

# Tratamiento de la hipertensión arterial moderada y severa con nifedipino de liberación osmótica. Efectos a largo plazo sobre la presión arterial y la masa ventricular izquierda

Nora C. López, José Luis Corral, Miguel Perozo, Plinio García, Neglis Bustillo, Manuel R. Arreaza L. e Ildefonso Arocha

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Cardiología. Hospital Central de Maracay. Estado Aragua. Venezuela.

*hipertensión arterial/ nifedipino/ hipertrofia ventricular izquierda*

**Introducción y objetivos.** La hipertensión arterial moderada y severa tiene menor prevalencia que la leve, pero presenta mayor incidencia de complicaciones. Su complejo tratamiento exige la asociación de fármacos, y es frecuentemente inadecuado. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo (un año) con nifedipino de liberación osmótica como monoterapia en pacientes con hipertensión moderada o severa y su efecto sobre la masa ventricular izquierda.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 30 pacientes con presión arterial diastólica superior a 105 mmHg después de una corta fase de placebo. Se inició el tratamiento con 30 mg de nifedipino de liberación osmótica, ajustándose la dosis en los primeros tres meses según la respuesta tensional, hasta 95 mmHg o menos. Por ecocardiografía se calcularon la masa ventricular izquierda y los índices de función sistólica al terminar la fase placebo y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Conjuntamente se determinaron los parámetros hematológicos, perfil lipídico, electrolitos y enzimas hepáticas.

**Resultados.** En el 70% de los pacientes se controló la presión arterial en límites de 140/90 mmHg. En los 16 pacientes con registros adecuados, la masa ventricular izquierda se redujo un 12%, sin cambios en la función sistólica. Cinco pacientes se retiraron: dos por acontecimientos adversos y tres por diversas causas (incumplimiento o evidencias de hipertensión secundaria). No hubo cambios hematológicos ni bioquímicos de significación estadística ni se produjeron crisis hipertensivas.

**Conclusión.** La monoterapia con nifedipino de liberación osmótica logró el control satisfactorio de la presión arterial, regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y buena tolerancia en un año de seguimiento.

## NIFEDIPINE GITS IN THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE HYPERTENSION. LONG TERM EFFECTS ON BLOOD PRESSURE AND LEFT VENTRICULAR MASS

**Introduction and objectives.** Moderate-to-severe hypertension is less prevalent than mild hypertension, but it is responsible for more incidences of complications. Its complex treatment requires several drugs, and is often inadequate. This study assessed the efficacy and safety of nifedipine GITS (oral release osmotic system) as monotherapy, in addition to the effects on left ventricular hypertrophy, after a long term follow-up (one year).

**Patients and methods.** Thirty patients with diastolic blood pressure above 105 mmHg were studied after a short placebo phase. They received nifedipine GITS as monotherapy in a single daily dose of 30 mg; dose titration was made the first three months according to response and until they reached figures equal to or below 95 mmHg. By M-Mode echocardiogram, left ventricular mass index and systolic function were calculated at the end of the placebo phase and at 3, 6, 9 and 12 months. Hematological parameters, lipid profile, electrolytes and liver enzymes were assessed at the same periods.

**Results.** In 70% of the patients the blood pressure reached values of 140-90 mmHg. In 16 patients with adequate M-mode recordings, a 12% reduction in left ventricular mass was observed without modification in systolic function. Five patients were retired: two due to adverse events and three due to different reasons (drop out, evidence for secondary hypertension). There were no changes of clinical significance in the hematological or biochemical parameters and no hypertensive crisis occurred.

**Conclusion.** The monotherapy with nifedipine GITS was effective in reducing high blood pressure, induced regression in ventricular hypertrophy and showed good tolerance in one year follow-up.

Correspondencia: Dra. N. C. López.  
Apdo. postal 2188. Maracay. 2102 Venezuela.  
E-mail: rmont@telcel.net.ve

Recibido el 7 de octubre de 1996.  
Aceptado para su publicación el 3 de abril de 1997.

