

Eficacia de doxazosina añadida a hipertensos esenciales mal controlados con losartán en monoterapia

J.C. Martí Canales^a y L. Puerta Jiménez^b

^aMédico General. Centro de Salud de Orcera. Jaén.

^bFarmacéutica. Distrito Norte de Jaén. Servicio Andaluz de Salud.

OBJETIVO. Evaluar la eficacia de la asociación de losartán con doxazosina y de losartán con hidroclorotiazida, así como su seguridad y el impacto de ambos regímenes terapéuticos sobre el riesgo cardiovascular.

MÉTODOS. Se trataba de un estudio piloto prospectivo, randomizado y cruzado realizado en Atención Primaria de Salud con una muestra de 31 sujetos hipertensos esenciales en los que la monoterapia con losartán no logró reducir a valores óptimos las cifras de presión arterial sistólica y/o presión arterial diastólica (< 140/90 mmHg), y que se asignaron a dos regímenes terapéuticos sucesivos: 50 mg/día de losartán más 12,5 mg/día de hidroclorotiazida; y 50 mg/día de losartán más 2 mg/día de doxazosina, respectivamente.

RESULTADOS. Descenso similar de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en ambos grupos de tratamiento (40,1 mmHg para la presión arterial sistólica y 15,4 mmHg para la presión arterial diastólica en el grupo del losartán y doxazosina y de 44,8 y 12,9 mmHg, respectivamente en el de losartán más hidroclorotiazida). Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, en lo que respecta al perfil glucídico, colesterol y sus fracciones, pero no en lo que se refiere al resto de parámetros bioquímicos estudiados.

CONCLUSIÓN. Ambas combinaciones resultaron ser igualmente útiles en cuanto al descenso de las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica, aunque el tratamiento con losartán más doxazosina logró una mayor disminución del riesgo vascular global frente a la combinación losartán más hidroclorotiazida.

Palabras clave: hipertensión arterial, terapia combinada, losartán, doxazosina, riesgo cardiovascular.

OBJECTIVE. Assess efficacy of the association of losartan with doxazosin and of losartan with hydrochlorothiazide as well as its safety and impact of both therapeutic regimes on cardiovascular risk.

METHODS. This was a prospective, randomized and cross-over pilot study performed in Primary Health Care with a sample of 31 essential hypertensive subjects in which single drug therapy with losartan did not succeed in reducing SBP and/or DBP values (< 140/90 mmHg) to optimum values and who were assigned to two successive therapeutic regimes: 50 mg/day of losartan plus 12.5 mg/day of hydrochlorothiazide; and 50 mg/day of losartan plus 2 mg/day of doxazosin, respectively.

RESULTS. Similar decrease of SBP and DBP in both treatment groups (40.1 mmHg for SBP and 15.4 mmHg for DBP in the losartan and doxazosin group and 44.8 and 12.9 mmHg respectively in the losartan plus hydrochlorothiazide one). Statistically significant difference between both groups, in regards to the saccharide profile, cholesterol and its fractions, but not in regards to the remaining biochemical parameters studied.

CONCLUSION. Both combinations were equally useful in regards to decrease of systolic and diastolic blood pressure values, although treatment with losartan plus doxazosin achieved greater decrease in global vascular risk versus the losartan plus hydrochlorothiazide combination.

Key words: blood pressure, combined therapy, losartan, doxazosin, cardiovascular risk.

Correspondencia: J.C. Martí Canales.
Consultorio Puente de Génave.
Médico General.
Avda. de Andalucía, 107.
23350 Puente de Génave. Jaén.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es actualmente la enfermedad crónica más prevalente en nuestro medio, causa de numerosas consultas en Atención Primaria de Salud (APS), y de enorme impacto para la salud y la economía de la comu-

nidad¹⁻³. A pesar de grandes esfuerzos encaminados a diagnosticar y tratar correctamente la hipertensión, ésta sigue siendo en todo el mundo una de las principales causas de morbilidad cardiovascular y rara vez se consiguen los objetivos deseados⁴. La prevalencia de la hipertensión arterial podría situarse alrededor del 25%-30%, estimándose en un 28,8% el porcentaje de hipertensos con control estricto de las cifras de presión arterial en el estudio Controlpress 2001 llevado a cabo en España⁵.

