

Estudio de la asociación verapamilo y captopril en la HTA moderada-severa. Valoración mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial

J Mora-Maciá, J Ocón, J Garrido*, J Velasco* y P. Barceló

Unidad de HTA. Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona. *Departamento Médico. Laboratorios Knoll. Madrid.

RESUMEN

Introducción: Se valora mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 24 horas la combinación verapamilo + captopril (V+C) en la HTA moderada-severa y se verifica si esta técnica puede mejorar las decisiones clínicas.

Métodos: En 21 hipertensos que no respondieron previamente a monoterapia se realizó un ensayo lineal de determinación de rango de dosis con tres escalones consecutivos: V + C 240 + 50 mg (período A), V + C 360 + 50 mg (período B) y V + C 360 + 100 mg (período C). Se determinó sin medicación (período 0) y a las 4 semanas de cada escalón terapéutico la presión arterial casual (PAC) y la MAPA. Se incrementó la dosis si la PAC diastólica era igual o superior a 90 mmHg y se mantuvo la combinación previa si era inferior a 90 mmHg.

Resultados: Al final del período A según la PAC estaba controlado un paciente y según la MAPA (media de la presión arterial diastólica diurna) 7 pacientes ($p < 0,05$); al final del período B, 3 y 11 sujetos, respectivamente ($p < 0,05$), y al final del período C, 5 y 8 (NS). La PAC al final de los períodos 0 (sin medicación) y A, B y C fue: $172 \pm 16/120 \pm 11$ mmHg, $149 \pm 19/102 \pm 9$ mmHg, $144 \pm 24/98 \pm 11$ mmHg y $142 \pm 23/97 \pm 9$ mmHg ($p < 0,01$). Según la MAPA, la presión arterial diurna (intervalo entre las 8 y 22 horas) al final de cada período fue: $159 \pm 19/107 \pm 11$ mmHg, $141 \pm 23/94 \pm 11$ mmHg, $140 \pm 21/89 \pm 11$ mmHg y $139 \pm 20/89 \pm 11$ mmHg ($p < 0,01$); y la media nocturna (intervalo entre las 23 y 7 horas) fue: $142 \pm 21/97 \pm 14$ mmHg, $127 \pm 21/88 \pm 12$ mmHg, $130 \pm 21/84 \pm 14$ mmHg y $130 \pm 18/85 \pm 12$ mmHg ($p < 0,01$).

Conclusiones: La disminución más importante de presión arterial en la HTA moderada-severa entre los diferentes períodos se observa con la combinación inicial V + C 240 + 50 mg. La MAPA, no obstante, nos permite discriminar un mejor control con la dosis 360 + 50 mg.

Palabras clave: **Verapamilo. Captopril. Hipertensión moderada-severa.**

Recibido: 11-VIII-1995.
En versión definitiva: 17-X-1995.
Aceptado: 17-X-1995.

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

VERAPAMIL PLUS CAPTOPRIL IN MODERATE-SEVERE HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY

Objective: We evaluated with 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABMP) throughout 24 hours the combination of long acting verapamil once a day plus captopril twice a day (V+C) in moderately-severely hypertensive patients. We also compared choice of dosage between office blood pressure (OBP) and ABMP using this combination therapy.

Design and methods: In 21 hypertensive patients who did not respond previously to monotherapy –aged 37-67 y.o., 13 males and 8 females– we measured OBP and 24-hour-ABPM after a washout period (PO) and at 4 (PA), 8 (PB) and 12 weeks (PC) with a combination of V+C. The dosage was: V + C, 240 + 50 mg during PA, if diastolic OBP was > 89 mmHg it was increased to 360 + 50 mg at PB, and to V + C 360 + 100 mg at PC.

Results: OBP at PO in mmHg were: $172 \pm 16/120 \pm 11$; at PA $149 \pm 19/102 \pm 9$; at PB $144 \pm 24/98 \pm 11$, and at PC $142 \pm 23/97 \pm 9$, ($p < 0.01$, ANOVA). Diurnal ABP in mmHg at PO were: $159 \pm 19/107 \pm 11$ at PA $141 \pm 23/94 \pm 11$, at PB $140 \pm 21/89 \pm 11$, and at PC $139 \pm 20/89 \pm 11$, ($p < 0.01$, ANOVA). The number of patients controlled according to OBP and ABP were at PA: 1/7, at PB: 3/11, and PC: 5/8. Chi square test was significant only when comparing OBP and ABP at PA and PB ($p < 0.05$).

