

Combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina con un antagonista del calcio *versus* la monoterapia con el IECA: eficacia terapéutica en hipertensión arterial esencial y regresión de la hipertrofia cardíaca

LAURA M. J. BRANDANI¹, HUGO P. BAGLIVO^{MTSAC, 1}, JUAN J. RODRÍGUEZ-MONCALVO², FERNANDO VERRA², RAMIRO A. SÁNCHEZ^{MTSAC, 1}, AGUSTÍN J. RAMÍREZ^{1, 3}

Recibido: 29/12/2005
Aceptado: 11/04/2006

Dirección para separatas:

Dra. Laura Brandani
Instituto de Cardiología y
Cirugía Cardiovascular
Fundación Favalaro
Belgrano 1746 -
(1093) Buenos Aires, Argentina
Tel. y Fax: 4378-1383
e-mail: lbrandani@favalaro.org
brandani@favalaro.edu.ar

RESUMEN

Objetivo

Evaluar la eficacia y la tolerancia, así como su acción sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, de la combinación de benazepril más amlodipina (B + A) *versus* la monoterapia con benazepril (B).

Material y métodos

Se incluyeron 33 hipertensos esenciales. Durante 6 meses de tratamiento, 18 de ellos recibieron B + A (9 varones, 55 ± 2 años) y los 15 restantes recibieron B (10 varones, 49 ± 2 años). Se realizó una presurometría (MAPA) al comienzo y a los 3 y a los 6 meses de tratamiento. En un subgrupo de 23 pacientes se calculó la masa ventricular izquierda (MVI) y el índice de MVI (IMVI) al inicio y al final del tratamiento.

Resultados

A los 3 meses de tratamiento, los valores de la presión arterial (PA) fueron significativamente menores ($p < 0,05$) en los pacientes tratados con B + A que con B (24 horas: 123 ± 1,7 / 77 ± 1,8 *versus* 132 ± 1,5 / 85 ± 1,6 mm Hg; día: 127 ± 1,9 / 81 ± 1,8 *versus* 137 ± 1,8 / 91 ± 1,9 mm Hg; noche: 115 ± 2,0 / 68 ± 2,1 *versus* 122 ± 2,0 / 76 ± 1,7 mm Hg). Esto se logró con una dosis menor y hubo mejor tolerancia.

En el grupo B + A, la MVI y el IMVI disminuyeron de 225,3 ± 47,4 g y 125,5 ± 19,3 g/m², a 187,2 ± 45,1 g y 104,7 ± 27,2 g/m² ($p < 0,05$), mientras que en el grupo B la disminución no resultó estadísticamente significativa. Al finalizar el tratamiento, sólo en los pacientes tratados con B + A se observó una correlación positiva entre el descenso de la PAS y la MVI ($r = 0,56$, $p < 0,025$) y el IMVI (IMVI: $r = 0,60$; $p < 0,01$).

Conclusión

La combinación B + A mostró una reducción de la PA más precoz. Se requirió una dosis menor y se obtuvo mejor tolerancia clínica que con B solo. En relación con la MVI y el IMVI, estos parámetros disminuyeron en forma significativa sólo en B + A.

REV ARGENT CARDIOL 2006;74:198-203.

Palabras clave >

Hipertensión arterial - Hipertrofia ventricular izquierda - Tratamiento farmacológico - Combinación de drogas - Eficacia terapéutica

Abreviaturas >

BC	Bloqueantes cálcicos	MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
FC	Frecuencia cardíaca	MVI	Masa ventricular izquierda
HTA	Hipertensión arterial	PA	Presión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda	PAD	Presión arterial diastólica
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	PAM	Presión arterial media
IMVI	Índice de masa ventricular izquierda	PAS	Presión arterial sistólica
		PP	Presión del pulso

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favalaro

² Laboratorios IVAX

³ Universidad René G. Favalaro

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), como tal así como la no normalizada, es un factor de riesgo cardiovascular. Esto se sustenta en las evidencias de una relación directa entre el incremento de la presión arterial (PA) y el aumento de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. (1) Sin embargo, para lograr los objetivos de valores de la presión arterial recomendados por las guías y consensos, a menudo es necesario utilizar dos o más agentes antihipertensivos, lo cual sucede en aproximadamente el 70% de los pacientes con HTA. (2, 3)

A ello se le adiciona el hecho de que la elevación de la PA produce cambios a nivel cardíaco, por lo cual la HTA está asociada con la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Lo inverso también es cierto, ya que al disminuir la PA se produce una regresión de la HVI.