Losartán potásico es el fármaco de referencia entre los antagonistas de los receptores para angiotensina II tipo AT1 y su eficacia como agente antihipertensivo ha sido demostrada reiteradamente. No obstante, en más de un 50% aproximadamente⁶, la administración de losartán como monoterapia, al igual que sucede con otros fármacos, es insuficiente para alcanzar las cifras objetivo de presión arterial, no reduciéndose, en definitiva, el riesgo vascular del paciente hipertenso. En estas circunstancias se hace necesario tomar una decisión terapéutica. Como recomiendan las directrices del VI y VII Informe del *National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*^{1,7} y el Informe conjunto de la Sociedad Internacional de la Hipertensión-Organización Mundial de la Salud (ISH-OMS)², existe la posibilidad de aumentar la dosis del fármaco usado en monoterapia, asumiendo un mayor riesgo de aparición de efectos indeseables, poco probables en este grupo farmacológico, y no conseguir realmente un óptimo control de la presión arterial. Otra posibilidad sería la de asociar un segundo antihipertensivo de diferente clase farmacológica, buscando una sinergia de ambos fármacos y la minimización de efectos secundarios^{2,5,7,8}. Finalmente, otra opción sería sustituir el antihipertensivo que fracasó por otro de diferente clase terapéutica (monoterapia secuencial). En el estudio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) en un 70% de los pacientes hubo que usar combinaciones de fármacos para reducir su presión diastólica por debajo de 90 mmHg⁹.

El estudio Controlpress 2001 encontró que en el 30,5% de los pacientes no controlados pasaban a recibir dos antihipertensivos que actuarían de forma sinérgica⁵. El objetivo principal a la hora de combinar dos fármacos consiste en la modificación de más de un mecanismo de los que mantienen las cifras de presión elevada. Así, losartán, y en general el grupo de antagonistas de los receptores de angiotensina II, actúan bloqueando los receptores AT1, mientras que los alfabloqueantes adrenérgicos, grupo al que pertenece doxazosina, actuarían reduciendo la presión arterial al bloquear el receptor alfa-1-postsináptico, impidiendo de esta forma su activación por noradrenalina y oponiéndose a la vasoconstricción. Doxazosina está emparentada farmacológicamente con terazosín y prazosín y carece de efectos sobre el músculo cardíaco¹⁰. La utilidad de doxazosina en asociación viene reforzada, además de por su efecto antihipertensivo, por su efecto favorable sobre el perfil metabólico, lo que redonda en definitiva en una reducción del riesgo vascular^{6,9-11}. Estas acciones favorables sobre el perfil lipídico se traducen en una disminución del índice de aterogenicidad. Además, disminuye la formación

de células espumosas y aumenta la formación de receptores para colesterol lipoproteína de baja densidad (c-LDL). Estos efectos, junto con la demostración en animales de la inhibición de la proliferación y migración de los miocitos, podrían sugerir que la doxazosina protegería al organismo frente a la aterosclerosis¹¹. Los estudios publicados sobre la asociación de doxazosina con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina en hipertensos sin antecedentes de cardiopatía isquémica, antagonistas de los receptores de angiotensina II, calcioantagonistas, betabloqueantes adrenérgicos y diuréticos sugieren que la combinación con éstos puede tener un efecto sinérgico sobre la reducción de la presión arterial¹²⁻¹⁵. Nada hace pensar pues, que la asociación de losartán con doxazosina no tenga efectos sinérgicos y pueda ser usada cuando fracasa el tratamiento con losartán en monoterapia. De otra parte, y como el fin último del tratamiento antihipertensivo no es otro que disminuir el riesgo vascular, todo apunta a que pueda tratarse de una combinación que presente algunas ventajas sobre otras.

