

Estudio comparativo de la eficacia de amlodipino frente a nifedipino GITS en el control de la hipertensión arterial leve-moderada. Seguimiento con monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas

J Motero Carrasco¹, E Márquez Contreras², J L Martín de Pablos², F Atienza Martín³, J P. Moreno García², J C. Pastoriza Vilas⁴, J Aragón de la Peña⁴, J J Casado Martínez², A. Vázquez del Toro⁵, J Ponce Martín⁶, A. Grandio Pardo⁷, I. Fernández González⁸, J Martínez González⁸ y G. Hernández Herrero⁸

¹Servicio de Cardiología. Centro de Especialidades Virgen de la Cinta. Huelva. ²Centro de Salud La Orden. Huelva. ³Centro de Salud Moguer. Huelva. ⁴Centro de Salud Plaza Houston. Huelva. ⁵Centro de Salud Gibralfaro. Huelva. ⁶Centro de Salud Punta Umbría. Huelva. ⁷Centro de Salud Palos de la Frontera. Huelva. ⁸Departamento Médico Pfizer. Madrid

Evaluation of the antihypertensive efficacy of amlodipine versus nifedipine-GITS using noninvasive 24 hours ambulatory blood pressure monitoring in patients with mild to moderate hypertension

Tras un período de lavado de 2 semanas libre de fármacos y otras 2 semanas de administración de un placebo se han incluido un total de 114 pacientes, mayores de 18 años, diagnosticados de hipertensión arterial (HTA) leve a moderada (presión arterial diastólica [PAD]: 90-119 mmHg). El diseño del estudio fue simple ciego y se comparó la eficacia y tolerancia de amlodipino (AML), con un rango de 5-10 mg en dosis única diaria, frente a nifedipino GITS (NGITS), con un rango de 30-60 mg también en dosis única diaria, durante 2 meses de tratamiento. Se realizaron 2 monitorizaciones de la presión arterial durante 24 horas (MAPA) a cada paciente, una basal, al finalizar la fase placebo, y otra final, transcurridos los 2 meses de tratamiento activo; asimismo para la MAPA final se consideraron 2 subgrupos de pacientes distribuidos aleatoriamente: un subgrupo control o de referencia (incluyendo finalmente 39 MAPA válidos) que tomaron la medicación el día en que se les colocaba la grabadora, y un segundo subgrupo que omitieron la dosis del fármaco correspondiente el día que les era colocado el dispositivo grabador de la MAPA (con 41 MAPA válidos analizados). A cada paciente se le efectuaron controles semanales de la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC) y acontecimientos adversos, así como electrocardiograma y analítica (bioquímica y hematimetría) al comienzo y a la finalización del estudio. Se consideró hipertenso, mediante el criterio de

After a drug-free wash-out period of 2 weeks and 2 additional weeks of administration of a placebo, a total of 114 patients aged over 18 years, diagnosed of mild to moderate hypertension (DBP: 90-119 mmHg) were recruited. This was a single blind study to compare the efficacy and tolerability of amlodipine (AML), at single daily doses of 5-10 mg, versus nifedipine GITS (NGITS) at single daily doses of 30-60 mg during 2 months of treatment. Two 24-hour ambulatory blood pressure monitorings (ABPM) were performed in each patient, a baseline ABPM at the end of the placebo period, and a final ABPM after 2 months of active treatment. Two subgroups of randomized patients were also considered for the final ABPM: a control or reference subgroup who took the drug on the day the recorder was placed (with 39 valid ABPM analyzed), and a second subgroup who missed the corresponding dose of the drug on the day the ABPM recording device was placed (with 41 valid ABPM analyzed). Each patient underwent weekly controls of BP, heart rate and adverse events, and ECGs and laboratory tests (biochemistry and blood counts) were performed at the start and at end of the study. Any patient with mean blood pressure values of 135/85 mmHg (SBP/DBP) or greater in the 24-hour recording was considered to be hypertensive according to the ABPM criteria. The statistical analysis of the data was performed by intention to treat (ITT) according to the protocol. Once the baseline ABPM was obtained, 94 patients entered the active treatment phase, and were randomized to one of the 2 treatment groups: 47 were included in the group of patients treated with AML and 47 were included in the group treated with NGITS

Correspondencia:
J Motero Carrasco.
Avenida de Portugal, 2, 2.º B.
Edificio Lusitania.
21001 Huelva.

la MAPA, todo paciente con una PA media (PAM) en el registro de 24 horas igual o superior a 135 mmHg de PA sistólica (PAS) y 85 mmHg de PAD. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el protocolo por "intención de tratar" (ITT). Una vez obtenida la MAPA basal, 94 pacientes pasaron a la fase de tratamiento activo, siendo asignados aleatoriamente a alguno de los 2 grupos de tratamiento: 47 fueron incluidos en el grupo de pacientes tratados con AML y 47 fueron incluidos en el grupo tratado con NGITS.

