70, 1986.
- Weinberger MH: Antihypertensive therapy and lipids: evidence, mechanisms and implications. *Arch Intern Med* 145:1102-1105, 1985.
- Laragh JH: Lessons from antihypertensive drug trials that employed «Stepped Care»: the case for rationalized individualized treatment strategies based on renin system patterns. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 (Suppl 7):S1067-S1072, 1984.
- Bühler FR, Lennart Hulthen V, Kiowsky W y Bolli P: Greater antihypertensive efficacy of the calcium channel inhibitor verapamil in older and low renin patients. *Clin Sci* 63:439-442, 1982.
- Mora J, Ocón J y Del Río G: Registro continuo de presión arterial con aparato no invasivo durante veinticuatro horas (RCPAA). Comparación con la presión arterial en la consulta médica. Estudio de la variabilidad de la presión arterial. *Nefrología* 8:125-135, 1988.
- Ocón J, Mora J y Del Río G: Registro continuo de la tensión arterial con un aparato automático no invasivo (Kontron-H®). Diferenciación entre hipertensión arterial leve y normotensos lábiles. *Med Clín (Barc)* 90:56-61, 1988.
- 1986 Guidelines for the treatment of Mild Hypertension. Memorandum From the WHO/ISH. *Hypertension* 8:957-961, 1986.
- Cauvin C, Loutzenhisser R y Van Bremmen C: Mechanisms of calcium antagonist-induced vasodilatation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 23:373-396, 1983.
- Van Bremmen C, Lukemans S y Cauvin C: A theoretic consideration on the use of calcium antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Med* 77 (4A):26-30, 1984.
- Yokoyama S y Kaburagi T: Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:67-71, 1983.
- Klein WW: Treatment of hypertension with calcium channel blockers: European Data. *Am J Med* 77 (4A):143-136, 1984.
- Rodicio JL: Nuevos avances en los mecanismos vasoactivos de la hipertensión. En: *Nuevas fronteras en la hipertensión arterial*. Instituto Ciencias del Hombre, Madrid, 1986.
- Van Zweiten PA, Van Meel JCA y Timmermans PBWM: Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with vascular alpha-adreno-receptors. *Hypertension* 5 (Suppl 2):II-8-II-17, 1983.
- Massie BM, Hirsch AL, Inouye IK y Tubau JF: Calcium channel blockers as antihypertensive agents. *Am J Med* 77(4A):135-142, 1984.
- Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Muiesan ML, Castellano M y Beschi M: Adrenergic activity and left ventricular function during treatment of essential hypertension with calcium antagonists. *Am J Cardiol* 57:44D-49D, 1986.
- Mora J y Ocón J: Variabilidad de la presión arterial. *Hipertensión* 4:387-394, 1987.
- Di Rienzo, Parati G, Pomidossi G, Veniani M, Pedotti A y Mancia G: Blood pressure monitoring over short day an night times cannot predict 24-hour average blood pressure. *J Hypertension* 3:343-349, 1985.
- Brunner HR, Waeber B y Nussberger J: Clinical use of non-invasive ambulatory blood pressure recording. *J Hypertension*, 3 (Suppl 2):S13-S17, 1985.
- Sokolow M, Werdwgar D, Kain HK y Hinman AT: Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 34:279-298, 1966.
- Perloff D, Sokolow M y Cowan MA: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 249:2792-2798, 1983.
- Jacot des Combes B, Prochet M, Waeber B y Brunner HR: Ambulatory blood pressure recordings. Reproducibility and unpredictability. *Hypertension* 6:110-114, 1984.

27. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S y Laragh JH: Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 247:992-996, 1982.
28. Littler WA, Honour AJ, Pugsley DJ y Sleight P: Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients. Its role in the diagnosis and management of high blood pressure. *Circulation* 51:1101-1106, 1975.
29. Millar-Craig MW, Bishop CHN y Raftery EB: Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1:795-797, 1978.
30. Norris RJ, Muirhead DC, Christie RB, Devane JG y Bottini PB: The bioavailability of a slow-release verapamil formulation. *Br J Clin Practice* 39 (Suppl 42):9-16, 1985.
31. Zachariah PK, Sheps SG, Schirger A, Spiekerman RE, O'Brien PC y Simpson KK: Verapamil and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 57:74-79D, 1986.
32. Semplicini A, Pessina AC, Padrini R, Tagliaferro R, Quintarelli GF, Ferri M y Dal Palu C: Plasma levels of verapamil and its effects on blood pressure, body fluid volumes and renal function in hypertensive patients. *Int J Clin Pharm Res* 2 (Suppl 1):81-86, 1982.