Los objetivos del presente trabajo son evaluar la eficacia de ambas combinaciones antihipertensivas, así como su seguridad y el impacto de ambos regímenes terapéuticos sobre el riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se concibe el presente como un ensayo clínico comparativo, abierto y cruzado.

El presente estudio comenzó en enero de 2000 y finalizó en diciembre del mismo año. De un total de diez investigadores de las provincias de Jaén, Granada y Córdoba, que aceptaron formar parte del estudio, fueron excluidos dos debido a falta de rigor en su participación. A cada médico le fue proporcionada una tabla de números generados al azar para la selección de pacientes a incluir en el estudio, de entre los que precisaran cambio de terapia por no haber alcanzado las cifras objetivo de presión arterial (PA). Una muestra inicial de 70 pacientes atendidos en consultas de Atención Primaria con diagnóstico de hipertensión arterial esencial y en tratamiento con losartán 50 mg por día en régimen de monoterapia fue seleccionada para el estudio. Posteriormente, fueron excluidos 39 pacientes debido a incumplimiento terapéutico (12), falta de cumplimentación de uno o más datos del formulario de seguimiento (22), o voluntad del paciente (5).

Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, 2) diagnóstico de hipertensión arterial esencial leve o moderada de al menos un año de evolución, 3) en tratamiento en régimen de monoterapia con losartán durante al menos los tres meses anteriores al inicio del estudio 4) mal control de cifras de PA, definido como PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg⁷. Los criterios de exclusión fueron: 1) diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) severa o secundaria, 2) historia anterior de síncope o hipotensión ortostática, 3) infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular agudo o insuficiencia cardíaca congestiva,

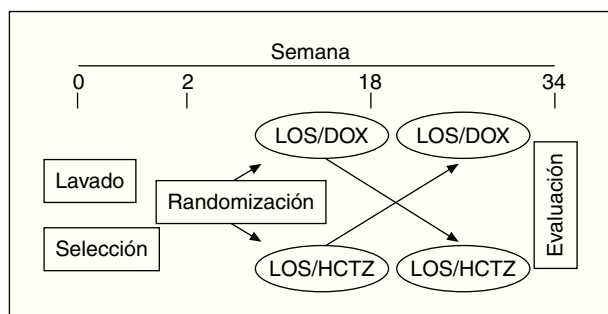


Figura 1. Diseño del estudio. LOS/DOX: losartán más doxazosina; LOS/HCTZ: losartán más hidroclorotiazida.

4) insuficiencia hepática, 5) alergia o intolerancia a alfa-bloqueantes adrenérgicos o a diuréticos. La difícil viabilidad de un ensayo a doble ciego en Atención Primaria nos hizo decidimos por el diseño cruzado del estudio¹⁶⁻¹⁸.

El estudio se desarrolló en cuatro fases (fig. 1). Una primera de inclusión, durante la cual se asignó mediante tabla aleatoria proporcionada a cada uno de los médicos participantes en el estudio uno de los tratamientos, losartán 50 mg/día más doxazosina 2 mg/día, o losartán 50 mg/día más hidroclorotiazida 12,5 mg/día. Los dos fármacos debían ser ingeridos a la vez entre las 8 a.m. y las 10 a.m. Si no se conseguía buen control de las cifras de PAS y/o PAD, la cantidad de doxazosina podía ser aumentada a 4 mg. Se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los pacientes de acuerdo con las normas de buena práctica clínica. La segunda fase, primera de tratamiento, duró 16 semanas, tras las cuales se llevó a cabo una tercera fase, de lavado, de 2 semanas de duración, durante la cual los pacientes interrumpieron todo tratamiento antihipertensivo. Una vez realizado el período de lavado, se realizó un cruce de las opciones terapéuticas, prosiguiendo el estudio otras 16 semanas (cuarta fase, segunda de tratamiento). Por tanto, al final, todos los individuos de la muestra tomaron las dos opciones de tratamiento.

