

# Eficacia del tratamiento antihipertensivo sobre la presión de pulso: estudio PREDIVERA

R. Fernández González\*, M. de la Figuera von Wichman\*\* y C. Gómez Pajuelo\*\*\*, en nombre de los investigadores del estudio PREDIVERA (lista de investigadores al final del texto)

\* Departamento Médico. Laboratorios Knoll. Madrid. \*\* CAP. La Mina. Barcelona. \*\*\* Clínica Rúber. Madrid

**Introducción y objetivo.** La presión del pulso (PP) es un excelente predictor de complicaciones cardiovasculares. La eficacia del tratamiento antihipertensivo sobre la PP está poco documentada. Los objetivos de este trabajo son: a) analizar el efecto de verapamilo-SR 240 mg/día (V) y, secuencialmente, de la combinación fija verapamilo 180 mg + trandolapril 2 mg (V/T) sobre la presión arterial (PA) y la PP en pacientes ancianos con hipertensión arterial (HTA) y PP elevada. b) Establecer factores predictores de la utilización de terapia combinada. Ámbito: Atención Primaria. Tipo de estudio: prospectivo, observacional y multicéntrico.

**Métodos.** Hipertensos entre 60-80 años de edad, con HTA esencial (PA  $\geq$  140/90 mmHg) y PP  $\geq$  50 mmHg. Tratamiento inicial con V; si a las 4 semanas no hay respuesta o a las 8 semanas no se logra el control de la PA, V es sustituido por V/T. PA medida mediante esfigmomanómetros validados OMRON HEM-705 CP.

**Resultados.** Finalizaron el estudio 343 pacientes; 189 (55%) con V y 154 (45%) precisaron V/T. Edad: 67,9 (5,4) años; mujeres: 210 (61,2%); fumadores: 60 (17,5%); diabetes: 47 (13,7%); hipercolesterolemia: 114 (33,2%). La PA sistólica (PAS) y PP basales fueron significativamente más elevadas en V/T respecto a V ( $p < 0,001$ ). En el grupo tratado con V la PP pasó de 66,6 (10,1) mmHg a 53,9 (7,7) y la PA de 159,8 (10)/93,2 (8) a 133,9 (6)/80 (6,3) ( $p < 0,001$ ). En los pacientes tratados con V/T, la PP se redujo de 70,6 (10,8) a 58,6 (10,6) y la PA de 167,04 (11,3)/96,4 (7,6) a 142,2 (11)/83,6 (7) mmHg ( $p < 0,001$ ). Al cambiar a V/T la reducción adicional de PAS, PA diastólica (PAD) y PP fue significativa ( $p < 0,001$ ). La regresión logística mostró que por cada 1 mmHg de incremento de la PAS y por cada mes de evolución de la HTA la odds ratio para utilizar la combinación V/T era de 1,0501 (IC: 1,024-1,076;  $p < 0,001$ ) y 1,0048 (IC: 1,0011-1,0085;  $p = 0,011$ ), respectivamente.

**Conclusiones.** En pacientes hipertensos con PP elevada iniciar el tratamiento con verapamilo-SR 240 mg/día es eficaz para el control de la PA y la reducción de la PP. Cuando se precisa terapia adicional, la asociación V/T muestra un efecto sinérgico. La antigüedad de la HTA y la PAS elevada predicen la necesidad de utilizar la combinación farmacológica.

**Palabras clave:** hipertensión, presión del pulso, verapamilo, trandolapril.

## Efficiency of antihypertensive therapy on pressure pulse: the PREDIVERA study

**Introduction and objective.** Pressure pulse (PP) is an excellent predictor of cardiovascular complications. The efficiency of antihypertensive therapy on PP is little substantiated. The objectives of this study were: a) to analyze the effect of verapamil-SR 240 mg/d (V) and, sequentially, of the fixed combination verapamil 180 mg + trandolapril 2 mg (V/T) on arterial pressure (AP) and PP among elderly patients with arterial hypertension (AH) and increased PP; b) to establish predictor factors on the use of the combined therapy.

**Setting.** Primary care.

**Type of study.** Prospective, observational and multicentric.

**Patients and methods.** Hypertensive patients aged 60-80 years, with essential AH (AP  $\geq$  140/90 mmHg) and PP  $\geq$  50 mmHg. Initial therapy with V; V/T was substituted for V if no response at 4 weeks was observed or at 8 weeks AP control was not achieved. AP was measured by means of validated sphygmomanometers OMRON HEM-705 CP.