33. Mitbo K, Hals O y Storstein L: Once and twice daily administration of verapamil retard in the treatment of essential hypertension. En Reid JL y Pickun AJ: *Calcium antagonists and the treatment of hypertension*. The Royal Society of Medicine, London, 13-21, 1984.
34. Gould BA, Hornung RS, Mann S, Bala-Subramanian V y Raftery EB: Nifedipine or verapamil as sole treatment of hypertension. An intraarterial study. *Hypertension* 5 (Suppl II):II91-II96, 1983.
35. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Sposato E y Zanchetti A: Doctor elicited blood pressure rises at the time of sphygmomanometric blood pressure assessment persist over repeated visits. *J Hypertension* 3 (Suppl 3):S421-S423, 1985.
36. Donald KW, Lind AR, McNichol CW, Humphreys PW, Taylor SM y Stanton MD: Cardiovascular responses to sustained static contractions. *Circ. Res* 20 (Suppl ii):15-30, 1967.
37. Floras JS, Hassan MO, Sever PS, Jones JV, Osikowska B y Sleight P: Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension. *Lancet* 2:107-109, 1981.
38. Rowlands DB, Ireland MA, Stallard TJ, Glover DR, McLeay RAB, Watson RDS y Littler WA: Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet* 2:467-470, 1982.
39. Littler WA y Watson RDS: Circulation variation in blood pressure. *Lancet* 1:995-996, 1978.
40. Taylor SH, Taylor JA, Watt SJ y Swaby MJ: Drug prevention of pressor responses in hypertensive patients. En Yamari y Lovenberg Freis: *Perspectives in cardiovascular research* (Raven Press). New York, 409-414, 1979.
41. Gould BA, Mann S, Kieso H, Bala-Subramanian V y Raftery EB: The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 65:22-27, 1982.
42. Klein MD, Weiner DA y Kellett Jr. MA: Regular formation and sustained-release verapamil therapy in normotension and in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 57:69D-73D, 1986.
43. Hornung RS, Gould B, Jones RI, Sonecha TN y Raftery ED: Nifedipine tablets for systemic hypertension. A study using continuous ambulatory intraarterial recordings. *Am J Cardiol* 51:1323-1327, 1983.
44. Jones RI, Hornung RS, Sonecha TN y Raftery EB: The effect of a new channel blocker nifedipine on 24-hour ambulatory blood pressure and the pressor response to isometric and dynamic exercise. *J Hypertension* 1:85-89, 1983.
45. Taylor SH. Pathogenesis: the circulation in hypertension and cardiovascular reflexes. En Andrew J, Marshall y DW Barritt, Ed.: *The hypertensive patient* (Tonbridge Wells, England, Pitman Medical Ltd), 39-112, 1980.
46. Sandor FF, Pickens PT y Crallan J: Variations of plasma potassium concentrations during long-term treatment of hypertension with diuretics without potassium supplements. *Br Med J* 284:711-715, 1982.
47. Cutler RE: Clinical assessment of antihypertensive drug treatment. *Prog Pharmacol* 6 (n.º 1), 23-31, 1985.
48. Ames RP: Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 51:632-638, 1983.
49. Krebs R: Adverse reactions during calcium antagonists. *Hypertension* 5 (Suppl 2):I-125-II-129, 1983.
50. Lewis GRS: Long-term results with verapamil in essential hypertension and its influence on serum lipids. *Am J Cardiol* 57:35D-38D, 1986.
51. Leonetti G, Sala C, Bichanini C, Terzoli L y Zanchetti A: Antihypertensive and renal effects of orally administered verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 18:375-382, 1980.
52. Lewis GRJ, Stewart DJ, Lewis BM, Bones PJ, Morley KD y Janus ED: The antihypertensive effect of oral verapamil acute and long term administration and its effects on the high density lipoprotein values in plasma. International Symposium on calcium antagonism in cardiovascular therapy. Florence, 2-4 october: 270-277, 1980.
53. Midtbo K y Hals O: Verapamil in the treatment of hypertension. *Cur Ther Res* 27 (Suppl 6):830-838, 1980.
54. Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Castellano M, Alicandri CL, Correa L, Fariello R, Beschi M y Romanelli G: Antihypertensive and humoral effects of verapamil and nifedipine in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 (Suppl 3):S325-S329, 1982.
55. Sowers JR, Bickmann AS, Sowers DK y Berg G: opaminergic modulation of aldosterone secretion in man is unaffected by glucocorticoids and angiotensins blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 52:1078-1084, 1981.
56. Hirata Y, Tomita M, Yoshimi H, Kuramochi M, Ito K y Ikeda M: Effect of synthetic human atrial natriuretic peptide on aldosterone secretion by dispersed aldosterone-producing adenoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 61:677-680, 1985.
57. Doyle AE: Comparison of calcium antagonists with other antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 57:90D-92D, 1986.