La presión arterial fue determinada en tres ocasiones en cada consulta, según las directrices de la Sociedad Británica de Hipertensión Arterial^{4,19}, despreciando la primera medición y realizando la media aritmética de las otras dos, siempre antes de las 10 a.m., en posición de sentado, mediante esfigmomanómetro de mercurio con brazalete adecuado al perímetro braquial. Otras variables estudiadas fueron índice de masa corporal (IMC), hábitos nocivos (consumo de alcohol y tabaco), frecuencia cardíaca, peso, talla, colesterol total, colesterol lipoproteína de alta densidad (c-HDL), (c-LDL), triglicéridos y glucemia basal. Las determinaciones analíticas se realizaron al inicio del estudio, a las 16 semanas y al final del estudio, mientras que la PAS, PAD y frecuencia cardíaca fueron medidas al inicio y en las semanas 2, 4, 6, 16, 18, 20, 22 y 34.

Se realizó refuerzo no reglado sobre cumplimiento terapéutico y medidas no farmacológicas en cada visita.

Para el análisis de datos se empleó el paquete estadístico SPSS 9.0®, y se llevó a cabo estudio descriptivo, prueba de los rangos con signo y prueba de Wilcoxon para

muestras pareadas. El cálculo del riesgo vascular se llevó a cabo mediante el método de Framingham^{20,21}, y se procedió a calcular la reducción de riesgos absoluto (RRA) y relativo (RRR) (riesgo inicial menos riesgo final). La determinación del número necesario a tratar (NNT), inversa de la reducción de riesgo absoluto (NNT = 1/RRA), indica cuántos pacientes han de tratarse con un determinado fármaco o fármacos para evitar un evento cardiovascular en diez años, y fue introducido asumiendo que, al fin y al cabo, el interés final del médico es el riesgo global del paciente.

RESULTADOS

La muestra final estaba constituida por 31 sujetos, 13 hombres y 18 mujeres, con edades comprendidas entre 43 y 72 años, de media 56,32 años (desviación estándar [DE] 8,24). Los factores de riesgo estudiados se distribuyeron de la siguiente forma:

1) Los hábitos nocivos de los participantes en el estudio fueron: 7 de ellos consumían más de 20 gr/día de alcohol, mientras que el resto se declaraba abstemio; 15 pacientes eran fumadores al comienzo del estudio. Ninguno de ellos abandonó el hábito.

2) El IMC medio fue de 28,25 kg/m² ([DE] 3,66). Un 25,8% tenía sobrepeso (IMC entre 27 y 30), mientras que un 38,7 padecía obesidad (IMC > 30).

3) Se observó un descenso similar de PAS y PAD en ambos grupos de tratamiento, siendo de -40,12 (ic 95% = -30,1 -50,1) mmHg y de -15,45 (ic 95% = -11,4 -19,5) mmHg para la PAS y la PAD, respectivamente, en el grupo de losartán más doxazosina, mientras que el descenso fue de -44,8 (ic 95% = -35,2, -54,4) mmHg y de -12,96 (ic 95% = -9,8, -16,1) mmHg para la PAS y la PAD, respectivamente, en el grupo de losartán más hidroclorotiazida.