Con relación a ello, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han demostrado que producen una regresión de la HVI que es independiente de la disminución de las cifras de PA. (4, 5) En comparación con otras drogas antihipertensivas, incluidos los bloqueantes cálcicos (BC), los IECA también han demostrado un beneficio mayor en la protección del daño de órgano blanco. Esto se ha evidenciado tanto en la prevención primaria como en la secundaria y en una amplia gama de patologías cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca, la diabetes y la insuficiencia o daño renal. (6, 7)

Sin embargo, los BC también han demostrado regresión de la HVI y de los depósitos de colágeno, que ha sido más manifiesta en la hipertrofia cardíaca concéntrica y no así en la excéntrica y en poblaciones especiales, como los ancianos, en los cuales pueden ser tan eficaces como los IECA. (8-11) En cuanto a la reducción de la PA, los BC, sobre todo la familia de los dihidropiridínicos, han demostrado ser agentes antihipertensivos potentes y eficaces, con un efecto duradero a lo largo de las 24 horas.

En consecuencia, parecería que los IECA producen más protección de órgano blanco independientemente de las cifras de PA, mientras que los BC son más eficaces para reducir la PA y para el mantenimiento de la normotensión. (12)

Recientemente se ha sugerido que el uso combinado de BC y de IECA debería ser más eficaz en reducir la PA y la masa ventricular izquierda que el empleo de cada uno de sus componentes por separado. (13)

En cuanto a la tolerancia, los BC en dosis altas pueden producir edema bimalleolar y los IECA, tos seca o reacciones alérgicas. Sin embargo, cuando se ha utilizado la asociación de amlodipina (BC) con benazepril (IECA) en dosis fijas, existen evidencias que muestran una disminución de la incidencia de estos efectos adversos, con una tolerancia mejor que con su uso por separado. (14, 15)

Por lo tanto, el objetivo primario del presente estudio fue comparar, en pacientes hipertensos esencia-

les, la eficacia en el descenso de la PA de una combinación fija de benazepril más amlodipina (B + A) *versus* la monoterapia con benazepril (B) durante 6 meses de tratamiento. El objetivo secundario fue evaluar la regresión de la HVI en ambos grupos a lo largo del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población en estudio quedó conformada por 33 pacientes de entre 18 y 65 años con HTA esencial. En forma aleatoria y doble ciego se asignaron 18 pacientes al grupo B + A (9 hombres, 55 ± 2 años) y 15 al grupo B (10 hombres, 49 ± 2 años).

Se excluyeron los pacientes con sospecha, clínica o de laboratorio, de HTA secundaria, HTA refractaria, diabetes, enfermedad coronaria, miocardiopatía, enfermedad valvular, enfermedad vascular severa, insuficiencia orgánica, intolerancia conocida a alguna de las drogas en estudio, abuso de drogas ilegales, las mujeres en edad fértil que expresaron su intención de quedar embarazadas o que no utilizaron métodos anticonceptivos seguros, las mujeres en periodo de lactancia y los pacientes que recibían medicación antihipertensiva que, por algún motivo, no podían suspenderla para entrar en el periodo de lavado de medicación.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación así como por el Comité de Ética institucional.

Previo a la inclusión en el estudio, cada paciente firmó el consentimiento de participación voluntaria. A partir de allí, los pacientes que recibían medicación antihipertensiva la suspendieron. Todos los pacientes durante las 4 semanas previas al comienzo del estudio en su fase activa recibieron un comprimido de placebo.