Conclusion: We observed the most important decrease in blood pressure between periods with the initial dosage of the combination V + C (240 + 50 mg) at PA. However, ABPM showed the best efficacy of V + C at PB (360 + 50 mg). Increasing dosage did not achieved better control of blood pressure. On the contrary according to the office blood pressure we increased dosage in every period. Thus there is a difference between office blood pressure and diurnal blood pressure monitoring which makes selection of patients and decision of final results different with each method used.

Key words: Verapamil. Captopril. Moderate-severe hypertension.

INTRODUCCION

La combinación de fármacos en el tratamiento de la HTA tiene como objetivo controlar a los hipertensos que con monoterapia no consiguen unas cifras adecuadas de presión arterial. Se basa en el efecto aditivo y/o sinérgico de los fármacos que la componen, especialmente evidente cuando actúan por mecanismos diferentes¹. Además, las asociaciones reducen la hipertrofia ventricular izquierda de forma más evidente que fármacos en monoterapia². Se encuentra justificada especialmente la combinación de fármacos en la HTA moderada y/o severa, en donde se observa una gran dificultad para normalizar la presión arterial con un solo fármaco. De las posibles y racionales asociaciones terapéuticas, la formada por un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA) y un calcioantagonista tiene un atractivo soporte teórico y ha

demostrado un efecto aditivo³⁻⁸. Concretamente, con verapamilo e inhibidores de la ECA se ha apreciado un efecto sinérgico en hipertensos^{9,10}.

Por otra parte, la MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) es una técnica de reciente introducción en el manejo clínico del paciente hipertenso¹¹, especialmente cuando no coinciden las presiones arteriales clínicas (tomadas en la consulta) con las presiones que tiene el paciente en su domicilio o entorno habitual. Esta circunstancia tiene particularmente su trascendencia en la HTA de bata blanca¹², en la definición de hipertensión en la población infantil^{13,14}, en las hipertensiones severas tratadas farmacológicamente y no controladas¹⁵ y en los ensayos clínicos de fármacos antihipertensivos¹⁶.

El objetivo del presente trabajo es valorar mediante la MAPA la combinación verapamilo + captopril en la HTA esencial moderada-severa y verificar si esta

técnica de registro de la presión arterial puede mejorar las decisiones clínicas que se toman mediante la presión arterial casual (en la consulta) en el tratamiento combinado de la HTA moderada-severa.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio entraron 24 pacientes afectos de HTA moderada o severa (presión arterial diastólica superior a 104 mmHg) que previamente no habían respondido al tratamiento con monoterapia. Los pacientes fueron diagnosticados de HTA esencial al descartarse según protocolo de nuestro centro cualquier forma de HTA secundaria (se determinó la función renal, iones en sangre y orina, ácido vanililmandélico y metanefrinas en orina de veinticuatro horas, actividad renina y aldosterona plasmáticas, ecografía renal y angiografía digital intravenosa ante la sospecha de patología vasculorrenal). Los pacientes fueron catalogados de hipertensos moderados o severos por presentar en el momento del diagnóstico una presión arterial diastólica igual o superior a 105 mmHg. La medición fue realizada según normas internacionales ¹⁷ sin medicación antihipertensiva, en tres o más ocasiones como mínimo en dos vistas diferentes. Se realizó un ensayo clínico de tipo lineal de determinación del rango de dosis con tres escalones consecutivos: 1) verapamilo 240 mg + captopril 50 mg; 2) verapamilo 360 mg + captopril 50 mg, y 3) verapamilo 360 mg + captopril 100 mg.

Los criterios de inclusión fueron: 1) HTA esencial moderada-severa; 2) tener más de 18 años, y 3) no haber respondido previamente con monoterapia. Los criterios de exclusión fueron: 1) HTA secundaria; 2) insuficiencia cardíaca actual; 3) tratamiento antihipertensivo concomitante; 4) enfermedad del nódulo sinusal; 5) afectación renal o hepática, y 5) mujeres embarazadas o con posibilidad de embarazo durante el desarrollo del estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ensayos de nuestro centro y los pacientes dieron su consentimiento en participar en él.