(Rev Esp Cardiol 1997; 50: 567-572)

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con hipertensión arterial esencial de grado moderado o severo son una minoría dentro de la población de hipertensos en general pero presentan la mayor incidencia de complicaciones por accidente cerebrovascular, cardiopatía o nefropatía, constituyendo un verdadero problema terapéutico<sup>1,2</sup>. En estos pacientes fracasan muchas veces los fármacos efectivos en el sujeto con hipertensión leve, o la asociación de éstos en un régimen de múltiples dosis y fármacos, que casi siempre se acompaña de mayor incidencia de reacciones adversas. Los cambios en el estilo de vida resultan insuficientes para lograr un descenso significativo de la presión arterial (PA). Además, la presencia de otros factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular, como diabetes y dislipemias, contribuye a complicar la elección de una terapéutica efectiva que no provoque cambios bioquímicos indeseables. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI), presente en la mayoría de los pacientes con hipertensión moderada y severa, agrava el pronóstico, como factor de riesgo independiente<sup>3</sup>.

El presente estudio se diseñó para evaluar la respuesta al tratamiento con nifedipino en su presentación de liberación osmótica (nifedipino-L-Os) de hipertensos de grado moderado y severo. Con este sistema de liberación osmótica a nivel gastrointestinal se obtiene un suministro de nifedipino a velocidad esencialmente constante, determinando concentraciones séricas estables durante el período de dosificación de 24 h<sup>4</sup>. En este grupo de pacientes se investigaron la eficacia y la seguridad de nifedipino-L-Os a largo plazo y como monoterapia, y su capacidad de mejorar la sintomatología manifestada al inicio del tratamiento. También se buscó evaluar los posibles cambios en la estructura del ventrículo izquierdo a través de sucesivos controles ecocardiográficos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 30 pacientes de la Consulta Externa de la Unidad de Hipertensión Arterial del Servicio de Cardiología del Hospital Central de Maracay que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad entre 20 y 65 años, PA diastólica (PAD) al final de la fase placebo superior a 105 mmHg y frecuencia cardíaca (FC) en reposo menor de 100 lat/min. Se excluyeron los pacientes con hipertensión arterial (HTA) secundaria, infarto de miocardio reciente, angina de pecho inestable o insuficiencia cardíaca, renal o hepática, embarazo o lactancia, diarrea crónica o antecedente de haber participado en algún ensayo clínico en los 30 días previos a la inclusión en el presente estudio.

Se consideró como HTA moderada aquella en la que la PAD estaba comprendida entre 105 y 114

mmHg y HTA severa cuando la PAD era igual o superior a 115 mmHg, según el Consenso del Comité Nacional Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA para 1988, ya que tanto la aprobación del protocolo del estudio como la incorporación de los primeros pacientes fueron previas a la publicación del Consenso de 1992<sup>5</sup>.

La PA fue medida con un esfigmomanómetro de mercurio tras 5 min de reposo, y en dos ocasiones, con 5 min de intervalo, obteniéndose el promedio de ambas medidas. El control se efectuó siempre en sedestación, por la mañana y después de 24 h de administrada la última dosis del medicamento.

Se obtuvo el consentimiento escrito de los participantes previa información sobre la naturaleza de la investigación, de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki según la modificación de Hong Kong (1989). El protocolo del estudio fue aprobado por la comisión técnica del hospital.

## Diseño del estudio

Se trató de un estudio abierto precedido de la omisión de la medicación anterior (2-3 días) y de una fase placebo de una semana (en ocasiones más corta, sobre todo en sujetos con hipertensión severa). El período de tratamiento activo se dividió en tres fases: 1) *fase de titulación*, de tres meses de duración, iniciándose el tratamiento con 30 mg de nifedipino-L-Os e incrementando la dosis, en caso necesario, a 60 y 90 mg en los controles quincenales sucesivos, buscando lograr una PAD igual o menor a 95 mmHg, o descenso de 10 mmHg con respecto a la PAD registrada al final del placebo; 2) *fase de mantenimiento*, de tres meses de duración, con controles mensuales, y 3) *fase de seguimiento a largo plazo*, de seis meses de duración, con controles mensuales (fig. 1). En cada visita se midieron la PA y la FC y se evaluó el cumplimiento del tratamiento mediante el recuento de las tabletas devueltas. Se interrogó sobre cambios en la calidad de vida y sobre la aparición de episodios adversos. Al finalizar cada fase del proyecto se realizaron los siguientes análisis de laboratorio: orina y hematología completas, determinación de lípidos plasmáticos y electrolitos, además de electrocardiograma y ecocardiograma modo M, dirigido por eco bidimensional.