Todos recibieron instrucciones de seguir una dieta hiposódica y de mantener el mismo estilo de vida durante el tiempo que durase el estudio. Se instaba a suspender el tabaco sólo en los casos que correspondiera. Luego de esta etapa, se incluyeron los pacientes con una PA sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) entre 140-179/90-109 mm Hg, la cual fue medida con un esfigmomanómetro de mercurio siguiendo las pautas que expresan las guías de las mediciones de la PA de la Liga Mundial de Hipertensión. (16)

Se consideró como valor de PA, en cada sujeto, el promedio de tres mediciones en cada una de las tres visitas consecutivas, previo a la aleatorización de los pacientes. A cada paciente incorporado se le administró un comprimido de benazepril + amlodipina 10/5 mg o benazepril 10 mg, de acuerdo con la aleatorización.

A las 4 semanas, si la PA era $\geq 140/90$ mm Hg en consultorio, se aumentaba la dosis de B + A a 20/5 mg o de B a 20 mg. Si al cabo de otras 4 semanas la PA se encontraba $\geq 160/100$ mm Hg, se retiraba al paciente del estudio.

Todos los pacientes tuvieron una consulta médica mensual, con toma de la PA, evaluación de los síntomas y probables efectos adversos por la terapéutica.

Los exámenes de laboratorio, que consistieron en hemograma, hepatograma, glucemia, uremia, creatinina plasmática, ionograma plasmático, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, uricemia, sedimento de orina y proteinuria de 24 horas y MAPA, se realizaron al inicio de la terapéutica y al tercero y al sexto mes. Todos los exámenes de laboratorio se realizaron en el laboratorio de la institución.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA): se utilizó un equipo Spacelab 90207/30 apro-

piadamente calibrado. Se programó el monitor para lecturas cada 15 minutos en el período de vigilia (07:00-22:00 h) y cada 20 minutos durante el de reposo nocturno (22:00-07:00 h). Los períodos de día y de noche se ajustaron de acuerdo con el diario del paciente. Todo registro que no tuviera más del 80% de las lecturas y por lo menos una lectura por hora fue descartado. Se tomaron en cuenta el promedio de la PAS, la PAD y la frecuencia cardíaca (FC). Se calcularon: la presión del pulso (PP = PAS - PAD) y la presión arterial media (PAM = [PP / 3] + PAD) de 24 horas y de los períodos diurno y nocturno.

Estudios ecocardiográficos: estos estudios se realizaron en un subgrupo de 23 pacientes al inicio y a los 6 meses de tratamiento, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, (17) con un equipo Hewlett-Packard Sonos 1500, con una sonda de 2,5 MHz. Se tomaron mediciones de fin de diástole del ventrículo izquierdo (modo M guiado por bidimensional), como el promedio de tres ciclos cardíacos con buena visión y una orientación anatómica adecuada. Para calcular la masa ventricular izquierda (MVI) se utilizó la fórmula de la Convención de Penn: (18, 19)

$$MVI = 1,04 [SIVd + DDVI + PPd]^3 - (DDVI)^3 - 13,6$$

Donde *SIVd* es el septum interventricular en diástole, *DDVI* es el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y *PPd* es la pared posterior en diástole.

Luego se calculó el índice de MVI (IMVI) como la MVI (g) dividida por la superficie corporal (m²). La hipertrofia ventricular izquierda se definió como un valor de IMVI ≥ 111 g/m² en varones y ≥ 106 g/m² en mujeres. (20, 21) Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el mismo operador, ciego a la terapéutica.

Análisis estadístico

Todos los datos comunicados son el promedio \pm EE (error estándar), calculado en cada grupo estudiado. Todas las características clínicas, análisis de laboratorio y MAPA se evaluaron antes del tratamiento y durante y después de él en cada grupo, comparándolas entre sí dentro del mismo grupo y entre los grupos con el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Newman-Keuls *post hoc*.