4) Se observaron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en cuanto al perfil glucídico, colesterol y sus fracciones (figs. 2-5 y tabla 1). No hubo diferen-

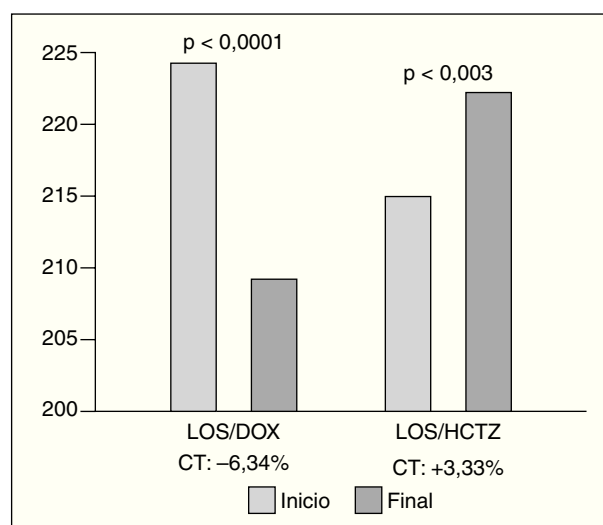


Figura 2. Efectos sobre el colesterol total (CT). LOS/DOX: losartán más doxazosina; LOS/HCTZ: losartán más hidroclorotiazida.

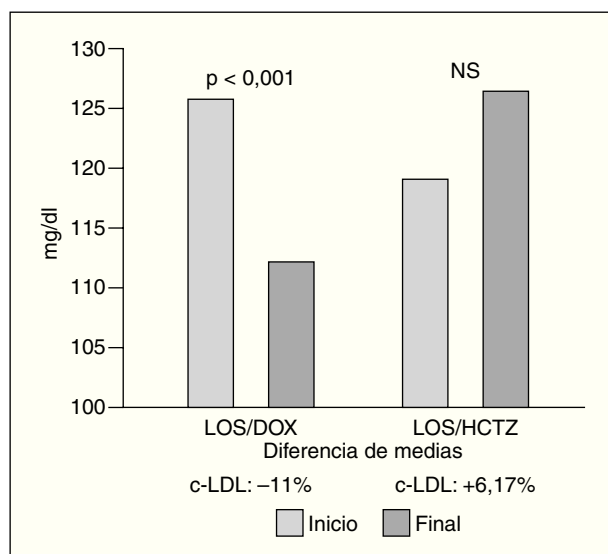


Figura 3. Evolución de colesterol lipoproteína de baja densidad (c-LDL). LOS/DOX: losartán más doxazosina; LOS/HCTZ: losartán más hidroclorotiazida.

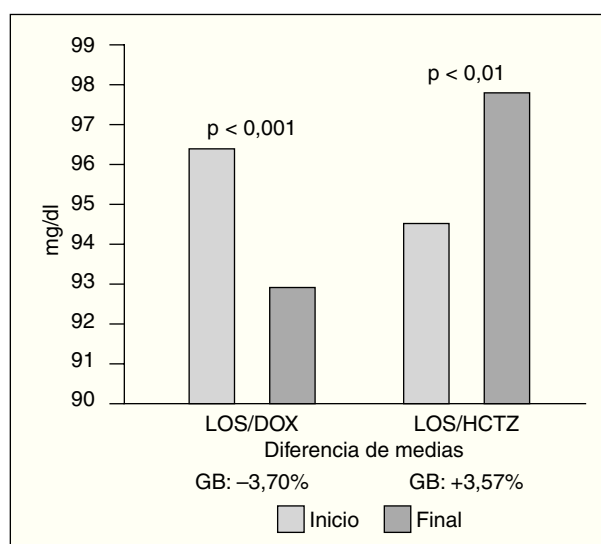


Figura 5. Evolución de las cifras de glucemia basal (GB). LOS/DOX: losartán más doxazosina; LOS/HCTZ: losartán más hidroclorotiazida.