La PA, mediante la toma casual, se redujo de 163,3/100,3 a 138,7/87,4 mmHg en el grupo tratado con AML ($p < 0,001$) y de 163,2/99,7 a 139,9/86 mmHg en el tratado con NGITS ($p < 0,001$). La FC inicial y final con AML fue de 75,2 y 73,5 lpm, respectivamente ($p = 0,128$), mientras que con NGITS fue de 76,8 y de 77,2 lpm ($p = 0,707$), siendo estadísticamente significativas las diferencias entre las FC iniciales obtenidas para cada tratamiento ($p = 0,017$).

No hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos en las determinaciones analíticas. Comparando los resultados de la MAPA, para ambos tratamientos y para los subgrupos con y sin omisión de la última dosis se obtuvo que únicamente en el caso de un perfecto cumplimiento terapéutico ambos fármacos reducían de manera similar la PA de los pacientes en el estudio. Sin embargo, cuando se omitió una dosis, el descenso de PAS, PAD y PAM fue superior, en términos absolutos, en los pacientes tratados con AML, siendo, además, estadísticamente significativa la diferencia entre ambos tratamientos en el descenso conseguido de la PAS durante el período nocturno ($p = 0,046$).

Palabras clave: hipertensión arterial, amlodipino, nifedipino GITS, MAPA, calcioantagonistas.

Casual blood pressure measurements decreased from 163.3/100.3 to 138.7/87.4 mmHg in the group treated with AML ($p < 0.001$), and from 163.2/99.7 to 139.9/86 mmHg in the group treated with NGITS ($p < 0.001$). The initial and final heart rate (HR) with AML was 75.2 and 73.5 bpm respectively ($p = 0.128$), while the corresponding values with NGITS were 76.8 and 77.2 bpm ($p = 0.707$), and the differences between the final HRs obtained for each treatment were statistically significant ($p = 0.017$).

There were no significant differences between the 2 treatments in the laboratory measurements. The comparison of the ABPM results for both treatments and for the subgroups with and without the last dose missed showed that both drugs similarly decreased blood pressure in study patients only in case of full treatment compliance. By contrast, when a dose was missed, SBP, DBP and MBP decreases were higher, in absolute terms, in patients treated with AML, and the mean difference between the 2 treatments in the SBP decrease achieved during the night period was also statistically significant ($p = 0.046$).

All patients gave their written consent to participate in the study. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Huelva General Hospital.

Key words: HBP, amlodipine, nifedipine GITS, ABPM, calcium channel blockers.

Introducción

Los calcioantagonistas han demostrado un importante papel en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), estando incluidos entre los tratamientos de elección en los pacientes hipertensos y/o anginosos, especialmente los calcioantagonistas de larga duración. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la entrada del calcio extracelular a través de las membranas de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos mediante el bloqueo de los canales para el calcio voltaje-dependientes tipo L^{1-3} , provocando una disminución de las resistencias periféricas y descenso de la presión arterial (PA)^{4,5}. Amlodipino (AML) y nifedipino GITS (NGITS) son 2 calcioantagonistas del grupo de las dihidropiridinas, eficaces en una sola administración diaria, con pocos efectos secundarios⁶⁻⁸, aunque el primero posee una serie de características que lo distinguen del segundo: sus propiedades farmacocinéticas se deben a las cualidades intrínsecas de la molécula y no a la formulación galénica, es absorbido gradualmente con niveles picos en plasma de 6-12 horas tras la administración oral y ha demostrado tener una alta biodisponibilidad (60%-70%) junto con una larga semivida