## Cálculo de la masa ventricular izquierda (MVI)

Se realizaron ecocardiogramas a todos los pacientes con un equipo comercial, utilizando los procedimientos habituales para la visualización del ventrículo izquierdo. En los registros que resultaron técnicamente adecuados se obtuvieron las medidas de acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Echocardiography para minimizar la variabilidad y asegurar la comparabilidad<sup>6</sup>. Se calculó la MVI según la fórmula

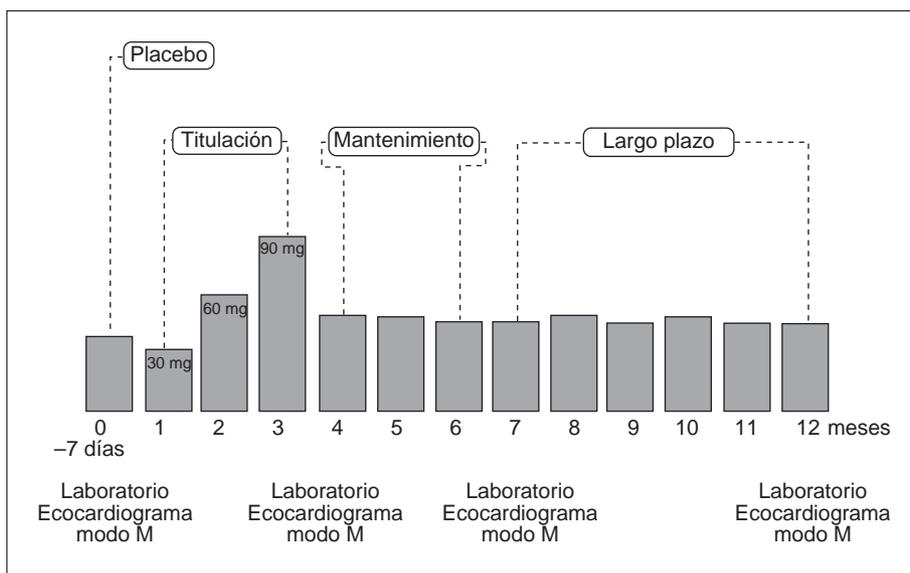


Fig. 1. Diseño del estudio. Pacientes hipertensos de grado moderado y severo tratados con nifedipino de liberación osmótica.

de la Penn Convention (Devereux modificada):  $MVI = (DVI_d + GS + PPVI)^3 - (DVI_d)^3 \times 1,04 - 13,6$ : (dimensión interna del ventrículo izquierdo en diástole + grosor del septum interventricular + grosor de la pared posterior)<sup>3</sup> – (dimensión interna del ventrículo izquierdo en diástole)<sup>3</sup>  $\times 1,04 - 13,6$ <sup>7</sup>. El índice de la MVI (iMVI) fue usado para ajustar los cambios del tamaño cardíaco según el peso y altura del individuo, dividiendo la MVI por la superficie corporal. Valores superiores a 134 g/m<sup>2</sup> de iMVI en los varones y de 110 g/m<sup>2</sup> en las mujeres fueron considerados como evidencia de HVI<sup>8</sup>. Los ecocardiogramas fueron analizados por un solo observador que no conocía el orden de los registros. El coeficiente medio de variación intraobservador de la medida de la MVI fue del 5,95% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 4,14-7,74%).

### Análisis estadístico

Para las muestras que pasaron el test de normalidad se usó el test de Student para datos apareados, siendo el paciente su propio control y expresándose los datos como promedio  $\pm$  desviación estándar. Para las muestras que no pasaron el test de normalidad se usó el test de Wilcoxon, siendo los datos expresados como mediana y rango. El nivel de significancia fue fijado a igual o menor de 0,05 (contraste bilateral).