**Results.** A total of 343 patients arrived at the end of the study; 189 (55%) with V and 154 (45%) required V/T. Age: 67.9 (5.4) years; women: 210 (61.2%); smokers: 60 (17.5%); diabetes: 47 (13.7%); hypercholesterolemia: 114 (33.2%). Both basal systolic AP (SAP) and PP were significantly higher among V/T than among V ( $p < 0.001$ ) treated groups. In the V group PP decreased from 66.6 (10.1) mmHg to 53.9 (7.7) and AP from 159.8 (10)/93.2 (8) to 133.9 (6)/80 (6.3) ( $p < 0.001$ ). Among V/T treated patients, PP decreased from 70.6 (10.8) to 58.6 (10.6) and AP from 167.04 (11.3)/96.4 (7.6) to 142.2 (11)/83.6 (7) mmHg ( $p < 0.001$ ). When shifted to V/T, the additional reduction of SAP, diastolic AP (DAP) and PP was significant ( $p < 0.001$ ). The logistic regression model demonstrated that for each 1 mmHg increment in SAP and for each month course of AH, the odds ratio to use the V/T combination was 1.0501 (CI: 1.024-1.076;  $p < 0.001$ ) and 1.0048 (CI: 1.001-1.0085;  $p = 0.011$ ), respectively.

**Conclusions.** Among hypertensive patients with increased PP, starting therapy with verapamil-SR 240 mg/daily is efficient to control AP and decrease PP. When additional therapy is needed, the V/T association shows a synergistic effect. Time since AH onset and increase SAP predict the necessity of using the pharmacologic combination.

**Key words:** Hypertension, pressure pulse, verapamil, trandolapril.

### Correspondencia:

R. Fernández González.

Laboratorios Knoll, S. A.

Avda. de Burgos, 91.

28050 Madrid.

E-mail: raul.fernandez@memod.bes.de

## Introducción

La presión diferencial (PD) o presión de pulso (PP) es una variable asociada a la presión arterial y una de las expresiones del componente pulsátil

de la misma. La PP puede estimarse en clínica a partir de una sencilla operación matemática: presión del pulso = presión arterial sistólica menos la presión arterial diastólica ( $PP = PAS - PAD$ ) y se expresa en milímetros de mercurio.

Estudios observacionales como el Framingham han demostrado que el aumento de la PAS que se observa con el envejecimiento, sobre todo a partir de los 60 años de edad, es paralelo al de la PP y traduce, muy posiblemente, la progresiva rigidez del sistema arterial<sup>1</sup>. A su vez, la disminución progresiva de la elasticidad arterial se ha relacionado con el desarrollo futuro de hipertensión arterial (HTA)<sup>2</sup>. Recientemente también estamos asistiendo a un progresivo interés por el componente sistólico de la presión arterial (PAS) como predictor de riesgo cardiovascular con repercusiones incluso en la clasificación de la HTA<sup>3</sup>.

En los últimos años se han acumulado suficientes evidencias como para considerar la PP aumentada como un excelente marcador y predictor de complicaciones cardiovasculares, especialmente coronarias, independiente incluso del nivel de PAS, tanto en pacientes normotensos como afectados de hipertensión arterial<sup>4-7</sup>.

Durante el tratamiento farmacológico de la hipertensión la reducción significativa de la PAS y de la PAD puede no modificar la PP, una situación que puede contribuir a mantener el riesgo cardiovascular. Diversos estudios han demostrado que la PAD puede ser normalizada, mientras que la PAS y, por tanto, la PP persisten elevadas<sup>8</sup>. Los beneficios terapéuticos que puedan derivarse de una reducción de la PP están por demostrar. Sin embargo, los resultados obtenidos en pacientes con hipertensión sistólica aislada<sup>9, 10</sup> (caracterizada por un incremento de la PP) hacen presumir que la *normalización* de la PP puede ser un objetivo terapéutico adicional en la hipertensión arterial<sup>11</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo fundamental analizar el efecto del tratamiento con un bloqueador de los canales del calcio no-dihidropiridínico, verapamilo-SR 240 (V) mg/día y, secuencialmente, de la combinación fija verapamilo 180 mg + un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, trandolapril 2 mg (V/T), sobre la PA y la PP en pacientes ancianos con HTA y una PP elevada. Como objetivo secundario se planteó identificar los posibles factores predictores de la utilización de la combinación V/T.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional multicéntrico, prospectivo, en fase IV, secuencial, no randomizado, abierto, con una fase previa de

lavado de 2 semanas y 3 meses de duración del tratamiento activo. El estudio fue llevado a cabo en el ámbito de la Atención Primaria con la participación de 96 investigadores (listado completo al final del artículo) y realizado en condiciones de uso habituales de los fármacos.

### Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos pacientes de ambos sexos entre 60 y 80 años de edad con HTA esencial no controlada ( $PA > 140/90$  mmHg) y una  $PP \geq 50$  mmHg tras un período de lavado para fármacos hipertensivos de 2 semanas de duración. Los criterios de exclusión fueron cualquier condición que pudiera contraindicar el uso de verapamilo o trandolapril y además los siguientes: HTA severa (grado 3) con  $PAS \geq 180$  y/o  $PAD \geq 110$  mmHg, creatinina plasmática  $> 2$  mg/dl, kaliemia  $> 5,5$  mEq/l, natremia  $< 130$  mEq/l, elevación de las transaminasas 2 veces por encima del valor normal. Todos los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento.

### Desarrollo del estudio

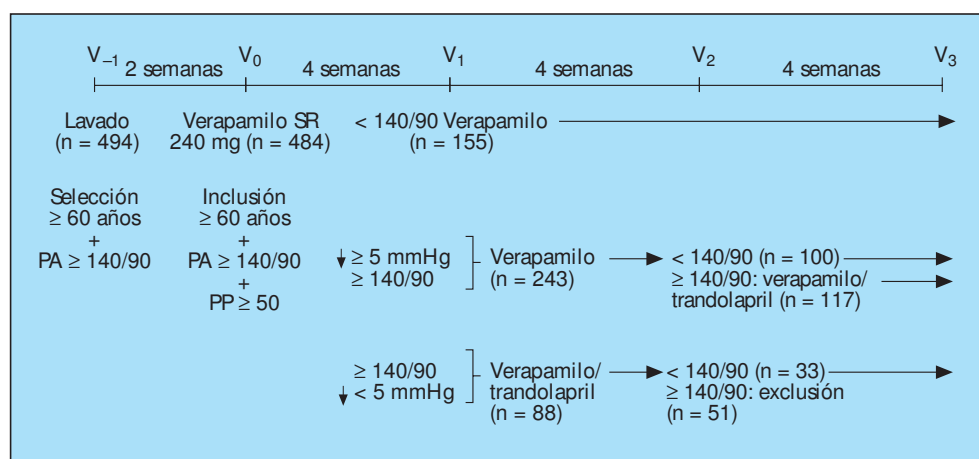
Si el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión iniciaba un período de lavado para fármacos antihipertensivos de 2 semanas de duración. El tratamiento inicial consistía en la administración de un comprimido de V en dosis única diaria. Si a las 4 semanas de tratamiento con V no se obtenía respuesta (descenso de  $PAS < 5$  mmHg) o a las 8 semanas no se alcanzaba el control ( $PAS \geq 140$  y  $PAD \geq 90$  mmHg) era sustituido por una cápsula de la asociación fija V/T. Los pacientes que permanecían controlados con monoterapia con verapamilo-SR 240 mg/día tanto desde la cuarta como desde la octava proseguían el tratamiento con este fármaco hasta el final del estudio (12 semanas). Fueron excluidos los pacientes que, habiendo recibido la combinación V/T desde la cuarta semana, presentaban cifras de PA no controlada a las 8 semanas de la fase de tratamiento activo (fig. 1).

### Medida de la presión arterial

En todas las visitas se realizaron tres determinaciones de PA después de 10 minutos de reposo en posición sentado, mediante aparatos oscilométricos semiautomáticos validados OMRON HEM-705 CP; OMRON Corp., Toranomon, Tokyo, Japan, dotados de impresora. Se promediaron las dos últimas cifras de PA y se calculó la PP ( $PAS - PAD$ ) en cada una de las visitas.

### Definiciones operativas

Respuesta al tratamiento: descenso de la  $PAS \geq 5$  mmHg. Control de la PA:  $PAS < 140$  y  $PAD < 90$  mmHg.



**Fig. 1. Diseño del estudio y flujo de pacientes.** PA: presión arterial; PP: presión de pulso.

## Análisis estadístico

Los datos del estudio fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS. El análisis descriptivo consistió en la realización, para cada rama de tratamiento, de tablas de frecuencias para variables categóricas y ordinales, así como medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas. Para la comparación de porcentajes se utilizó la prueba del Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplían las condiciones de aplicación. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la «t» de Student y caso de no ajustarse la variable a la distribución normal se utilizó la U de Mann-Whitney. Con objeto de estudiar las variables relacionadas, de forma independiente, con la necesidad de utilizar la combinación verapamilo +trandolapril, se realizó una regresión logística mediante el método de máxima verosimilitud. Todos los análisis se realizaron con un nivel de confianza del 95 % ( $\alpha = 0.05$ ).