Protocolo

Después de un período de *washout* (limpieza) de dos semanas sin tratamiento antihipertensivo (período 0) se realizó una MAPA y se midió la presión arterial casual (PAC), como se describe más adelante. Si la presión arterial diastólica casual era superior a 104 mmHg y no existía ningún criterio de exclusión, se inició el tratamiento con una combinación de verapamilo 240 mg en una sola toma al día (por la mañana) y captopril 50 mg en dos tomas al día (mañana y noche, fuera de las comidas). Después de cuatro se-

manas de tratamiento (período A) se realizó una segunda MAPA y se midió la PAC. Si la presión arterial diastólica casual era igual o inferior a 90 mmHg, los pacientes siguieron la misma dosis; en caso contrario se incrementó la dosis de verapamilo a 360 mg y captopril a 50 mg (día). El tratamiento se continuó cuatro semanas (período B). Al final de este período se volvió a realizar una tercera MAPA y PAC. Si la presión arterial diastólica casual era igual o inferior a 90 mmHg se continuó la pauta anterior, y si era superior a 90 mmHg se incrementó la dosis a verapamilo 360 mg y captopril 100 mg. Al final de este último período (período C) se practicó una nueva MAPA y PAC. En la [figura 1](#) se esquematiza el protocolo.

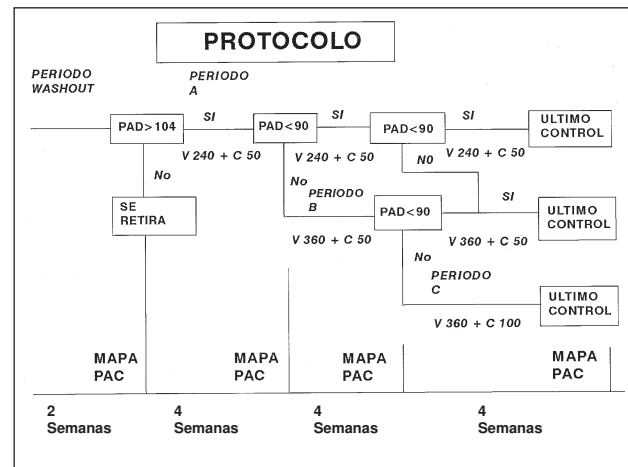


Fig. 1.—Esquema del protocolo. PAD: presión arterial diastólica. V: verapamilo. C: captopril. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial. PAC: presión arterial casual.

Presión arterial casual (PAC)

Se consideró a la presión arterial medida en la consulta del médico y se efectuó el mismo día en que se colocó el aparato automático. La presión arterial se midió después de quince minutos de reposo en una habitación tranquila y silenciosa en posición de sentado. Se realizaron tres determinaciones como mínimo y se consideró a la PAC a la media de las tres lecturas. Para la medición se utilizó un aparato automático (Dinamap) validado y previamente calibrado.

MAPA

Para la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) se empleó un aparato automático portátil no invasivo de técnica de lectura auscultatoria, el Novacor modelo DIASYS 200R. El aparato fue valida-

do previamente según los criterios de la AAMI¹⁸. El monitor se programó para que realizase un registro de presión arterial cada 30 minutos durante las veinticuatro horas. Se alentó a los pacientes para que durante la monitorización realizaran su vida cotidiana habitual, a excepción de aquellas actividades físicas que pudieran interferir con la correcta toma de la presión arterial. Las características de este modelo del aparato y su validación ya han sido descritas anteriormente¹⁸. El registro de las veinticuatro horas se subdividió arbitrariamente en los subperíodos diurno, el formado entre las 8 y las 22 horas, y el nocturno, formado por el intervalo horario entre las 23 y las 7 horas

Análisis estadístico

Para todas las variables cuantitativas se realizó un ajuste a una distribución de Gauss (test de Kolmogorov-Smirnov). Se realizó un análisis de la varianza de una vía para variables repetidas (estudio longitudinal de los parámetros de la MAPA y de la PAC en los diferentes períodos). Se empleó el test del chi-cuadrado para comparar el grado de control de los pacientes según se tomase en consideración la PAC o la MAPA.