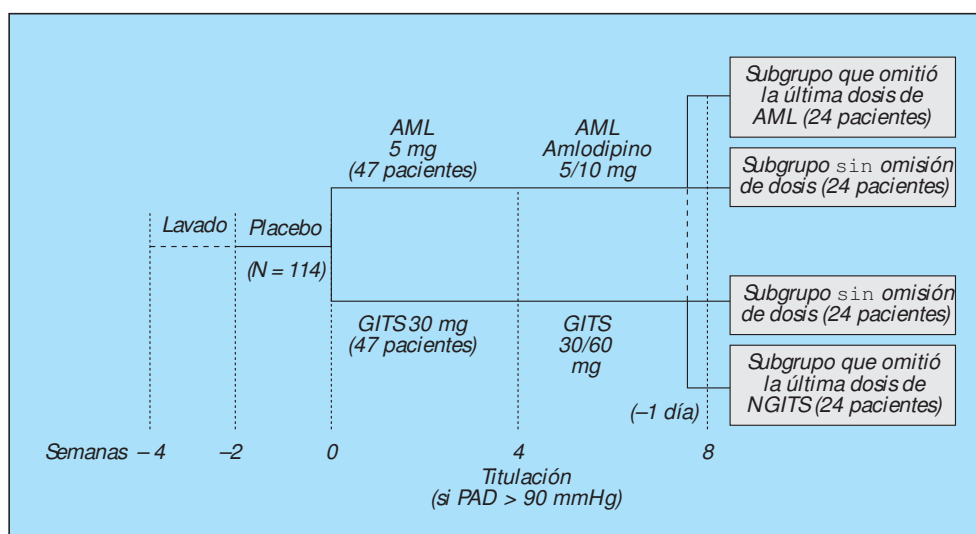
de eliminación plasmática (36 horas después de una dosis simple y 45 horas después de repetir la dosis), produciendo un gradual descenso de la presión arterial (PA) con una única dosis diaria⁹⁻¹². Por otro lado, con NGITS el pico de niveles plasmáticos se alcanza después de 0,5-1 horas y la disminución de la PA se mantiene hasta un máximo de 24 horas¹³⁻¹⁵.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia antihipertensiva mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h (MAPA) de AML y NGITS administrados en dosis única diaria en pacientes con HTA leve-moderada (grados 1-2 de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) en situaciones habituales de la vida del individuo y con especial interés en las comúnmente denominadas "vacaciones terapéuticas", es decir, cuando bien por olvido o voluntariamente se omite una dosis del fármaco antihipertensivo un día determinado.

Material y métodos

Se seleccionaron un total de 114 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de HTA ligera a moderada (presión arterial diastólica [PAD]:

Fig. 1. Diagrama del diseño del estudio. AML: amlodipino; NGITS: nifedipino GITS; PAD: presión arterial diastólica.



90-109 mmHg). El estudio fue llevado a cabo en régimen ambulatorio en el período comprendido entre noviembre de 1994 y mayo de 1996. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento a participar en el estudio tras ser convenientemente informados sobre el mismo. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General de Huelva.

El tamaño de la muestra se estimó como óptimo con 23-24 pacientes a incluir en cada subgrupo de tratamiento (21 pacientes evaluables, más 10%-15% de posibles pérdidas). Este valor se obtiene¹⁶ al encontrar, con un error $\alpha \leq 0,05$ y un error $\beta \leq 0,2$ (potencia estadística del 80%), una diferencia estadísticamente significativa de la PAD superior a 10 mmHg (desviación estándar de 11 mmHg).

Tras un período de lavado de 2 semanas libre de fármacos y otras 2 de administración de un placebo se les realizó una MAPA; si con este método los pacientes presentaban una PA sistólica (PAS) mayor de 135 mmHg y una PAD mayor de 85 mmHg se asignaban aleatoriamente a uno de los 2 tratamientos según una tabla de números aleatorios (aleatorización por permutación de bloques de 4). Fueron aleatorizados 94 pacientes, de los cuales aproximadamente la mitad (24 pacientes del grupo de AML y 23 del de NGITS) fueron asignados basalmente para ser incluidos en el subgrupo que omitiría una dosis de fármaco activo, una vez transcurridos los 2 meses de tratamiento farmacológico, el día en que se les colocaba la grabadora de toma de presión.