## Resultados

Un total de 484 pacientes hipertensos iniciaron el tratamiento con verapamilo-SR 240 mg/día. A las 4 semanas, 88 pacientes no mostraron respuesta y pasaron en ese momento a ser tratados con la combinación. Ciento treinta (130) no controlados con V en la semana 8 continuaron el tratamiento con V/T. Trescientos cuarenta y tres (343) pacientes finalizaron el estudio, de los cuales 189 seguían recibiendo verapamilo y 154 la combinación verapamilo + trandolapril. De esos 343 pacientes, el 61 % eran mujeres (210 pacientes). Fueron excluidos 51 pacientes en tratamiento con V/T por falta de control de la PA a las 8 semanas, 81 por no acudir a las visitas de control y 9 abandonaron el trata-

miento por efectos secundarios (ver el flujo de pacientes en la figura 1); las características de los sujetos se muestran en la tabla 1.

La PAS, la PAD y la PP descendieron significativamente a lo largo del estudio, tanto en la población total como en los dos grupos de tratamiento. Los 446 pacientes que cumplieron el tratamiento con V durante las cuatro primeras semanas mostraron en ese período un descenso de la PP de 69,3 (11,3) a 62,8 (12,7) mmHg ( $p < 0,001$ ). El grupo más numeroso de esta cohorte fue el de las mujeres. Haciendo un análisis comparativo entre sexos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de PA basal ni la respuesta de la PA al tratamiento (tabla 2).

En la tabla 2 se muestran los valores de PA y PP en la visita basal y a las 12 semanas de tratamiento activo, así como los decrementos de PP. En las figuras 2 y 3 se muestra la evolución de la presión del pulso en función del tratamiento. Inicialmente, el número de pacientes con PP < 60 mm Hg fue 124 (25%). Al final del es-

TABLA 1  
Características de los 484 pacientes que iniciaron  
el estudio y de los 343 que lo finalizaron

	n = 484	n = 343	p
Edad (años)	68,2 (5,5)	67,9 (5,4)	ns
Sexo (mujeres)	288 (59,5%)	210 (61,2%)	ns
Diabéticos	66 (13,6%)	47 (13,7%)	ns
Fumadores	86 (17,8%)	60 (17,5%)	ns
Hipercolesterolemia	155 (32%)	114 (33,2%)	ns
Evolución de la HTA (meses)	69,5 (65)	65,7 (61)	ns
PAS basal	163,4 (12,4)	163,0 (11,2)	ns
PAD basal	94,4 (8,4)	94,6 (7,8)	ns
PP basal	69,3 (11,7)	68,4 (10,6)	ns

HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión del pulso.

TABLA 2  
Valores de presión arterial basales y a las 12 semanas en los 343 pacientes que finalizaron el estudio

	VISTA BASAL PAS/PAD (mmHg)	VISTA BASAL PP	12 SEMANAS PAS/PAD	12 SEMANAS PP	∇ PP	P IC (95 %)
V n = 189	159,8 (10)/93,2 (8)	66,6 (10,1)	133,9 (6)/80 (6,3)	53,9 (7,7)	12,6 (10)	p < 0,001
V/T n = 154	167,0 (11,3)* /96,4 (7,6)	70,6 (10,8)*	142,2 (11)/83,6 (7)	58,6 (10,6)	12,0 (10,3)	p < 0,001
<b>Resultados del estudio para la población de mujeres</b>						
	VISTA BASAL PAS/PAD (mmHg)	VISTA BASAL PP	12 SEMANAS PAS/PAD	12 SEMANAS PP	∇PP	P IC (95 %)
V n = 119	158,9 (10)/93,1 (8)	65,8 (10,1)	134,2 (6)/80,7 (6)	53,5 (7,2)	12,3 (10)	p < 0,001 (10,4-14,2)
V/T n = 91	167,6 (11)* /96,6 (8)	71,0 (10,6)*	143,4 (12)/83,9 (7)	59,6 (11,8)	11,5 (11)	p < 0,001 (9,2-13,8)

\* PAS y PP basales significativamente más elevadas en V/T respecto a V (p < 0,001). V: verapamilo; V/T: verapamilo/trandolapril; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso; IC: intervalo de confianza.

tudio se obtuvo una PP < 60 mmHg en 252 (73,5%) pacientes. No se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos V y V/T en relación con la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, patologías asociadas y repercusión orgánica de la HTA. Sin embargo, los pacientes que requirieron tratamiento con la combinación V/T presentaban cifras basales de PAS y PP significativamente más elevadas (167,04 y 70,62 mmHg, respectivamente) que las de aquellos que se mantuvieron durante todo el estudio con monoterapia (159,8 y 66,6 mmHg); en el análisis de regresión logística estas variables y el tiempo de evolución de la HTA resultaron ser predictoras de la necesidad de utilizar la combinación V/T, de manera que cada 1 mmHg de incremento de la PAS basal y cada mes de evolución de la HTA incrementaban dicha probabilidad: *odds ratio* = 1,0501 (intervalo de confianza [IC]: 1,024-1,076; p < 0,001) y 1,0048 (IC: 1,0011-1,0085; p = 0,011), respectivamente.