RESULTADOS

Se evaluaron 56 pacientes con HTA, de los cuales 41 cumplieron con los criterios de inclusión. De éstos, se excluyeron 8 del estudio, 7 del grupo B: 2 por ineficacia antihipertensiva, 3 por efectos adversos, 2 por causas no vinculadas al protocolo y uno del grupo B + A por efectos adversos. Los efectos adversos fueron cefaleas, diarrea, dolor abdominal, disnea y astenia en B y mareos y rubicundez en B + A. En todos los casos, la sintomatología desapareció al suspender la medicación. De los 33 pacientes que continuaron hasta el final del estudio, uno solo, que recibía B en dosis altas, presentó tos seca tolerada.

Respecto de las características basales de los dos grupos (Tabla 1), se observa que en el grupo B + A los pacientes son más añosos, con un índice de masa corporal significativamente mayor.

Los parámetros de laboratorio no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

Tabla 1. Características basales de la población

	B + A	B	p
n	18	15	ns
Edad (años)	55 \pm 2	49 \pm 2	0,04
Sexo (f/m)	9/9	5/10	ns
Altura (cm)	163,9 \pm 11,5	165 \pm 9	ns
Peso (kg)	79,2 \pm 15,2	70,9 \pm 12,8	ns
IMC	29,2 \pm 2,6	25,7 \pm 2,9	0,001
Cintura (m)	0,96 \pm 0,05	0,95 \pm 0,09	ns
Tabaquismo	4	7	ns
Dislipidemias	7	6	ns

IMC: Índice de masa corporal: peso/(altura)² (kg/m²).

Efectos sobre la presión arterial

En ambos grupos, los valores basales fueron similares (Tabla 2).

En el grupo B + A (Panel A), se observó una caída significativa de la PA a partir de los 3 meses de tratamiento, que se mantuvo hasta el sexto mes. En el grupo B (Panel B), se observó una reducción significativa de los valores de la PA (24 horas, diurno y nocturno) a los tres meses, pero significativamente menor que la producida por B + A. A los 6 meses, los valores eran similares.

El porcentaje de pacientes que lograron los objetivos de normotensión fue significativamente mayor ($p < 0,025$) en el grupo B + A (72%) en comparación con el grupo B (30%).

Resultados ecocardiográficos

El ecocardiograma bidimensional de los 23 pacientes, 13 con B + A y 10 con B, mostró valores similares en condición basal (Tabla 3). Luego de 6 meses de tratamiento, los pacientes del grupo B + A disminuyeron significativamente su MVI e IMVI. En el grupo B, la reducción observada no fue significativa. Esto no alcanzó para mostrar una diferencia significativa entre los grupos al final del estudio.

Los valores de la MVI y del IMVI a los 6 meses de tratamiento mostraron una correlación significativa con la caída ocurrida en la PAS (MVI: $r = 0,56$, $p < 0,025$; $r = 0,60$; $p < 0,01$) sólo en B + A.

Dosis requeridas y eficacia terapéutica

La dosis promedio requerida en el grupo B + A fue de 13 ± 5 mg de benazepril y 5 mg de amlodipina, significativamente menor que la requerida por el grupo B (17 ± 5 mg; $p < 0,02$). En B + A, sólo 7 de los 18 (38%) pacientes requirieron dosis altas (20 mg) para normalizar la PA, mientras que en B 12 de los 15 (73,3%; $p < 0,05$) tuvieron necesidad de la dosis alta.

Tabla 2. A. Grupo B + A: comportamiento de la PA a los 3 y a los 6 meses; diferencia entre los niveles de PA con respecto al basal expresado como delta. **B.** Grupo B: comportamiento de la PA a los 3 y a los 6 meses; diferencia entre los niveles de PA con respecto al basal expresado como delta