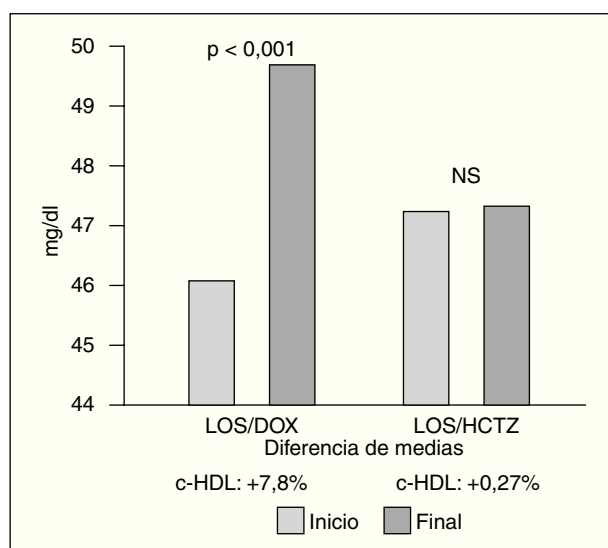


Figura 4. Evolución de colesterol lipoproteína de alta densidad (c-HDL). LOS/DOX: losartán más doxazosina; LOS/HCTZ: losartán más hidroclorotiazida.

cias significativas en cuanto al resto de parámetros bioquímicos estudiados.

5) Los cambios en el perfil de riesgo cardiovascular quedan representados en la tabla 2.

El 78% de los pacientes controlaron su PA con 2 mg/día de doxazosina, mientras que se aumentó a 4 mg/día en el 22%. No se registraron efectos adversos graves con ninguna de las combinaciones. Los efectos secundarios observados con ambas pautas fueron leves y cedieron sin necesidad de abandonar el tratamiento. En 3 pacientes (4,8%) sometidos al tratamiento con losartán más doxazosina apareció sensación de mareo, mientras que 2 pacientes (3,2%) refirieron debilidad cuando se les administró losartán e hidroclorotiazida.

DISCUSIÓN

En la bibliografía consultada no hemos encontrado estudios comparables al realizado en cuanto a diseño cruzado. Este tipo de diseño tiene la ventaja de doblar virtualmente el número de participantes.

Tabla 1. Evolución de glucemia basal y lípidos

	Inicio				Final			
	LOS + DOX		LOS + HCTZ		LOS + DOX		LOS + HCTZ	
	Media	IC	Media	IC	Media	IC	Media	IC
CT (mg/dl)	224,2	213,3-235,1	214,9	205,8-224,0	209,3	213,3-235,2	222,1	212,3-231,9
c-LDL (mg/dl)	125,9	115,2-136,7	119,3	109,5-129,0	112,1	105,0-119,2	126,7	116,7-136,6
c-HDL (mg/dl)	46,1	42,7-49,3	47,2	43,3-51,1	49,7	45,7-53,7	47,4	44,33-50,42
TGC (mg/dl)	133,2	117,6-148,8	133,7	116,9-150,5	131,7	115,0-148,2	136,4	122,5-150,2
GB (mg/dl)	96,5	89,9-103,0	94,5	88,5-100,5	92,9	87,3-98,4	97,3	91,2-104,6

CT: colesterol total; GB: glucemia basal; c-LDL: colesterol lipoproteína de baja densidad; c-HDL: colesterol lipoproteína de alta densidad, LOS: losartán; DOX: doxazosina; HCTZ: hidroclorotiazida; TGC: triglicéridos. IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Valoración del riesgo vascular

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Losartán + Doxazosina				
RRA	-2,00	16,00	3,90	3,28
RRR	-0,06	0,67	0,30	0,20
Losartán + HCTZ				
RRA	-4,00	7,00	1,16	2,72
RRR	-0,33	0,50	0,05	0,18

RRA: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; HCTZ: hidroclorotiazida; DE: desviación estándar.

La tasa de inclusión en nuestro estudio fue del 44,28%, debiéndose esta cifra a la exclusión de 9 pacientes por falta de cumplimiento de las visitas programadas, deseo expreso de abandono del estudio en 5 pacientes y causas atribuibles a los investigadores en 25 pacientes (ilegibilidad de los datos o falta de cumplimentación de algún apartado del cuestionario). Los principales factores de riesgo vascular presentes en la muestra estudiada al inicio del estudio son comparables a los obtenidos en la población hipertensa.