### Efectos secundarios

Un total de 56 pacientes (12% de los 484 inicialmente tratados) refirieron reacciones adversas; en 32 casos se relacionaron con el fármaco, cinco de las cuales fueron calificadas de intensidad severa; en 9 casos (1,8%) motivaron el abandono del tratamiento. La tabla 3 muestra las reacciones adversas con una incidencia superior al 0,4% de los pacientes.

### Discusión

En este estudio realizado en hipertensos mayores de 60 años con PP aumentada, verapamilo inicialmente y la combinación fija verapamilo + trandolapril cuando fue necesario, dependiendo del nivel de control de PA obtenido, produjeron una reducción secuencial significativa de las cifras de PA y de la PP. Si bien la eficacia antihipertensiva de V, tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos, está

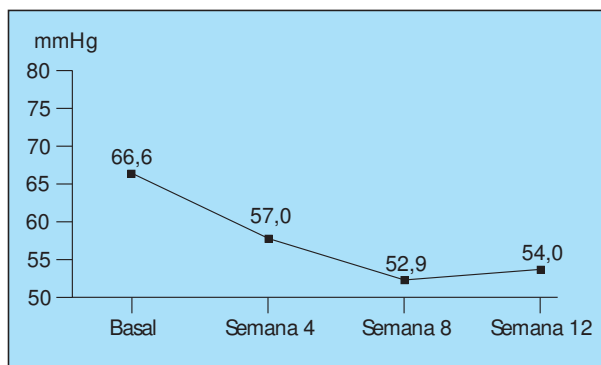


Fig. 2. Evolución de la presión diferencial. Pacientes tratados con verapamilo durante todo el estudio (n = 189).

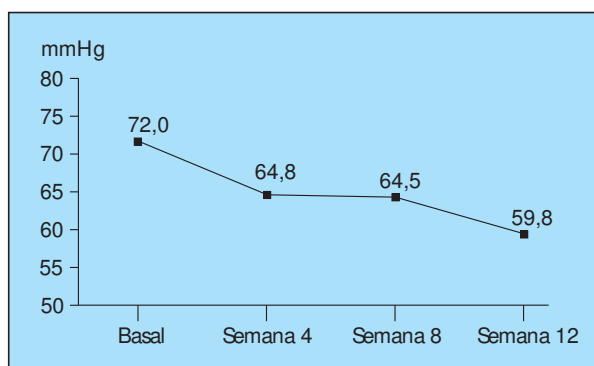


Fig. 3. Evolución de la presión diferencial. Pacientes que inician tratamiento con verapamilo + trandolapril en la semana 8 (n = 122).



TABLA 3  
Reacciones adversas en el total de pacientes\*

REACCIONES ADVERSAS	CASOS	% SOBRE 480 PACIENTES	% SOBRE REACCIONES ADVERSAS
Estreñimiento	47	9,5	83,9
Edemas en piernas	10	2,0	17,9
Cefalea	4	0,8	7,1
Mareo	4	0,8	7,1
Palpitaciones	4	0,8	7,1
Astenia	3	0,6	5,4
Náuseas	3	0,6	5,4
Fatiga	2	0,4	3,6
Tos	2	0,4	3,6
Hipotensión ortostática	2	0,4	3,6
Vértigo	2	0,4	3,6

\* Reacciones adversas con una incidencia  $\geq 0,4\%$ .

suficientemente demostrada en pacientes ancianos<sup>12, 13</sup>, nosotros no tenemos constancia de que se hayan publicado estudios similares, tanto con relación al diseño como al análisis del efecto del tratamiento de la HTA sobre la PP en las condiciones habituales de la práctica clínica en Atención Primaria. Por otro lado, la población de nuestro estudio es mayoritariamente femenina, lo cual añade singularidad al mismo. Conocemos los resultados de los estudios de tratamiento y prevención de complicaciones de la HTA, generalmente referidos a la población general, pero basados en estudios realizados mayoritariamente en población masculina. Teniendo en cuenta que el 61 % de la población de nuestro estudio eran mujeres, no se observaron diferencias significativas en cuanto al patrón de respuesta a la medicación antihipertensiva.