## RESULTADOS

### Datos demográficos y características clínicas

De los 30 pacientes incluidos, 15 eran mujeres y 15 varones. El diagnóstico de HTA se había realizado entre uno y cinco años antes en 8 casos, entre seis y diez años antes, en 16 y más de diez años antes en seis pacientes. Todos habían recibido diversos fármacos an-

tihipertensivos que, en el momento de ser seleccionados para el estudio, resultaban inefectivos. Las combinaciones más usadas eran: apresolina o minoxidil con betabloqueantes y diuréticos, inhibidores de la enzima conversiva más diuréticos, asociados o no a calcioantagonistas. Casi todos ellos habían usado nifedipino en su forma de absorción rápida (10 mg sublingual). Durante el lavado y la fase placebo se les indicó recurrir a este fármaco en caso de presentar una emergencia hipertensiva. En más del 50% de los pacientes se acortó la fase placebo para comenzar el tratamiento activo ante el hallazgo de cifras de PAD alarmantes (120 a 150 mmHg). Al comienzo de la fase de titulación un paciente fue retirado por incumplimiento del protocolo y dos por evidencias de hipertensión secundaria. Otro paciente fue excluido, en este caso por efectos colaterales, ya que presentó cefalea severa que obligó a omitir el tratamiento con el fármaco en estudio. De los 26 pacientes restantes, catorce tenían hipertensión severa (53,8%) y doce moderada (46,3%). Quince eran mujeres y once varones, con edad promedio de  $48 \pm 7,7$  años. La distribución según raza fue la siguiente: uno de raza negra, cinco de raza blanca y 20 mestizos. El índice de la masa corporal (IMC) fue de  $27,4 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>, y siete pacientes eran francamente obesos (IMC = 30-33 kg/m<sup>2</sup>). Cuatro eran diabéticos (tres tratados con hipoglicemiantes orales y uno con dieta). El colesterol total fue superior a los 200 mg/dl en veinte pacientes, dos de ellos con más de 300 mg/dl, y nueve presentaban hipertrigliceridemia superior a 200 mg/dl. Según criterios electrocardiográficos, 8 (30%) presentaban HVI.

De estos 26 pacientes, uno más habría de ser retirado en el décimo mes de seguimiento: en este caso la presencia de edema pretibial provocó su exclusión. Los datos demográficos y las características clínicas se presentan en la [tabla 1](#).

**TABLA 1**  
**Características demográficas y clínicas**  
**de 26 pacientes al final de la fase placebo**

Edad (rango)	48 ± 7,7 (29-65)
Mujeres (n)	15
Razas	Blanca 5 Negra 1 Mestiza 20
Peso (kg)	72,27 ± 14
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 4,1
Presión arterial (mmHg)	188 ± 22/118 ± 10
Hipertensión severa (%)	14 (53,8)
Hipertensión moderada (%)	12 (46,3)
Tiempo de evolución de la HTA (%)	
1-5 años	6 (23)
6-10 años	14 (53,8)
Más de 10 años	6 (23)
Frecuencia cardíaca (lat/min)	76 ± 8,1
iMVI (mediana)* (g/m <sup>2</sup> )	157,3

\*16 pacientes; HTA: hipertensión arterial; iMVI: índice de masa ventricular izquierda.

**Respuesta de la presión arterial**

La PA promedio al final de la fase placebo se halló en 188 ± 22/118 ± 10 mmHg. Al finalizar la titulación (doce semanas de tratamiento), descendió a 144 ± 14/91 ± 6 mmHg, aunque a los 15 días de iniciado el tratamiento activo se obtuvo una reducción significativa (158 ± 23/99 ± 10 mmHg; p < 0,0001). A los 12 meses (visita 17) la PA fue 140 ± 11/90 ± 6 mmHg. Los cambios en la PA al final de las distintas fases del ensayo se presentan en la **figura 2**, demostrándose una