Al final del estudio se logró controlar las cifras de PAS (PAS < 140 mmHg) en un 71% de los pacientes al ser tratados con la combinación losartán y doxazosina, frente a un 64,5% de los tratados con losartán e hidroclorotiazida. Respecto al grado de control obtenido en las cifras de PAD, un 64,5% de los pacientes tratados con losartán y doxazosina lograron cifras de PAD < 90 mmHg, mientras que un 77,4% de los tratados con losartán e hidroclorotiazida lograron dicho control. Llama la atención poderosamente el grado de descenso de ambas presiones, PAS y PAD, obviamente no esperado al principio del estudio. Aunque no hubo cuantificación del nivel de cumplimiento terapéutico a lo largo del mismo, pudiera obedecer, en parte, al mayor grado de implicación de médicos y pacientes al saberse incluidos en un estudio. Otro factor importante pudiera ser el refuerzo de las medidas no farmacológicas en cada una de las visitas (ejercicio, dieta, etc.), aunque ello sea discutible, dado el bajo grado de seguimiento de las medidas no farmacológicas en los enfermos hipertensos, que oscila entre un 10%-20%^{22,23}. Doxazosina ha demostrado previamente ser un fármaco que mejora sensiblemente el perfil glucémico y lipídico^{6,9,24}. Ello queda constatado en el presente estudio, asumiendo las limitaciones derivadas de una muestra pequeña, al disminuir de forma estadísticamente significativa los niveles séricos de colesterol total, c-LDL y glucemia basal, aumentando a la vez el nivel sérico de c-HDL. No se encontró un descenso sensible de la trigliceridemia ni diferencias significativas en cuanto al tipo de tratamiento administrado, a diferencia de lo observado en estudios anteriores²⁵⁻²⁹. Sin embargo, y al ser el propósito final de la intervención terapéutica el descenso del riesgo cardiovascular absoluto, éste resultó muy disminuido cuando tratamos a los pacientes del estudio con la combinación losartán más doxazosina, mientras que el descenso del riesgo cardiovascular absoluto fue aproximada-

mente la cuarta parte cuando los tratamos con losartán más hidroclorotiazida, lo cual se tradujo en un NNT^{16,17} (número de pacientes a tratar para evitar un evento cardiovascular en diez años) de 25 cuando administramos la combinación de losartán y doxazosina, frente a un NNT de 86 cuando los tratamos con losartán e hidroclorotiazida. La importancia de este resultado es obvia, y mucho mayor si entramos a considerar la diferencia en términos económicos del uso de ambas combinaciones, aunque ello escapa a los objetivos del presente estudio. Asumimos la limitada utilidad de este ensayo clínico debido al escaso número de pacientes incluidos en la muestra final. No obstante creemos que, aun siendo tratado como un ensayo piloto, sugiere ciertas ideas que podrán contrastarse posteriormente en un ensayo más amplio.

En conclusión, doxazosina asociada a losartán parece ser una combinación antihipertensiva segura y eficaz, que presenta ciertas ventajas frente a la combinación de losartán e hidroclorotiazida desde el punto de vista del riesgo cardiovascular en hipertensos leves y moderados, y pudiera ser una alternativa válida en pacientes hipertensos con dislipidemia y/o intolerancia a la glucosa²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2.413-46.
2. WHO-ISH. 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
3. Ezzati M, López AD, Rodgers A, Van der Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360:1347-60.
4. Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, De Swiet M. Recommendations on blood pressure measurements. British Hypertension Society. Br Med J 1986;293:611-5.
5. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpress 98. Hipertensión 1998;15: 298-306.
6. Zusman RM. The role of alpha 1-blockers in combination therapy for hypertension. Int J Clin Pract 2000;54(1):36-40.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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.
8. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. Directrices para el tratamiento de la hipertensión. Barcelona: Medical Trends, 2003;65.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dalhof B, Elmfeldt D, Menard J, et al. For the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
10. Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. Drugs 1995;49(2):295-320.
11. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. JAMA 1993;270:713-24.
12. Goto Y. Effects of alpha and beta-blocker antihypertensive therapy on blood lipids. A multicenter trial. Am J Med 1984;76:72-8.
13. Hoogerbrugge N, de Groot E, de Leide LH, de Ridder MA, Birkenhager JC, Stijnen T, et al. Doxazosin and hydrochlorothiazide equally affect wall thickness in hypertensive males with hypercho-