RESULTADOS

De los 24 pacientes, 3 no fueron evaluables, dado que 2 fueron excluidos por presentar cefaleas con el tratamiento y otro abandonó por propia iniciativa el estudio. De los 21 pacientes que completaron el estudio, la edad (media ± desviación típica) fue de 53 ± 10 años (límites entre 37 y 67 años), 13 eran varones y 8 mujeres. Los fármacos que mayoritariamente habían tomado previamente estos pacientes y que no respondieron a monoterapia fueron el enalapril (10

Tabla I. Número de pacientes controlados (PA diastólica < 90 mmHg)

| | Período A | Período B | Período C |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Según la PA casual | 1* | 3* | 5 |
| Según la media diurna de la MAPA | 7 | 11 | 8 |
| Verapamilo 240 + captopril 50 | 21 | 1 | 1 |
| Verapamilo 360 + captopril 50 | 0 | 20 | 3 |
| Verapamilo 360 + captopril 100 | 0 | 0 | 17 |

*p < 0,05 (chi-cuadrado).

PA: presión arterial.

MAPA: monitorización ambulatoria de PA

sujetos), la hidroclorotiazida (10 sujetos) y el atenolol (4 sujetos). De estos 21 pacientes, al final del período A estaban controlados según la PAC (presión arterial diastólica casual inferior a 90 mmHg) un paciente, y según la MAPA (media de la presión arterial diastólica del período diurno inferior a 90 mmHg) 7 pacientes (p < 0,05, chi-cuadrado). Al final del período B, 3 y 11 pacientes, respectivamente (p < 0,05); y al final del período C, 5 y 8, respectivamente (NS). (Ver [tabla I](#).)

La PAC (sistólica y diastólica) al final del período de limpieza (período 0) y al final de los períodos A, B y C fue respectivamente: 172 ± 16/120 ± 11 mmHg, 149 ± 19/102 ± 9 mmHg, 144 ± 24/98 ± 11 mmHg y 142 ± 23/97 ± 9 mmHg (p < 0,01, ANOVA). La media diurna de la presión arterial según la MAPA (sistólica y diastólica) al final de los mismos períodos fue de: 159 ± 19/107 ± 11 mmHg, 141 ± 23/94 ± 11 mmHg, 140 ± 21/89 ± 11 mmHg y 139 ± 20/89 ± 11 mmHg (p < 0,01, ANOVA). Estos resultados así, como los correspondientes a la media nocturna y a la de 24 horas de la MAPA, se recogen en la [tabla II](#).

Tabla II. PA y FC casuales y MAPA al final de los períodos 0 (sin medicación) y A, B y C (verapamilo + captopril)

| | Período 0 | Período A | Período B | Período C | ANOVA |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| PAS casual | 172 ± 16 | 149 ± 19 | 144 ± 24 | 142 ± 23 | p < 0,01 |
| PAD casual | 120 ± 11 | 102 ± 9 | 98 ± 11 | 97 ± 9 | p < 0,01 |
| FC casual | 82 ± 13 | 77 ± 11 | 76 ± 11 | 75 ± 11 | p < 0,01 |
| PAS 24 h | 153 ± 19 | 136 ± 21 | 136 ± 21 | 136 ± 19 | p < 0,01 |
| PAD 24 h | 103 ± 12 | 91 ± 11 | 88 ± 12 | 88 ± 11 | p < 0,01 |
| FC 24 h | 78 ± 10 | 73 ± 10 | 71 ± 9 | 70 ± 9 | p < 0,01 |
| | | | | | n = 21 |
| PAS diurna | 159 ± 19 | 141 ± 23 | 140 ± 21 | 139 ± 20 | p < 0,01 |
| PAD diurna | 107 ± 11 | 94 ± 11 | 89 ± 11 | 89 ± 11 | p < 0,01 |
| FC diurna | 83 ± 11 | 78 ± 12 | 76 ± 11 | 74 ± 10 | p < 0,01 |
| PAS nocturna | 142 ± 21 | 127 ± 21 | 130 ± 21 | 130 ± 18 | p < 0,01 |
| PAD nocturna | 97 ± 14 | 88 ± 12 | 84 ± 14 | 85 ± 12 | p < 0,01 |
| FC nocturna | 70 ± 10 | 65 ± 10 | 64 ± 10 | 64 ± 10 | p < 0,01 |

PA: presión arterial, FC: frecuencia cardíaca; PAS: PA sistólica y PAD: PA diastólica.

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Diurno: media del período diurno (8-22 horas), y nocturno del período nocturno (23-7 horas).