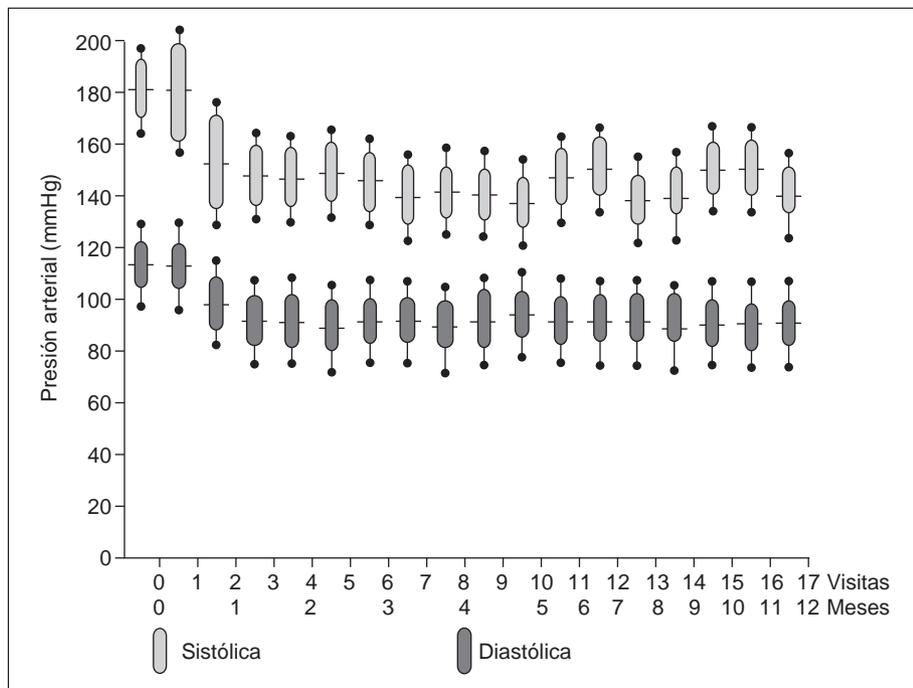
reducción sostenida en todos los pacientes. No hubo modificaciones de importancia en la FC.

**Dosis**

La dosis promedio de nifedipino-L-Os como monoterapia durante la fase de seguimiento prolongado fue de 70 ± 25 mg/día en pacientes con hipertensión severa y de 43,6 ± 20 mg/día en pacientes con hipertensión moderada. De los 25 pacientes que concluyeron el tiempo de observación, nueve se encontraban bajo el régimen de 90 mg diarios (ocho con HTA severa y uno con HTA moderada); seis pacientes recibían 60 mg diarios (tres en cada grupo) y los diez restantes (tres con HTA severa y siete con HTA moderada) se controlaron con 30 mg diarios. Ningún paciente requirió de medicación antihipertensiva asociada para llegar a una respuesta tensional satisfactoria.

**Índices ecocardiográficos basales y finales**

En sólo dieciséis pacientes se obtuvieron registros ecocardiográficos adecuados técnicamente para las mediciones necesarias. La mediana del iMVI en dieciséis pacientes fue de 157,3 g/m<sup>2</sup> al comienzo del estudio (trece con HVI por ecocardiograma). En todos los casos estudiados hubo reducción de la MVI. A los 12 meses, la mediana del iMVI fue de 148,3 g/m<sup>2</sup> (p < 0,001, test de Wilcoxon no paramétrico), sin cambios en los diámetros ventriculares izquierdos sistólico y diastólico (**fig. 3**). El grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) se redujo de 12,1 ± 2,32 mm a 10,1 ± 1,38 mm (p < 0,0019) y el septo inter-



*Fig. 2. Variaciones de la presión arterial (media ± desviación estándar, percentiles 75 y 25) en respuesta a la monoterapia con nifedipino de liberación osmótica en pacientes con hipertensión arterial moderada y severa.*

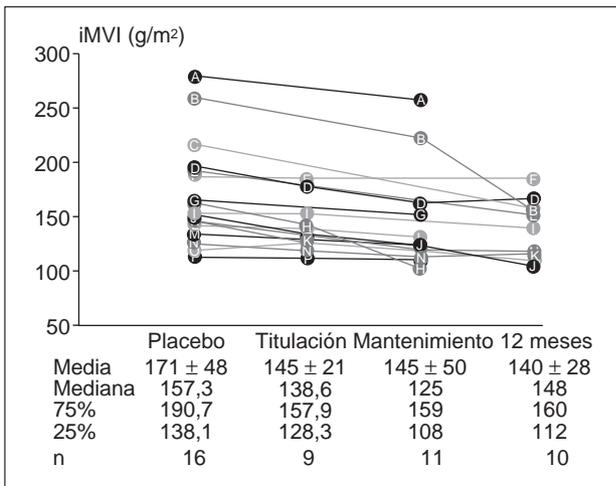


Fig. 3. Modificaciones en el índice de masa ventricular izquierda (iMVI) en respuesta a la monoterapia con nifedipino de liberación osmótica en pacientes con hipertensión moderada y severa.