A	Basal	3 meses (mm Hg)	△	6 meses (mm Hg)	△
PA 24 horas	151 ± 2,7/95 ± 2,5	123 ± 1,7/77 ± 1,8*#	26* / 16*	124 ± 2,8/79 ± 2,5#	26 / 15
PA día	155 ± 2,8/100 ± 2,1	127 ± 1,9/81 ± 1,8*#	27* / 18*	127 ± 2,7/82 ± 2,2#	29 / 18
PA noche	140 ± 3,6/85 ± 2,8	115 ± 2,0/68 ± 2,1*#	23* / 15*	117 ± 3,3/71 ± 2,5#	23 / 14
B	Basal	3 meses (mm Hg)	△	6 meses (mm Hg)	△
PA 24 horas	144 ± 2,7/94 ± 1,6	132 ± 1,5/85 ± 1,6#	13 / 9	126 ± 2,5/81 ± 1,3#	18 / 12
PA día	151 ± 3,3/100 ± 2,2	137 ± 1,8/91 ± 1,9#	15 / 10	131 ± 2,6/87 ± 1,5#	20 / 13
PA noche	130 ± 3,1*/81 ± 2,0	122 ± 2,0/76 ± 1,7#	8 / 5	117 ± 2,8/72 ± 1,5#	13 / 9

PA: Presión arterial por monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas, períodos diurno (día) y nocturno (noche). △: Diferencia entre la PA basal y 3 o 6 meses. # p < 0,01 comparado con la PA basal. * p < 0,04 entre los grupos.

Tabla 3. Parámetros ecocardiográficos de MVI e IMVI en los grupos B + A y B al inicio (basal) y a los 6 meses de tratamiento (final)

	B + A _{basal}	B + A _{final}	B _{basal}	B _{final}
MVI (g)	225,3 ± 47,4	184,2 ± 45,1*	223,1 ± 69,9	215,2 ± 72,1
IMVI (g/m ²)	125,5 ± 19,3	104,7 ± 27,2*	127,9 ± 37,8	122,8 ± 35,5

MVI: Masa ventricular izquierda. IMVI: Índice de masa ventricular izquierda. *: p < 0,05 con respecto a su respectivo basal. No hubo diferencias significativas entre grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo muestran que la asociación farmacológica de B + A produjo una disminución y normalización de los valores de la PA más rápida que B. Para ello requirió una dosis menor y mostró mejor tolerancia. Esta eficacia, demostrada por MAPA, recién se iguala en ambos grupos a los 6 meses de tratamiento.

En principio, los resultados de este estudio coinciden con las recomendaciones de las diferentes guías y consensos de HTA (2, 22) en cuanto a la seguridad y el beneficio de iniciar la terapéutica farmacológica con asociaciones fijas de fármacos en dosis bajas. Además, nuestros resultados ratifican datos previamente publicados, en los cuales se informan la mayor eficacia, el efecto antihipertensivo precoz y menos efectos adversos. (15, 23, 24) Por otro lado, nuestros resultados también coinciden con trabajos previos en los cuales se demuestra que, para llegar a los objetivos terapéuticos, aproximadamente el 70% de los pacientes necesitan utilizar dos o más agentes antihipertensivos. (2, 25)

Con respecto a los hallazgos del IMVI y la MVI, observamos una regresión de la masa que fue significativa sólo en los pacientes que recibieron terapia combinada. Otros autores, como Neutel y colaboradores, (26) también reconocieron que la terapia combinada de IECA y BC era más eficaz que dosis altas de los fármacos por separado en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda. Esto indicaría que la terapia combinada tiene un efecto cardioprotector mayor que la monoterapia, que se sustenta por el efecto de la combinación de fármacos con diferentes propieda-

des. (27) En este sentido, se sabe que los IECA proporcionan beneficios que van más allá del descenso de la presión arterial, ya que la inhibición de la síntesis de la angiotensina II mejora la función y la estructura cardíaca y de la pared arterial. (5, 13) Estos fármacos son muy efectivos en revertir cambios estructurales asociados con la hipertensión arterial crónica, como lo es la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción ventricular; (6) lo cual conduce a una reducción de los eventos cardiovasculares, incluidos el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la mortalidad cardiovascular. (28-30) Los BC también han demostrado beneficios cardiovasculares, al reducir las complicaciones de la enfermedad coronaria, brindar protección renal y disminuir la tasa de progresión de la aterosclerosis. (31, 32)