El incremento de la PP que se observa con la edad es la expresión hemodinámica de una disminución progresiva de la elasticidad de la pared arterial. De hecho, en el estudio ELSA (*European Lacidipine Study of Atherosclerosis*) el factor que mejor predecía alguna de las alteraciones vasculares estudiadas, como es el incremento del grosor de la íntima-media arterial fue precisamente la PP<sup>14</sup>. En la [tabla 4](#) se muestran los valores de PP basal y final, estimados retrospectivamente de una selección de grandes ensayos representativos del tratamiento de la HTA en el paciente anciano<sup>9, 10, 15-18</sup>. En general parece que las diferentes estrategias terapéuticas se acompañan de una reducción evidente (sin poder afirmar que alcanzan la significación estadística) de la presión del pulso. Sin embargo, recientemente ha sido publicado un análisis retrospectivo de los resultados del estudio del *Medical Research Council* del Reino Unido,

TABLA 4  
Presión de pulso en estudios de morbilidad en hipertensos ancianos

ESTUDIO (ACRÓNIMO)	PP BASAL (mmHg)	PP FINAL (mmHg)	REDUCCIÓN PP (mmHg)
EWPH <sup>14</sup>	82	67	-15
MRC (ancianos) <sup>15</sup>	93	75	-18
STOP-1 <sup>16</sup>	93	81	-12
STOP-2 <sup>17*</sup>	96	79	-17
SHEP <sup>8</sup>	93	85	-8
Syst-Eur <sup>9</sup>	90	75	-15

\* Grupo de calcioantagonistas.

que ha puesto de manifiesto, a través de un modelo de regresión de Cox, que la PP es mejor predictor de complicaciones coronarias que la PAS, la PAD y la presión arterial media (PAM), especialmente en varones<sup>19</sup>. Asimismo se analizaron los efectos de los fármacos utilizados sobre la PP: el diurético tiazídico producía un descenso significativo de la PP, a diferencia del propranolol. Como ya es sabido, en el estudio MRC se observó una reducción más evidente de las complicaciones cardiovasculares en el grupo asignado al diurético, aunque no pudo demostrarse una relación definitiva entre la reducción de la PP y de las complicaciones cardiovasculares (CV). Puesto que la PAS está influida principalmente por la eyección ventricular, la rigidez arterial y el momento de la reflexión de la onda y la PAD está influida por la rigidez arterial y las resistencias vasculares periféricas, estos diferentes mecanismos hemodinámicos pueden interferir independientemente con la PP. Es posible que determinados fármacos antihipertensivos, solos o en asociación, modifiquen uno o más de estos mecanismos<sup>20</sup>.

Un subanálisis del estudio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) ha demostrado que por cada 10 mmHg de incremento en la PP el riesgo de ictus y de mortalidad total se incrementa un 11 % y 16 %, respectivamente<sup>21</sup>. En el estudio que aquí presentamos, el verapamilo y la combinación verapamilo + trandolapril redujeron la PP en 12,6 y 10 mmHg, respectivamente, en relación con las cifras basales de PP. Los dos grandes ensayos llevados a cabo en ancianos con elevación exclusiva de la PAS (HTA sistólica aislada), el SHEP y Syst-Eur han demostrado que las estrategias basadas en administrar, como fármacos iniciales, tanto diuréticos como bloqueadores de los canales del calcio, son eficaces en la reducción de la PAS y de las complicaciones CV asociadas al incremento de la misma<sup>9, 10</sup>. En ambos estudios también se observaron descensos de la PAD, pero no del alcance y significación de los obtenidos sobre la PAS. No está claro si los antihipertensi-

vos difieren sustancialmente entre sí en la reducción selectiva del componente sistólico o diastólico de la PA y, por tanto, de la PP. Un fármaco dado puede actuar de forma dosis-dependiente sobre la PAD sin un descenso paralelo y proporcional de la PAS y de la PP<sup>20</sup>, por lo que existen bases para pensar que existan diferencias entre ellos.

El tratamiento inicial del presente estudio fue con el calcioantagonista no-dihidropiridínico, verapamilo, fármaco también eficaz en la reducción selectiva de la PAS<sup>22</sup>. Su efecto sobre algunos elementos tanto funcionales como estructurales del sistema vascular ha sido objeto de varios estudios. Así, en modelos experimentales con ratas hipertensas se ha comprobado que el tratamiento crónico con este fármaco produce una reducción del diámetro interno de la carótida, del espesor de la capa media y del contenido de colágeno; este efecto de remodelado vascular es paralelo a la reducción de la PP y, sin embargo, no se ha relacionado con cambios en la presión arterial media<sup>23</sup>.