De los 114 pacientes seleccionados inicialmente, 94 entraron a formar parte del tratamiento activo, siendo los 20 restantes retirados por diversas causas: 15 porque no cumplieron criterios de HTA transcurrida la fase de tratamiento

con placebo y 5 por diferentes causas (violación del protocolo, retirada del consentimiento informado, acontecimientos adversos durante la fase de placebo, negación a continuar y medicación antihipertensiva concomitante durante la fase placebo).

A todos los pacientes que continuaron se les realizó un estudio antropométrico, determinaciones bioquímicas y electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.

Se realizaron controles clínicos semanales, en cada uno de los cuales se determinaban las cifras tensionales y la frecuencia cardíaca (FC), así como la valoración de la tolerancia y la aparición de acontecimientos adversos evidentes o mencionados de forma espontánea por parte del paciente. Todos los pacientes fueron aconsejados para seguir las normas higiénico-dietéticas preestablecidas en lo que se refiere al consumo de sal y hábitos tóxicos.

En la figura 1 se muestra el diseño del estudio.

Las PA casuales se midieron con esfigmomanómetros previamente calibrados, en 2 determinaciones distintas con 5 minutos de diferencia.

El equipo de registro empleado para la MAPA fue un ICR de Kontrom (Space Lab). El presurómetro fue programado para registrar medidas de PA cada 20 minutos durante el período diurno (8 a 23 horas) y cada 30 minutos durante el período nocturno (entre las 23 y las 8 horas). Se fijaron como límites normales 135 mmHg para la PAS y 85 mmHg para la PAD.

Para la evaluación de los datos se utilizó el análisis "por intención de tratar" (ITT), excepto para la valoración de los resultados de la MAPA, que se usó exclusivamente el análisis "por protocolo". En el análisis comparativo de las distintas variables se utilizaron la prueba de la covarianza y de la Chi cuadrado, estableciéndose como

TABLA 1
Características demográficas por grupo de tratamiento

	AMLODIPINO (n = 47)		NIFEDIPINO GITS (n = 47)	
	n	(%)	n	(%)
Datos poblacionales				
Hombres	19	40,4	22	46,8
Mujeres	28	59,6	25	53,2
Edad (años), media (IC 95 %)	54,6 (51,8-57,3)		54,4 (51,4-57,3)	
Peso (kg), media (IC 95 %)	75 (71-78)		78,3 (73,6-83,1)	
Altura (cm), media (IC 95 %)	160,3 (157,5-163,1)		161,3 (158,8-163,9)	
Síntomas basales relacionados con la hipertensión				
Dolor de cabeza	16	34,8	17	36,2
Disnea	1	2,2	1	2,2
Edemas	2	4,3	3	6,4
Otros	5	10,6	5	11,6
Severidad de la hipertensión				
Tiempo desde diagnóstico HTA (meses) (IC 95 %)	64 (44,3-83,7)		50,2 (33-67,5)	
HTA leve	20	42,6	21	44,7
HTA moderada	27	57,4	26	55,3
Historia familiar de ECV	26	55,3	29	61,7
Tratamiento antihipertensivo previo	27	57,4	26	53,3
Duración del período de lavado				
Pacientes con 14 días de lavado	46	97,8	44	93,6
Pacientes con 28 días de lavado	1	2,2	3	6,4

IC: intervalo de confianza; HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular.

estadísticamente significativo un valor *p* inferior a 0,05.

Resultados

La **tabla 1** recoge los parámetros demográficos y antropométricos de los pacientes incluidos en el estudio. Predominan las mujeres en los 2 grupos, siendo habitual el sobrepeso, con índices de Quetelet del 29 % en el grupo AML y del 30 % en el NGITS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento en cuanto a las variables demográficas.

En las **tablas 2, 3 y 4** se muestran los datos de la evolución de la FC y de las PAS y PAD basales y finales, así como los resultados de la MAPA (medias de los períodos diurno, nocturno y 24 horas) en los 2 subgrupos de pacientes analizados: los que efectuaron omisión de dosis y los que no la hicieron. Las PAS y PAD casuales (**tabla 2**)

disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) con ambos fármacos al comparar la media de los valores obtenidos en la visita final respecto a la inicial. En los pacientes que no omitieron la

TABLA 2
Diferencias medias* de los valores de la presión arterial y frecuencia cardíaca casuales antes de evaluar la omisión de la última dosis

	AMLODIPINO (AML) (n = 44)	NIFEDIPINO GITS (NGITS) (n = 43)	VALOR <i>p</i> (AML frente a NGITS)
Toma casual			
PAS	-24,6	-23,3	0,681
PAD	-13	-13,7	0,68
FC	-1,7	0,4	0,017

* Determinaciones finales en SB, menos basales en DO. PAS: presión arterial sistólica (mmHg); PAD: presión arterial diastólica (mmHg); FC: frecuencia cardíaca (lpm).