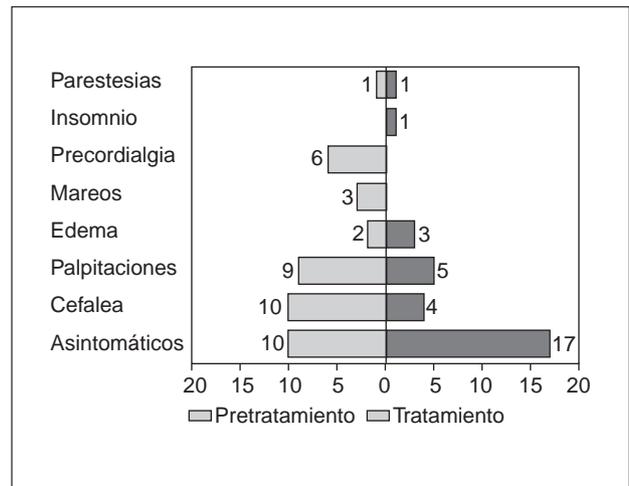


Fig. 4. Modificaciones en la sintomatología de los pacientes con hipertensión moderada y severa bajo tratamiento con nifedipino de liberación osmótica.

ventricular de una mediana de 12 a 10,85 mm ( $p = 0,01$ ). No hubo cambios en la fracción de eyección ni en la fracción de acortamiento circunferencial: el 72,4% frente al 71,1% y el 40,3% frente al 40,0%.

### Perfil de seguridad

El ECG y las determinaciones sanguíneas, urinarias, enzimáticas, de lípidos y de electrolitos no presentaron cambios relevantes tras un año de tratamiento: no se hallaron aumentos o descensos anormales en los parámetros estudiados (hemoglobina, leucocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, urea, creatinina, sodio, potasio, glicemia y perfil lipídico: colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL y LDL).

### Episodios adversos

En total, dos pacientes presentaron reacciones adversas de intensidad moderada o severa, relacionadas con el fármaco en estudio, que obligaron a interrumpir el tratamiento: un paciente presentó cefalea severa con las primeras dosis de nifedipino-L-Os que cedió al suspender el tratamiento y reapareció al reiniciarlo. Otro evolucionó favorablemente hasta los diez meses, cuando presentó edema pretibial en relación con el tratamiento: no mejoró con la reducción de la dosis y obligó a su suspensión con la desaparición subsecuente del edema.

En la figura 4 pueden apreciarse los síntomas presentes antes de iniciar el tratamiento en el grupo que completó el estudio. Durante el año de seguimiento dichos síntomas mejoraron notablemente y ninguno de los participantes acudió a una sala de emergencia durante el año de tratamiento con nifedipino-L-Os por

sintomatología relacionada con su hipertensión (emergencias hipertensivas) u otros síntomas cardiovasculares.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La prevalencia de HTA en la población adulta venezolana se estima en alrededor del 30%, determinada en varias encuestas poblacionales<sup>9</sup>. En particular, se considera que la hipertensión de grado leve ocupa el mayor porcentaje con el 70% y el resto se distribuye entre HTA moderada (20%) y severa (10%) de acuerdo a las cifras aportadas por el Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)<sup>10</sup>. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de sufrir complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, mayor frecuencia de emergencias hipertensivas e importantes limitaciones en la actividad laboral y en la calidad de vida<sup>10,11</sup>. En estos pacientes de «alto riesgo» la reducción de la PA puede promover sustanciales beneficios al disminuir el número de episodios cardiovasculares serios<sup>12</sup>.