En pacientes hipertensos, el verapamilo administrado durante solamente 4 semanas produjo un aumento de la distensibilidad vascular carotídea<sup>24</sup>. Un reciente estudio, el VHAS (*Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study*) ha puesto de manifiesto que el tratamiento con V, en comparación con el diurético clortalidona, es más eficaz en la regresión de lesiones carotídeas, cambios que se acompañan de una menor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>25</sup>.

### Posibles limitaciones

Una de las limitaciones del presente estudio podría ser su propio diseño (no randomizado y abierto); no obstante, refleja la práctica clínica habitual y creemos necesario disponer de experiencias realizadas en este contexto semiexperimental. Esta teórica limitación desaparece, en nuestra opinión, por la utilización de un instrumento objetivo de evaluación de la variable del estudio, como es un esfigmomanómetro semiautomático validado que permite evitar los sesgos de medida de la PA y garantiza la consistencia y veracidad de los datos obtenidos<sup>26</sup>.

En la interpretación de los resultados es preciso tener en cuenta que el diseño secuencial discrimina, como ocurre en la clínica, a los pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento inicial de los que precisan terapia adicional; éste es un método práctico y racional de elección del tratamiento que cada paciente ha de seguir a largo plazo<sup>27</sup>; en nuestro estudio las poblaciones tratadas con cada fármaco eran diferentes y, por tanto, no comparables los resultados. Otro aspecto del estudio que merece un comentario es la efectividad de la terapia de combinación. De

los 484 pacientes que iniciaron el estudio con verapamilo, 154 (32%) precisaron de la combinación V/T para alcanzar el control de la PA. Como se ha mencionado, en el análisis de regresión logística el nivel basal de PA y el tiempo de evolución de la HTA fueron factores que predecían la necesidad de utilizar la combinación. En un estudio previo, la asociación V/T fue más eficaz que la monoterapia en el control de la PA en pacientes con cifras superiores a 140/90 mmHg<sup>28</sup> y ha demostrado efectos beneficiosos sobre la PP, la PAM y la estructura arterial y cardíaca<sup>29</sup>. Dada la frecuente necesidad de utilizar combinaciones para lograr el adecuado control de la PA, podría considerarse su utilización como tratamiento de elección en pacientes con PP elevada, PAS alta y larga evolución de la HTA.

### Conclusiones

Los resultados de este estudio, diseñado para analizar prospectivamente el efecto de fármacos antihipertensivos sobre la presión de pulso, sugieren que una estrategia inicial de monoterapia con verapamilo es eficaz y adecuada para el control de la PA y la reducción de la PP. Cuando se precisa terapia adicional, la asociación verapamilo-trandolapril muestra un efecto sinérgico positivo y contribuye a optimizar el manejo de estos pacientes. Quedan por determinar los objetivos terapéuticos en relación con la PP y la reducción de riesgo atribuible al descenso de la PP, para lo cual serán precisos estudios prospectivos adecuados; con la información epidemiológica actualmente disponible, valores de la PP por debajo de 50-60 mmHg parecen ser deseables.

### Agradecimientos

A la doctora M.<sup>a</sup> Jesús Valdivielso y a doña Paz Sobrino por sus labores de coordinación y análisis estadístico.

### Lista de investigadores

C. Pérez Sánchez, F. Solera Ortego, G. Pérez Cuesta, C. Varela Rother (Santiago); L. A. Martín Oterino, A. Julián Martín, F. de Miguel Fernández, F. J. Fernández Hermida (Salamanca); J. Crespo Pinilla, E. García Remón, M. Prieto Maricalva, A. M. Llorente Cohen, A. Rodríguez, V. Vázquez García, J. A. García Colodro, J. C. Mínguez Villar (Valladolid); C. de la Riva Aguinaco, J. A. Romillo San Martín, J. Martín Sánchez, A. Santos Miranda (Bilbao); S. Martín Cruz, B. López Aisa, M. P. Ayechu Redin, R. Caono Lafita (Pamplona); A. San Juan Hernández-Franch, M. Blasco Valle, S. Galán Ribes, J. Herraiz Soler (Zaragoza); P. Cierco