En la [figura 2](#) se aprecia la PAC y la media diurna y nocturna en los diferentes períodos del estudio. Obsérvese cómo la presión arterial diurna es significativamente inferior a la casual en todos los períodos y aquella, a su vez, a la presión arterial nocturna. En las [figuras 3 y 4](#) se representan para la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente, los cambios horarios (ritmo nictemeral) al final de cada período de estudio según la MAPA practicada. Destaca que la disminución más importante tanto para la presión arterial sistólica como para la diastólica entre los diferentes períodos se observa después del primer mes de tratamiento con la combinación inicial establecida (verapamilo 240 mg + captopril 50 mg). También puede observarse que se respeta el ritmo nictemeral (descenso nocturno e incremento matutino). La media de la presión arterial de las veinticuatro horas en los períodos B y C apenas si varía con respecto a las cifras conseguidas al final del período A (ver [tabla II](#)).

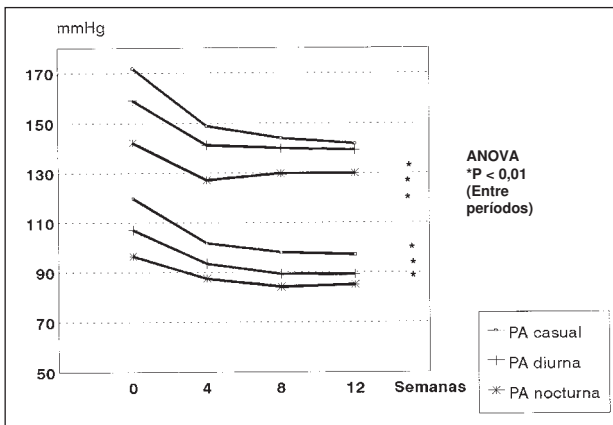


Fig. 2.—Presión arterial sin medicación (semana 0 del estudio) y a las cuatro, ocho, doce semanas del tratamiento combinado con verapamilo y captopril. PA casual: presión arterial registrada en la consulta. PA diurna: media de la presión arterial entre las 8 y 22 horas del día según la monitorización ambulatoria. PA nocturna: media de la presión arterial entre las 23 y 7 horas de la monitorización.

DISCUSION

El objetivo fundamental de la hipertensión arterial es conseguir un control adecuado de la presión arterial, considerándose como ideal obtener una cifra de 130/85 mmHg¹⁷. En la hipertensión arterial moderada-severa (presión arterial diastólica por encima de 104 mmHg) esta meta se consigue difícilmente con un solo fármaco. Se impone en muchos de estos casos una asociación de fármacos y, dentro de lo posible, que sea lo más racional. La combinación de fármacos en la HTA ha demostrado ser más eficaz en

reducir la hipertrofia ventricular izquierda que cualquiera de los antihipertensivos más modernos y potentes utilizados en monoterapia². Las asociaciones de fármacos antihipertensivos con un soporte teórico más lógico son aquellas con mecanismos de acción diferente¹, como es el caso de las siguientes asociaciones: diurético con betabloqueante, inhibidor de la ECA con diurético, betabloqueante con calcioantagonista tipo dihidropiridina y calcioantagonista con inhibidor de la ECA. Algunos de estos grupos farmacológicos pueden presentar efectos adversos sobre el perfil lipídico, que se encuentra alterado frecuentemente en los hipertensos; y metabólico, como es el caso de los diuréticos y betabloqueantes¹⁹.

Además, pueden producir efectos secundarios relativamente frecuentes como la astenia e impotencia sexual^{20, 21}, que dificultan una buena adherencia al tratamiento. De ahí que una de las asociaciones con un soporte teórico más válido sea la de un calcioantagonista con un inhibidor de la ECA.

Se ha demostrado con la asociación de estos dos últimos grupos de fármacos antihipertensivos un efecto sinérgico^{3-8, 10}, en el que intervienen la reducción de la producción de la angiotensina II²², cuya acción está mediada por cambios en el calcio citosólico²³, y el bloqueo en la entrada del calcio intracelular²⁴. Además, los inhibidores de la ECA y los calcioantagonistas producen una vasodilatación y un aumento en la excreción de sodio por diversos mecanismos²⁵. En cuanto a la vasodilatación, los inhibidores de la ECA actúan más sobre la arteriola glomerular eferente, mientras que los calcioantagonistas sobre la aferente. Referente a la excreción renal de sodio, los calcioantagonistas probablemente actúan directamente sobre el túbulo renal, mientras que los inhibidores de la ECA inhiben la reabsorción tubular proximal de sodio al reducir la producción de aldosterona. Previamente se ha observado un efecto aditivo entre el verapamilo y el captopril en la hipertensión arterial ligera y moderada mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial⁸, y del verapamilo con el enalapril¹⁰.