TABLA 3

Diferencias medias* de los valores de la presión arterial y frecuencia cardíaca con monitorización ambulatoria de la presión arterial** en el subgrupo de pacientes *sin* omisión de dosis

	AMLODIPINO (AML) (n = 20)	NIFEDIPINO GITS (NGITS) (n = 19)	VALOR p (AML frente a NGITS)
Media diurna (MAPA)			
PAS	-18,8	-15,7	0,471
PAD	-8,1	-9,5	0,606
PAM	-13,5	-12,6	0,794
FC	0,2	2,7	0,266
Media nocturna (MAPA)			
PAS	-14,5	-12,3	0,734
PAD	-6,7	-7,5	0,842
PAM	-10,6	-9,9	0,888
FC	1,7	2,7	0,749
Media 24 h (MAPA)			
PAS	-18,2	-14,3	0,399
PAD	-8,1	-8,3	0,94
PAM	-13,2	-11,3	0,6
FC	0	7,5	0,203

* Determinaciones finales en S8, menos basales en D0. ** Medias de los periodos diurno, nocturno y de 24 horas. PAS: presión arterial sistólica (mmHg); PAD: presión arterial diastólica (mmHg); PAM: presión arterial media (mmHg); FC: frecuencia cardíaca (lpm).

TABLA 4

Diferencias medias* de los valores de la presión arterial y frecuencia cardíaca de la monitorización ambulatoria de la presión arterial** en el subgrupo de pacientes *con* omisión de dosis

	AMLODIPINO (AML) (n = 20)	NIFEDIPINO GITS (NGITS) (n = 21)	VALOR p (AML frente a NGITS)
Media diurna (MAPA)			
PAS	-15,1	-9	0,176
PAD	-6,6	-5,3	0,666
PAM	-10,8	-7,2	0,29
FC	-2,5	-1	0,603
Media nocturna (MAPA)			
PAS	-15,7	-5,5	0,046
PAD	-3,9	0,3	0,256
PAM	-9,8	-2,6	0,072
FC	-1,9	0,4	0,377
Media 24 h (MAPA)			
PAS	-18,2	-8,2	0,06
PAD	-6,3	-4,5	0,550
PAM	-12,2	-6,4	0,128
FC	-2,9	-0,4	0,328

* Determinaciones finales en S8, menos basales en D0. ** Medias de los periodos diurno, nocturno y de 24 horas. PAS: presión arterial sistólica (mmHg); PAD: presión arterial diastólica (mmHg); PAM: presión arterial media (mmHg); FC: frecuencia cardíaca (lpm).

dosis el día de la MAPA no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el descenso tensional medio obtenido con ambos fármacos (tabla 3). Sin embargo, en los pacientes que omitían la dosis el día de la MAPA sí se observó una tendencia a presentar mayores descensos tensionales en el grupo tratado con AML respecto al de NGITS (tabla 4). Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p = 0,046$) al analizar la PAS nocturna, correspondiente a las últimas 9 horas de monitorización y, por tanto, al periodo más alejado desde la última toma de fármaco.

Respecto a los parámetros analíticos, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento.

Cuando se observa la evolución horaria de las PAS y PAD basales (día 0) y finales con ambos fármacos durante 24 horas, en el subgrupo control que no omitió dosis puede apreciarse una distribución paralela de los gráficos durante las 24 horas de registro, con los valores más bajos en ambos grupos, durante las horas del periodo nocturno.

En las figuras 2 y 3 se muestran las distribuciones horarias de las PAS y PAD al inicio (día 0) y al final del estudio tras omitir una dosis de am-

bos fármacos (subgrupo con omisión de dosis). Se puede apreciar que el descenso de la PA con AML es mayor que el que se consigue con NGITS, manteniéndose incluso durante el periodo nocturno, mientras que las curvas de la PAS y la PAD finales de NGITS tienden a aproximarse e igualarse progresivamente a sus correspondientes curvas basales.