Por lo tanto, estas dos clases de drogas pueden actuar de manera complementaria disminuyendo la PA y preservando la integridad de órganos blanco como el corazón, el riñón y las arterias. (31, 33, 34) Nuestros resultados han demostrado un beneficio de la acción complementaria de un IECA más un BC sobre la mejoría o la preservación del daño de órgano blanco, al haber hallado que sólo el grupo que recibió la combinación disminuyó el IMVI y la MVI con respecto a su basal, contrariamente a lo observado en el grupo de pacientes que recibieron sólo el IECA. Además, como dato adicional, obtuvimos una correlación lineal significativa entre el descenso de la PAS y la disminución del IMVI sólo en el grupo B + A, lo cual sustenta la posibilidad de que, cuanto más precoz sea el descenso de la presión arterial, mayor será el beneficio sobre la protección del órgano blanco, como fuera demostrado en el estudio Value, (3) en el que la mayor

disminución de la PA en los primeros 6 meses de tratamiento favoreció una incidencia menor de eventos cardiovasculares.

Por otro lado, muchos estudios clínicos han demostrado la superioridad de la utilización de las combinaciones fijas en términos de eficacia, (36-39) simplificando el régimen terapéutico, que se traduce en mejor adherencia del paciente al tratamiento crónico. (39, 40)

Limitaciones del estudio

Debemos mencionar que si bien la disminución de la hipertrofia ventricular izquierda fue significativa sólo en el grupo B + A, no alcanzó para mostrar diferencias significativas entre los dos grupos, lo cual podría deberse al hecho de que la muestra es pequeña.

Por otro lado, no podemos dejar de señalar, como se muestra en la Tabla 1, que el grupo B + A tiene más edad (55 ± 2 años) y más peso ($29,2 \pm 2,6$ y $25,7 \pm 2,9$ kg/m²) que el grupo B (49 ± 2 años), a pesar de lo cual los valores basales tanto de la PA como de la MVI y el IMVI no tienen diferencias estadísticamente significativas, por lo que consideramos que las poblaciones son comparables.

CONCLUSIONES

La terapia combinada de benazepril + amlodipina produce una disminución rápida de la PA, con buena tolerancia y en una dosis menor en comparación con la monoterapia con el IECA. A esto se le agrega una eficacia mayor sobre la reducción de la hipertrofia cardíaca. En consecuencia, los datos presentados avalan el uso de la combinación benazepril y amlodipina como terapéutica antihipertensiva inicial.

SUMMARY

Combination of a Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) with a Calcium Antagonist *versus* Monotherapy with an ACEI: Therapeutic Efficacy in Essential Hypertension and Regression of Ventricular Hypertrophy

Objective

To evaluate the effectiveness, tolerability and effect on the regression of left ventricular hypertrophy, of a combination therapy of amlodipine and benazepril (B+A), versus monotherapy with benazepril (B).

Methods

We included 33 patients (p) with essential hypertension. During 6 months of treatment, 18 p received B+A (9 men, 55 ± 2 years) and 15 received B (10 men, 49 ± 2 years). An ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed at the beginning and at 3 and 6 months of therapy. In a subgroup of 23 patients, left ventricular mass (LVM) and LVM index (LVMI) were calculated from the two dimensional echocardiogram, at the beginning and the end of treatment.

Results

At 3 months of treatment, blood pressure (BP) values were significantly ($p < 0.05$) lower in patients receiving B+A (24h:

$123 \pm 1.7/77 \pm 1.8$ mmHg; Day time: $127 \pm 1.9/81 \pm 1.8$ mmHg; Night time: $115 \pm 2.0/68 \pm 2.1$) compared to p treated only with B (24hs: $132 \pm 1.5/85 \pm 1.6$ mmHg; Day time: $137 \pm 1.8/91 \pm 1.9$ mmHg and Night time: $122 \pm 2.0/76 \pm 1.7$ mmHg). This was achieved with lower doses of B+A and better tolerability than with B.