En este estudio lo primero que llama la atención es que la reducción más importante de la presión arterial, tanto la casual como la registrada mediante la MAPA, entre los diferentes períodos, se observa inicialmente con la combinación establecida de 240 mg de verapamilo y 50 mg de captopril. Esta disminución es de 23/18 mmHg (para la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente), según la presión arterial casual, y de 17/12 mmHg según la media de la presión arterial de las veinticuatro horas. Posteriormente, los descensos son menos cuantiosos a pesar de que la dosis se aumentó en los pacientes no controlados. Una primera observación que podemos hacer, pues, es que con la primera dosificación

establecida es cuando ya se observa la mayor eficacia de la combinación, planteándose la posibilidad de considerar en esta fase la introducción de un nuevo fármaco en los pacientes no controlados. De esta forma, con combinaciones de fármacos a dosis menores se puede ya observar un efecto aditivo, obviándose los efectos secundarios dosis-dependiente. Esta respuesta inicial coincide con la curva dosis-respuesta de la mayoría de fármacos antihipertensivos, que es bastante plana²⁶. La MAPA, no obstante, nos permite matizar y mejorar la dosis más eficaz. Si bien los criterios de normalidad para definir una presión arterial normal a lo largo de las veinticuatro horas, o en los subperíodos diurno y nocturno, no están definidos, en la actualidad existen bastantes valores de referencia que nos pueden orientar²⁷. De hecho, la media diurna (en horas de actividad) de la presión arterial diastólica no parece que se diferencie bastante de la presión arterial casual medida correctamente²⁸, por lo que la media de las presiones arteriales monitorizadas durante el día probablemente se sitúen en los 90 mmHg de diastólica. Así, con la MAPA, 7 pacientes están controlados según la presión diastólica diurna al final del período A con la combinación verapamilo 240 mg y captopril 50 mg, mientras que con la presión arterial casual sólo un paciente ($p < 0,05$). Al final del período B, con la combinación verapamilo 360 mg y captopril 50 mg también se observa una diferencia significativa entre el control según la MAPA o la presión arterial casual (11 y 3 pacientes, respectivamente, $p < 0,05$), mientras que con la última dosis establecida en el protocolo de verapamilo y 100 de captopril, no existe diferencia en los pacientes controlados (8 según la MAPA y 5 según la presión arterial casual). Aun así, si se observan las figuras 3 y 4, destacan varios hechos. Primero, que la reducción más importante a lo largo de las 24 horas también se observa al inicio del estudio con las dosis más bajas de la combinación (240 mg de verapamilo y 50 mg de captopril). Y segundo, que se respeta el ritmo circadiano (disminución nocturna de la presión arterial) en cualquiera de las dosis establecidas. Otros dos hechos que se observan con la MAPA (fig. 2), y ya ampliamente documentados, son las cifras de presión arterial más bajas con respecto a la medición en la consulta, debido a la reacción de alerta desencadenada por la presencia del médico²⁹; y la disminución de la presión arterial por la noche como consecuencia del reposo y descanso nocturno³⁰.

La ventaja que aporta la MAPA en la dosificación de los fármacos es crucial. Así, con la presión arterial casual tradicional, se define a los hipertensos, según la respuesta de la presión arterial al tratamiento farmacológico, en respondedores o no respondedores,

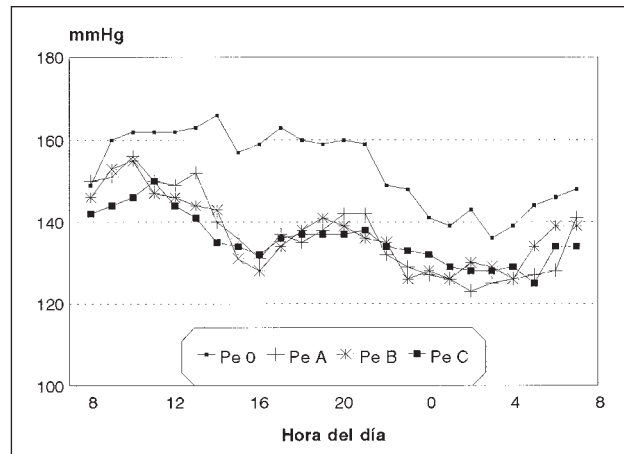


Fig. 3.—Presión arterial sistólica durante las veinticuatro horas antes de iniciar medicación, período 0 del estudio (Pe 0); y a las cuatro, ocho y doce semanas del tratamiento combinado con verapamilo y captopril, períodos A, B y C (Pe A, Pe B y Pe C).