Respecto a los resultados sobre seguridad, en la tabla 5 se contabilizan los acontecimientos adversos habidos durante el desarrollo del estudio. En el grupo de AML se observa una mayor incidencia de acontecimientos adversos leves o moderados que con NGITS, tanto relacionados como no relacionados con el fármaco en estudio. Tres pacientes (6,4 %) del grupo tratado con AML y uno (2,1 %) del grupo tratado con NGITS abandonaron el estudio por efectos adversos, siendo uno de ellos en el grupo con AML clasificado como intensidad severa (cefalea).

Discusión

Las distintas pautas de tratamiento (entre 1 y 3 veces al día) que establecemos con los fármacos antihipertensivos van encaminadas a la

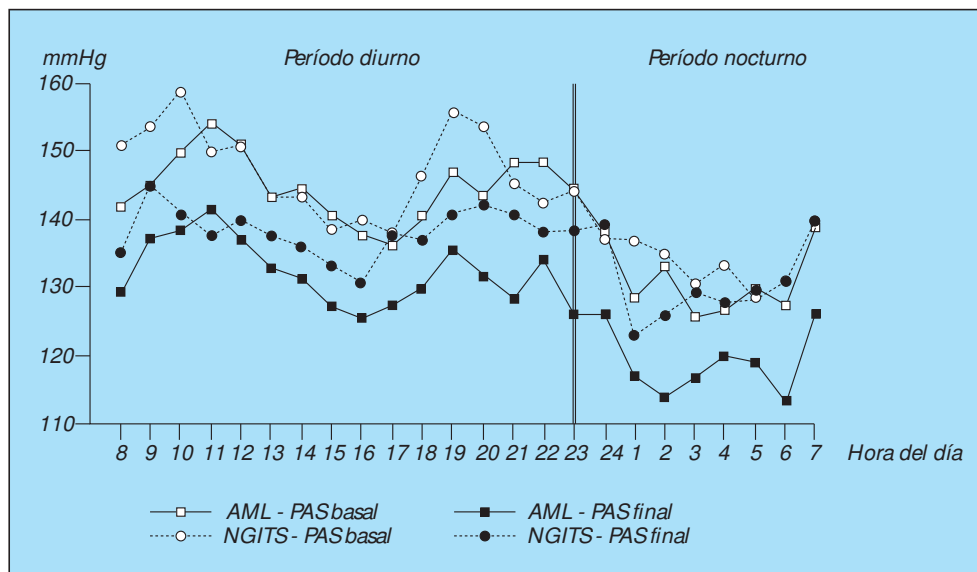


Fig. 2. Evolución horaria durante 24 horas de la presión arterial sistólica (PAS) basal y a los 2 meses de tratamiento activo tras omitir una dosis. Subgrupos con omisión de dosis. AML: amlodipino; NGITS: nifedipino GITS.

protección orgánica durante las 24 horas del día, dando por seguro que al día siguiente va a repetirse el ciclo. Sin embargo, es un hecho muy frecuente, en general con los tratamientos crónicos y en particular en los pacientes tratados con antihipertensivos, el olvido casual o voluntario de la toma del antihipertensivo un día determinado, también conocido como "vacaciones farmacológicas", con el consiguiente incremento de las cifras de PA y el probable aumento de riesgo cardiovascular secundario. Por ello el fármaco antihipertensivo ideal debería conseguir mantener su eficacia a lo largo de este tiempo libre de fármaco, es decir, no sólo en las primeras 24 horas, sino el mayor tiempo posible durante las siguientes horas. Por otro lado es de sobra conocido que la adherencia al tratamiento es notablemente mejor cuando el fármaco se administra en una sola dosis¹⁷⁻²¹ que

cuando es necesario utilizar dosis múltiples diarias. Además, una deficiente cumplimentación terapéutica conlleva un incremento de costes farmacoeconómicos que pueden ser cuantificados¹⁸ tanto en términos de costes directos como indirectos, sin olvidar obviamente las complicaciones personales y clínicas que se pueden producir por prolongar en el tiempo una PA elevada.

Las modificaciones de PA en este estudio fueron evaluadas mediante la MAPA durante 24 horas puesto que es considerada el procedimiento más idóneo para valorar el efecto de los fármacos antihipertensivos al poder objetivar los descensos y variaciones de la PA durante la actividad diaria⁶⁻⁸.