En el grupo de individuos estudiado se pudo demostrar una reducción significativa y estable de la PA; al cabo de un año el 70% mantenía cifras tensionales de 140/90 mmHg o menores. Dieciséis de estos pacientes con cifras «normalizadas» a los que se estudió mediante ecocardiografía, presentaron reducción del iMVI, en un rango del 2 al 40% (mediana, 12%) de los valores iniciales, sin cambios en los índices de función sistólica ventricular izquierda: fracción de eyección y fracción de acortamiento circunferencial. Nuestros resultados son comparables a los obtenidos por Phillips et al<sup>13</sup> en 15 pacientes con hipertensión severa tratados durante un año con nifedipino-L-Os, grupo que también registró mejoría de la función dias-

tólica ventricular izquierda demostrada por eco-Doppler. La HVI es el más poderoso factor de riesgo independiente para presentar episodios futuros (cardíacos o infartos cerebrales)<sup>14,15</sup>. La regresión de la HVI no va acompañada de deterioro de la función contráctil del corazón y, además, tiende a restablecer la relación adecuada entre masa miocárdica e irrigación coronaria<sup>15</sup>. Otros beneficios consisten en la mejoría de la alterada función diastólica, sobre todo mediante el uso de calcioantagonistas<sup>14</sup>. También la reducción de la MVI ha demostrado estar asociada a una disminución en el número de arritmias ventriculares y en su severidad<sup>17,18</sup>.

Como en la decisión terapéutica debe contar el perfil completo del paciente, la neutralidad metabólica demostrada por nifedipino-L-Os es un elemento importante cuando se trata a hipertensos con enfermedades coexistentes o factores de riesgo asociados, como el grupo en estudio. La HTA puede considerarse como un sistema integrado de factores de riesgo cardiovascular. Su tratamiento implica, como fin primordial, prevenir sus secuelas: el infarto de miocardio, la remodelación hipertrófica del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardíaca, las arritmias letales y el accidente cerebrovascular<sup>19</sup>.

En conclusión, 25 pacientes con hipertensión severa y moderada lograron un control adecuado de las cifras tensionales con nifedipino-L-Os y, además, en el grupo de pacientes en el que se determinó el iMVI se produjo una evidente regresión del grado de hipertrofia.

El uso de un fármaco como monoterapia y en una sola dosis diaria que asegure una buena respuesta terapéutica es un factor adicional en facilitar el seguimiento del tratamiento con menores probabilidades de episodios adversos y reducción del costo.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. Ricardo Montoreano (BIOMED-Universidad de Carabobo) sus valiosos comentarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Houston MC. Hypertension strategies for therapeutic interventions and prevention of end-organ damage. *Primary Care* 1991; 18: 713-753.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
- Aronow WS. Left ventricular hypertrophy: significance in cardiac morbidity and mortality. *Postgrad Med* 1990; 84: 147-158.
- Murdoch D, Brodgen RN. Sustained release nifedipine formulations. *Drugs* 1991; 41: 737-779.
- The 1988 Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1.023-1.038.
- Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1.072-1.083.
- Devereux MC, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW et al. Standardization of M-Mode echocardiography of left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1.222-1.230.
- Corral JL, López NC, Montoreano R, Fornes O, Celta N, Perozo M et al. Prevalencia de hipertensión arterial y otros factores de riesgo para enfermedad coronaria en el Edo. Aragua (1992-1993). *Avances Cardiológicos* 1995; 15: 161-173.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality on «mild» hypertension. *N Engl J Med* 1982; 307: 976-980.
- Schoenberg JA. Mild hypertension: the rationale for treatment. *Am Heart J* 1986; 112: 872-876.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1.028-1.034.
- Phillips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S, Golman ME, Garbowit DL, Eison HB et al. Effect of Nifedipine GITS on left ventricular mass and diastolic function in severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Supl): 172-174.
- Casale PM, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-178.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.561-1.566.
- Lavie CJ, Ventura HO, Messerli FH. Regression of increased left ventricular mass by antihypertensives. *Drugs* 1991; 42: 945-961.
- González-Fernández RA, Rivera M, Rodríguez PJ, Fernández-Martínez J, Soltero LH, Díaz LM et al. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6: 303-313.
- Messerli FH. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular ectopy, and sudden death. *Am J Hypertens* 1993; 6: 335-336.
- Tobian L, Brunner HR, Cohn JN, Gabras H, Laragh JH, Materson BJ et al. Modern strategies to prevent coronary sequelae and stroke in hypertensive patients differ from JNC V Consensus Guidelines. *Am J Hypertens* 1994; 7: 859-872.