- lesterolaemia (the DAPHNE study). Doxazosin Atherosclerosis Progression Study in Hypertensives in the Netherlands. *Neth J Med* 2002;60:354-61.
14. Johnson S, Johnson FN. Doxazosin. *Rev Contemporary Pharmacotherapy* 1992;3:11-6.
15. Marti JC, Suárez E, Gómez C, López P, Merino del Castillo P, Vico F, et al. Comparative study of doxazosin and hydrochlorothiazide when added to nonresponders to ACE inhibitor enalapril therapy. *Am J Hypertens* 1998;11:(part 2):97A.
16. Mc Kibbon A, Eady A, Marks S. Evaluación crítica: principios y práctica. Barcelona: Medical Trends, 2000.
17. Muñiz García J. Métodos epidemiológicos. Estudios experimentales en epidemiología. En: Juan Sánchez R, editor. *Epidemiología clínica y bioestadística*. Madrid: Idepasa, 1998; p. 61-8.
18. Pita Fernández S. Estudios experimentales en la práctica clínica. Investigación terapéutica. Ensayos clínicos. En: Gómez de la Cámara A, editor. *Manual de Medicina basada en la evidencia. Elementos para su desarrollo y aplicación en Atención Primaria*. Madrid: Jarp-oyo 1998; p. 147-63.
19. De Swiet M, Dillon MJ, Littler WA, O'Brien ET, Padfield PL, Petrie JC. Recommendations of a working party of the British Hypertension Society. *Br Med J* 1989;299:497.
20. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
21. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PWF, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000;139:272-81.
22. Gil V, Martínez JL, Muñoz C, Alberola T, Belda J, Soriano JE, et al. Estudio durante 4 años de la observancia terapéutica de los pacientes hipertensos. *Rev Clin Esp* 1993;193:351-6.
23. Gil V, Muñoz C, Martínez JL, Belda J, Soriano JE, Merin J. Estudios de los factores implicados en la no observancia terapéutica de los pacientes hipertensos. *Med Clin (Barc)* 1994;102:50-3.
24. Black HR. Doxazosin as combination therapy for patients with stage 1 and stage 2 hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(6):866-9.
25. Cappuccio FP, Markandu ND, Whitcher F, McGregor GA. Doxazosin in combination therapy for resistant hypertension. *J Hypertens* 1994;12(Suppl 3):S108.
26. Englert RG, Mauersberger H. A single blind study of doxazosin in the treatment of essential hypertension when added to nonresponder to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy. *Am Heart J* 1988;116:1826-32.
27. Asunsolo del Barco A, Jiménez García R, Ansede Cascuco JC, Gil Miguel A. Tratamiento combinado con doxazosina en pacientes hipertensos no controlados con monoterapia. *Hipertensión* 1999;16(5):166-70.
28. Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutics applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1995;49(2):295-320.
29. Calvo C, Bueno J, Oliván J, Herrera J, Ocón J, et al. Evaluación de doxazosina en el tratamiento de primera línea de la hipertensión arterial ligera y moderada. Estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, sobre la eficacia y seguridad terapéutica de doxazosina. *Hipertensión* 1995;12:41-7.