Algunos estudios han puesto de manifiesto los efectos sobre la PA al omitir una o más dosis en pacientes tratados con AML y enalapril²², AML

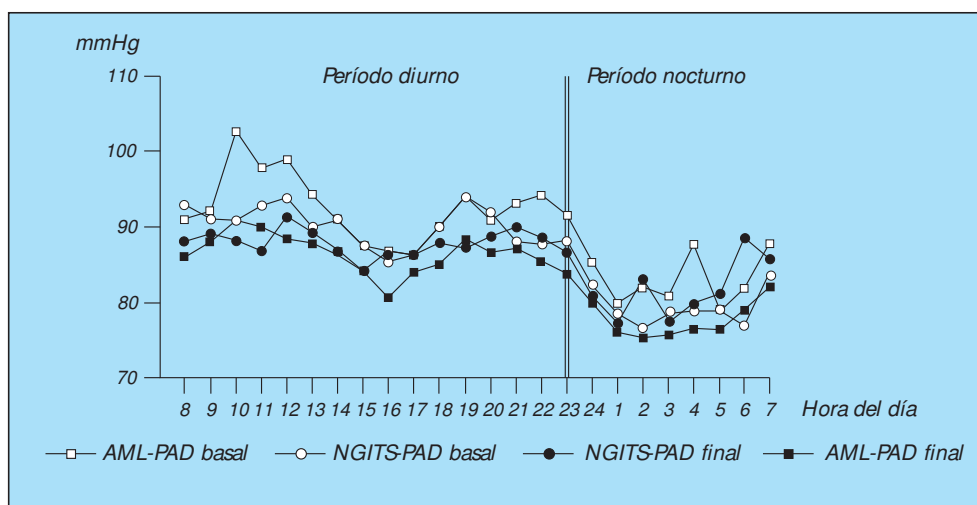


Fig. 3. Evolución horaria durante 24 horas de la presión arterial diastólica (PAD) basal y a los 2 meses de tratamiento activo tras omitir una dosis. Subgrupos con omisión de dosis. AML: amlodipino; NGITS: nifedipino GITS.

TABLA 5
Acontecimientos adversos en los dos grupos de tratamiento

	AMLODIPINO	NIFEDIPINO GITS
Número de pacientes por grupo	47	47
Número total de acontecimientos adversos	42	26
Número de pacientes con acontecimientos adversos	24	18
Pacientes con acontecimientos adversos relacionados, según criterio del investigador, con los fármacos en estudio	8	6
Fallecimientos por acontecimientos adversos	0	0
Pacientes con acontecimientos adversos de intensidad severa	1	0
Pacientes que interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos	3	1
Pacientes que interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos relacionados con los fármacos en estudio	2	0

y felodipino²³ o AML y perindopril²⁴. En nuestro estudio se compara directamente esta situación con 2 fármacos muy parecidos, tanto en su comportamiento farmacocinético como en el ámbito de aplicación.

Los resultados del presente trabajo, si bien han confirmado que ambos fármacos, AML⁹⁻¹² y NGITS³⁻¹⁵, son efectivos en el control del paciente hipertenso durante 24 horas, también nos han permitido demostrar que cuando el período de observación se prolonga más allá de las 24 horas, 48 horas en nuestro caso, AML mantiene su duración de acción y controla mejor la PA que NGITS y en especial la PAS. Este control durante un tiempo más prolongado con AML que con NGITS se debería a su larga vida media y a que su concentración plasmática se mantiene elevada una vez transcurridas 24 horas^{6,8}, mientras que NGITS sólo consigue unos niveles efectivos sanguíneos si se mantienen los intervalos entre las dosis⁹⁻¹².

Otro hecho de interés observado en nuestro estudio fue que AML no modificó la FC, mientras que con NGITS se elevó ligeramente. Aunque la diferencia entre ambos grupos fue pequeña, se alcanzó significación estadística; sin embargo, la relevancia clínica de esta diferencia no queda establecida en este estudio.

Tanto AML como NGITS fueron bien tolerados por la mayor parte de los pacientes, siendo la incidencia de efectos adversos menor en el grupo de NGITS.