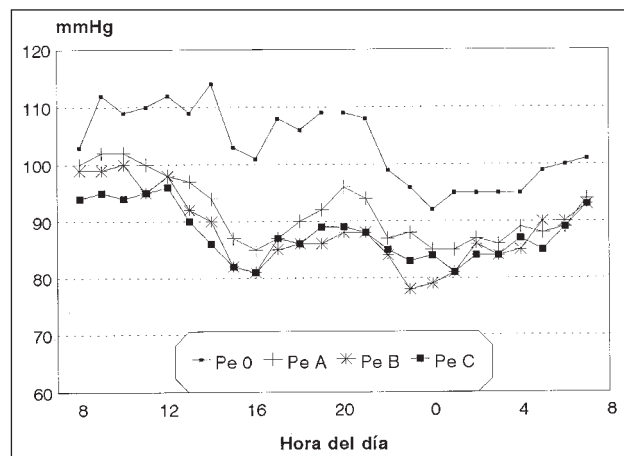


Fig. 4.—Presión arterial diastólica durante las veinticuatro horas antes de iniciar medicación, período 0 del estudio (Pe 0); y a las cuatro, ocho y doce semanas del tratamiento combinado con verapamilo y captopril, períodos A, B y C (Pe A, Pe B y Pe C).

una clasificación que es errónea dado que en parte la respuesta se debe a la gran variabilidad que presenta la presión arterial³¹. Dado lo poco reproducible que es la presión arterial medida en la consulta, se comprende que la media global (ya sea de las veinticuatro horas o del período diurno) que se obtiene con la MAPA sea mucho más fiable, por lo que con un número menor de pacientes se obtiene ya un resultado que con la presión arterial casual requeriría un gran número de pacientes. Esta técnica, pues, en el momento de realizar un ensayo clínico es mucho más ventajosa y económica que la valoración tradicional que se hace con las presiones clínicas (de la consul-

ta). Conviene, no obstante, recordar que hasta que no se disponga de unos valores de normalidad de presión arterial según la MAPA, las decisiones se han de tomar con cierta cautela y en base a los valores de referencia disponibles en la actualidad.

En suma, la combinación de verapamilo y captopril en el tratamiento de la HTA esencial moderada-severa de los pacientes que no responden a monoterapia es segura, eficaz y aditiva. La disminución más importante de presión arterial se observa con la combinación inicial de verapamilo 240 mg y captopril 50 mg. La MAPA, no obstante, nos permite discriminar un mejor control con la dosis de verapamilo a 360 mg y manteniendo la de captopril en 50 mg.