Peguera, N. Arcusa Villacampa, B. Salvador González, S. Cañadas Crespo (L'Hospitalet); F. Muñoz Agel, L. Galisteo Gallardo, M. Lapido Velasco, G. Sobrepere Sarró (Sabadell); J. L. Plaza Tolosa, V. Delgado Tremosa, F. Ribo Estrada, E. Lezcano Luesma (Lérida); R. Cebrián Navarro, J. Carratala Calvo, F. Romero Lacalle, C. Masmano Ortiz (Valencia); A. Castelló Sabater, M. Seguí Díaz, P. Taltavull Femenias, J. Clapés Costa (Mahón); P. Ferriz Moreno, E. Maestre Yago, A. Palacios del Cerro, J. V. Vaquer Pérez (Alicante); J. Fernández Pardo, F. Cano Planes, J. M. Prieto Sánchez, F. López Andreu (Murcia); C. Fernández Torres, E. Rodríguez Correl, J. A. López Sánchez, F. García Jiménez (Granada); F. Fernández Montero, R. Fernández Montero, M. Anguita Anguita, D. Martín Roncero (Jaén); M. L. Marín Alcón, A. Herrera de la Lastra, C. Rojas Pichardo, J. A. González Caraballo (Sevilla); M. Ferreiro Madueño, T. Moreno Navarro, F. Martínez Vázquez, P. Cabrera Cruz (Sevilla); J. A. del Barco Franco, E. Sánchez González, J. Carbajal Barragán (Sevilla); F. J. Guillén Molina, F. V. Sarmiento de la Fe, M. T. Rodríguez San Román, A. J. Santana Santana (Gran Canaria); J. Vázquez Castro, R. Fernández García, P. Casado Pérez, D. Ramírez Puerta, F. Ruiz Noguero, R. M. Ruiz Ramos, F. J. del Río Carrillo, A. Mellizo Moya, A. Frade García, J. A. Ferrus Ciria, A. Vitoria de la Peña, P. Martínez Merodio, J. L. Miraflores Carpio, F. Gordillo López, A. Garriz Aguirre, D. de la Fuente Arriarán (Madrid).

## Bibliografía

- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-315.
- Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34:201-206.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Levy D. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. *Hypertension* 1999; 34:381-385.
- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *Circulation* 1999; 100:354-360.
- Madhavan S, Ooi WL, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23:395-401.
- Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *JHypertension* 1995; 13:413-419.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 1997; 30:1.410-1.415.
- Safar ME. Therapeutic trials and large arteries in hypertension. *Am Heart J* 1988; 115:702-710.
- Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3.255-3.264.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764.
- De la Figuera M, Fernández R. Presión diferencial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 1998; 15:371-375.
- Schulman SP, Weiss J, Becker LC, Gottlieb SO, Woodruff KM, Weisfeldt ML, Gerstenblith G. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl JMed* 1990; 322:1.350-1.356.
- Holzgreve H, Compagnone D, Zilles P, on behalf of the German VeraTran Hypertension Study Group. Verapamil SR/trandolapril combination therapy for the elderly hypertensive patient. *JHum Hyperten* 1999; 13:61-67.
- Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù, et al, on behalf of the ELSA investigators. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *JHypertens* 1998; 16:949-961.
- Amery A, Birkenhager W, Brixko P. Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1.349-1.354.
- Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 302: 405-412.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension. STOP Hypertension. *Lancet* 1991; 338:1.281-1.284.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the swedish trial in old patients with hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1.751-1.756.
- Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *JHypertens* 1999; 17:1.065-1.072.
- Safar ME, Rudnicki A, Asmar R. Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure does not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure. *Journal of Hypertension* 2000; 18:1.159-1.163.
- Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension. Prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34:375-380.
- Böhmer F, Barousch R, Reinfrank J. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly with verapamil slow-release 240 mg. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (suppl 4): S45-S46.
- Koffi I, Safar ME, Labat C, Lacolley P, Benetos A, Mourad JJ. Arterial structural changes with verapamil in spontaneous hypertensive rats. *Am JHypertens* 1999; 12:732-738.
- Van Merode T, Van Bortel L, Smeets FAM, Bohm R, Mooij J, Rahn KH, Reneman RS. The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients. *JCardiovasc Pharmacol* 1990; 15:109-113.
- Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *JHypertens* 1998; 16:1.667-1.676.
- Gómez de la Cámara A, Garrido J, Ferrando P, Fernández R, Ruilope LM. ¿Es la toma manual de la tensión arterial un método obsoleto? *Aten Primaria* 1998; 22 (suppl 1):364.
- Menard J, Bellet M, Serrurier D. From the parallel group design to the crossover design, and from the group approach to the individual approach. *Am JHypertens* 1990; 3:815-819.
- Ruilope LM, De la Sierra A, Moreno E, Fernández R, Garrido J, De la Figuera M, et al. Prospective comparison of therapeutic attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomized trial: the EDICTA study. *JHypertens* 1999; 17 (P2):1.917-1.923.
- Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, Rudnicki A, Benetos A, Bacri AM, Safar ME. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999; 30:1.056-1.064.