In the B+A group, LVM and LVMI decreased significantly from 225.3 ± 47.4 g and 125.5 ± 19.3 g/m², to 187.2 ± 45.1 g and 104.7 ± 27.2 g/m², respectively ($p < 0.05$), while in group B, the decreases was not statistically significant. At the end of treatment, only patients treated with B+A showed a significant and positive correlation between the drop in SBP and LVM (LVM: $r = 0.56$, $p < 0.025$) and LVMI (LVMI: $r = 0.60$, $p < 0.01$).

Conclusions

The combination of B+A elicited a more rapid reduction in BP, with a lower dose and better clinical tolerance than B. Additionally, only the combined therapy with B+A was effective to decrease LVM and LVMI.

Key words > Hypertension - Left ventricular hypertrophy - Pharmacotherapy - Drugs combination - Therapeutic efficacy

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la técnica Sra. María Caminiti y de la secretaria de la Sección Hipertensión Arterial, Sra. Leticia Centurión.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt R, Ekman S, et al; VALUE Trial. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16:544-8.
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
- Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- Sevilla MA, Voces F, Carron R, Guerrero EI, Ardanaz N, San Roman L, et al. Amlodipine decreases fibrosis and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: persistent effects after withdrawal. *Life Sci* 2004;75:881-91.

9. Fak AS, Okucu M, Tezcan H, Bodur G, Oktay A. The Effects of Amlodipine on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Concentric and Eccentric Left Ventricular Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1:95-100.
10. Singh NK, Gupta SK, Agrawal BV. Left ventricular mass regression with amlodipine in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:113-9.
11. Islam IF, Watson RD, Ihenacho HN, Ebanks M, Singh SP. Amlodipine: effective for treatment of mild to moderate essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 2001;96:10-8.
12. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001;19:303-9.
13. Ishimitsu T, Kobayashi T, Honda T, Takahashi M, Minami J, Ohta S, et al. Protective effects of an angiotensin II receptor blocker and a long-acting calcium channel blocker against cardiovascular organ injuries in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:351-9.
14. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens* 2001;14:963-8.
15. Messerli FH, Weir MR, Neutel JM. Combination therapy of amlodipine/benazepril versus monotherapy of amlodipine in a practice-based setting. *Am J Hypertens* 2002;15:550-6.
16. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. At: www.mco.edu/org/whl/bloodpre.htm
17. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
19. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
20. Marco EJ, Cianciulli T, Espinosa JH, Ramirez A, Dopico AM, Sanchez RA. Ambulatory blood pressure monitoring and diastolic left ventricular abnormalities in established and borderline hypertension. *Medicina (Buenos Aires)* 1993;53:202-6.
21. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 1550-8.
22. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
23. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlof B, Lefkowitz M, Manfreda S, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:793-801.
24. Chrysant SG, Bakris GL. Amlodipine/benazepril combination therapy for hypertensive patients nonresponsive to benazepril monotherapy. *Am J Hypertens* 2004;17:590-6.
25. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4:393-404.
26. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. *Am J Hypertens* 2004;17:37-42.
27. Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998;11: 1394-404.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
29. Genoni M, Malacrida R, Sessa F, Siegrist P, Maggioni AP, Moccetti T. Long-term safety of an early ACE-inhibitor treatment of patients with acute myocardial infarction: results of the 3 year follow-up period on 696 Swiss patients randomized to the ISIS-4 trial. ISIS-Switzerland Study Group. *Z Kardiol* 2000;89:81-3.
30. MacWalter RS, Shirley CP. A benefit-risk assessment of agents used in the secondary prevention of stroke. *Drug Saf* 2002;25: 943-63.
31. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503-10.
32. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
33. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
34. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156:1969-78.
35. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
36. Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Hum Hypertens* 1999;13:477-83.
37. Moser M, Black HR. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:73S-78S.
38. Kaplan NM. Low-dose combination therapy: the rationalization for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients. *Am J Hypertens* 2001;14:8S-11S.
39. Chrysant SG. Fixed low-dose drug combination for the treatment of hypertension. *Arch Fam Med* 1998;7:370-6.
40. Villamil A. Monoterapia versus terapia combinada en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial. Terapia combinada. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:709-12.