En conclusión, podemos decir que en pacientes con HTA leve o moderada, cuando las condiciones de cumplimiento terapéutico fueron completas, el tratamiento antihipertensivo fue tan eficaz con AML como con NGITS, tanto cuando se empleó la toma casual de la PA como cuando se utilizó la MAPA para evaluar la eficacia. Sin embargo, cuando se considera la omisión de una dosis ("vacaciones farmacológicas"), situación muy frecuente en la práctica diaria, AML mostró una mayor eficacia antihi-

pertensiva que NGITS cuando el tiempo transcurrido desde la última dosis administrada de medicamento era mayor (PAS nocturna en el subgrupo con omisión de dosis).

Los presentes resultados indican que en pacientes en los que se sospecha un cumplimiento irregular de la medicación y en los que está indicado recibir un tratamiento antihipertensivo con un calcioantagonista dihidropiridínico, la opción de escoger AML frente a NGITS garantiza una mejor cobertura terapéutica del paciente.

Bibliografía

- Kass RS, Arana JP, DiManno D. Block of heart calcium channels by amlodipine: influence of drug charge on blocking Activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (suppl 7): S45-49.
- Matlib MA. Relaxation of potassium chloride-induced contractions by amlodipine and its interaction with the 1,4-dihydropyridine-binding site in pig coronary artery. *Am J Cardiol* 1989; 64 (17):511-571.
- Hofmann F, Nastainczyk W, Röhrkasten A, Scheneider T, Seber M. Regulation of the L-type calcium channel. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8(10):393-398.
- Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical application. *Ann Intern Med* 1980; 93:886-904.
- Reid JL, Meredith PA, Donnelly R, Elliot JL. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (suppl 7):S22-S25.
- Ueda S, Meredith PA, Howie CA, Elliott HL. A comparative assessment of the duration of action of amlodipine and nifedipine GITS in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:561-566.
- Ueda S, Meredith PA, Howie CA, Elliott HL. Long-acting calcium antagonist: amlodipine versus nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 5):S332-S333.
- Ferrucci A, Marcheselli A, Strano S, Ciavarella GM, Messa F, Calcagnini G. 24-hour blood pressure profiles in patients with hypertension treated with amlodipine or nifedipine GITS. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (suppl 1): 67-72.
- Burris JF, Allenby KS, Mroczek WJ. The effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1994; 73:39A-43A.
- Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS. A double-blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (suppl 7):S79-S84.

11. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24 h blood pressure control with the once daily calcium antagonist amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:359-365.
12. Hwang YS, Yen HW. Amlodipine-once daily monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73:1.230-1.232.
13. Chung M, Reitberg DP, Gaffney M, Singleton W. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal system: a controlled-release formulation of nifedipine. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 3):10-14.
14. Frishman WH, Garofalo J, Rothschild A, Rothschild M, Greenberg SM, Soberman J. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64:65F-69F.
15. Krakoff LR, Bravo EL, Tuck ML, Friedman CP. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3:3.185-3.255.
16. Machin D, Campbell MJ. *Statistical tables for the design of clinical trials* (1st ed). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987.
17. Francis CK. Hypertension, cardiac disease, and compliance in minority patients. *Am J Med* 1991; 91 (1A):29S-36S(review).
18. Skaer TL, Sclar DA, Robison LM. Noncompliance with antihypertensive therapy. Economic consequences. *Pharmacoeconomics* 1996; 9 (1):1-4 (review).
19. Gruse W, Eggert-Kruse W, Rampmaier J, Runnebaum B, Weber E. Dosage frequency and drug-compliance with a medication to be taken twice or four times daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 41:589-592.
20. Windmer RB, Cadoret RJ, Troughton E. Compliance characteristics of 291 hypertensive patients from a rural mid-west area. *J Fam Pract* 1983; 17:619-625.
21. Lüscher TF, Etter H, Segenthaler W, Wetter W. Compliance in hypertension: facts and concepts. *J Hypertens* 1985; 3 (suppl 1):3-9.
22. Hernández-Hernández R, Armas de Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Carvajal AR, Guerrero-Pajuelo J. The effects of missing a dose of enalapril versus amlodipine on ambulatory blood pressure. *Blood Pressure Control* 1996; 1:121-126.
23. Smilde J. A comparison of amlodipine and felodipine extended release in the treatment of hypertension at steady state and after two missed doses. *Current Therapeutic Research* 1997; 58:141-153.
24. Zannad F, Bernaud CM, Fay R. Double-blind, randomized, multicenter comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17 (1): 137-146.