Bibliografía

1. Bevan EG, Pringle SD, Waller PC, Herrick AL, Findlay JG, Murray GD, Carmichael HA, Lorimer AR, Reid JL, Weir RJ, McInnes GT: Effects of atenolol withdrawal in patients on triple antihypertensive therapy. *JHum Hypertens* 7:89-93, 1993.
2. Cruickshank JM, Lewis J, More V y Dodd C: Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *JHum Hypertens* 6:85-90, 1992.
3. Stornello M, Di Rao G, Lachello M, Pisani R, Scapellato L, Pedrinelli R y Salvetti A: Haemodynamic and humoral interactions between captopril and nifedipine. *Hypertension* 5 (Supl 3):154-156, 1983.
4. Guazzi MD, De Cesare N, Galli Tramontana T, Tamborini G y Bartorelli A: Calcium-channel blockade with nifedipine and angiotensin converting-enzyme inhibition with captopril in the therapy of patients with severe primary hypertension. *Circulation* 70:279-284, 1984.
5. Brouwer RML, Bolli P, Erné P, Conen D, Kiowski W y Buhler FR: Antihypertensive treatment using calcium antagonists in combination with captopril rather than diuretics. *JCardiovasc Pharmacol* 7 (Supl 1):88-91, 1985.
6. Singer DRJ, Markandu ND, Shore AC y MacGregor GA: Captopril and nifedipine in combination for moderate to severe essential hypertension. *Hypertension* 9:629-633, 1987.
7. Anderson A y Morgan TO: Response of patients to enalapril, felodipine and their combination. *JHypertens* 9 (Supl 6):380-381, 1991.
8. Morgan TO, Anderson A y Jones E: Comparison and interaction of low dose felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension in elderly subjects. *Am JHypertens* 5:238-243, 1992.
9. Mora-Maciá J, Ocón Pujadas J, Fernández Vidal P, Garrido García J, Velasco Quintana J y Del Río Pérez G: Estudio clínico de la asociación verapamil y captopril en pacientes hipertensos no controlados con monoterapia. Valoración mediante el registro de presión arterial ambulatoria durante 24 horas. *Med Clin (Barc)* 100:526-530, 1993.
10. Levine JH, Ferdinand KC, Cargo P, Laine H y Lefkowitz M: Additive effects of Verapamil and Enalapril in the treatment of mild to moderate hypertension. *Am JHypertens* 8:494-499, 1995.
11. Mora J: Registro continuo de presión arterial ambulatoria (editorial). *Nefrología* 9:123-125, 1989.
12. Ocón-Pujadas J y Mora-Maciá J: White coat Hypertension and related phenomena. A clinical approach. *Drugs* 46 (Supl 2):95-102, 1993.
13. Lurbe E, Smón J y Alvarez V: Monitorización ambulatoria de la presión arterial en niños. *Nefrología* 11:144-149, 1991.
14. Jabary NS, Bretaña M, Ardura J, Sánchez G, Dapena F y Bustamante J: Hipertensión arterial en adolescentes, toma casual vs. registro continuo ambulatorio de la presión arterial. *Nefrología* 14:297-301, 1994.
15. Mora J y Ocón J: Evaluación del tratamiento antihipertensivo con el registro de presión arterial ambulatoria. *Hipertensión* 9:1-4, 1992.
16. Conway J, Johnston J, Coats A, Somers V y Sleight P: The use of blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *JHypertens* 6:111-116, 1988.
17. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 153:154-183, 1993.
18. Mora-Maciá J, Ocón Pujadas J, Doñate Cubells T y Del Río Pérez G: Validación de un monitor no invasivo de registro de presión arterial ambulatoria: El DIASYS 200 Novacor. *Med Clin (Barc)* 101:450-454, 1993.
19. Grimm RH y Flack JM: Management of hypertension. Potential trade-offs on coronary risk. *Am JMed* 87 (Supl 2A):62S-65S, 1989.
20. Frohlich ED: Diuretics in hypertension. *JHypertens* 5 (Supl 3):S43-S49, 1987.
21. Mora Maciá J: Betabloqueantes. *Hipertensión* 8:137-149, 1991.
22. Brunner HR, Gavras WB, Kershaw GR, Tusini GA, Vokovich RA, McKinstry DN y Gavras I: Oral angiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Intern Med* 90:19-29, 1979.
23. Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA y Rittenhouse SE: Angiotensin increases inositol trisphosphate and calcium in vascular smooth muscle. *Hypertension* 7:417-451, 1985.
24. Fleckenstein A: Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and the role in prevention or production of myocardial lesions. En Harris P, Opie LH, eds. *Calcium and the heart*. London: Academic Press:135-188, 1971.
25. Pickering TG: The use of angiotensin converting enzyme inhibitors in combination antihypertensive agents. *Am JHypertens* 4 (Supl):73S-78S, 1991.
26. Tratamiento de la hipertensión: Farmacoterapia. En Norman M Kaplan. *Hipertensión Clínica*. Buenos Aires: Editorial Medica Hispanoamericana, pág. 279, 1991.
27. Pickering TG: The ninth Sr George Pickering memorial lecture Ambulatory monitoring and the definition of hypertension. *J Hypertens* 10:401-409, 1992.
28. Mora-Maciá J y Ocón-Pujadas J: Valores normales de presión arterial ambulatoria. *Hipertensión* 9:311-314, 1994.
29. Ocón J, Mora J y Del Río G: Registro continuo ambulatorio de la tensión arterial con un aparato automático no invasivo. Diferenciación entre hipertensión arterial leve y normotensos lábiles. *Med Clin (Barc)* 90:56-61, 1988.
30. Mora Maciá J y Ocón Pujadas J: Variabilidad de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 97:292-296, 1991.
31. Casadei B: Use of ambulatory blood pressure monitoring in pharmacological trials. *JHum Hypertens* 5 (Supl 2):31-34, 1991.