



Doxazosina asociada a la combinación bloqueante del eje-renina-angiotensina y calcioantagonista en pacientes con insuficiencia renal crónica

N. R. Robles¹, F. Gómez Campderá², J. Ocón³, M. Manjón⁴, L. Pastor⁵, J. Herrera⁶, J. Villatoro⁷, J. Calls⁸, J. Torrijos⁸, I. Rodríguez Villareal⁹, M. A. Rodríguez Martínez¹⁰, M. L. Méndez¹¹, A. Morey¹², I. Martínez Fernández¹³, J. Marco¹⁴, A. Liébana¹⁵, B. Rincón¹⁶, F. Tornero¹⁶

¹Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ²Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ³Fundación Puigvert. Barcelona. ⁴Hospital Clínico. Granada. ⁵Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ⁶Hospital General de Asturias. Oviedo. ⁷Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana. ⁸Hospital Fundación de Manacor. Menorca. ⁹Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. ¹⁰Hospital La Inmaculada. Huerca-Overa. Almería. ¹¹Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife. ¹²Clínica Miramar. Barcelona. ¹³Hospital de Galdácano. Bilbao. ¹⁴Hospital Son Dureta. Mallorca. ¹⁵Hospital Ciudad de Jaén. Jaén. ¹⁶Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

RESUMEN

Objetivo. El estudio ZAFRA se diseñó para evaluar la seguridad de un nuevo bloqueante de los canales del calcio, lercanidipino, en la insuficiencia renal crónica, y su posible sobre la función renal en los pacientes tratados con fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina. Los pacientes que no controlaron su PA con estos fármacos fueron tratados con doxazosina.

Diseño y métodos. El estudio reclutó 203 pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 1,4 mg/dl en varones o > 1,2 mg/dl en mujeres, o aclaramiento de creatinina < 80 ml/min). Todos los pacientes estaban siendo tratados con IECA o antagonistas de receptores y la medicación se mantuvo a lo largo del estudio, sin que pudieran recibir diuréticos a lo largo del seguimiento. Los pacientes eran evaluados clínica y analíticamente 1, 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento con lercanidipino. Aquellos pacientes que en la segunda visita no estaban controlados añadieron doxazosina GITS (4 mg en dosis única) al tratamiento.

Resultados: 57 pacientes que iniciaron el estudio fueron tratados con doxazosina (edad media 64,8 ± 12,7 años, 47,4 varones y 52,6 mujeres). La PA se redujo significativamente desde 164 ± 17/92 ± 9 hasta 135 ± 13/78 ± 8 mmHg ($p < 0,001$). Se produjeron reducciones significativas de la PA en el 67,6% de los enfermos y el 32,4% de los pacientes redujeron su PA hasta los límites recomendados (<130/85 mmHg). Únicamente 2 (3,6) pacientes han presentado reacciones adversas. No se detectó aumento de la incidencia de edema. La creatinina plasmática (1,9 ± 0,6 mg/dl) no se había modificado al final del estudio (2,0 ± 0,8 mg/dl) ni el aclaramiento de creatinina (38,7 ± 15,7 vs 38,5 ± 14,5). También se detectó un descenso significativo del urato plasmático (7,0 ± 1,9 vs 6,7 ± 1,6 mg/dl, $p < 0,05$).

Conclusiones: La doxazosina ha presentado un excelente perfil de seguridad en los pacientes renales, destacando la ausencia de edemas a pesar de la insuficiencia renal de los pacientes.

Palabras clave: **Doxazosina. Insuficiencia renal crónica. Hipertensión arterial.**

Correspondencia: Dr. Nicolás Roberto Robles
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina
Carretera de Portugal s/n
06080 Badajoz
E-mail: nroblesp@meditex.es

DOXAZOSINE ASSOCIATED TO RENIN-ANGIOTENSIN BLOCKERS AND CALCIOANTAGONISTS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

SUMMARY

Objective. To evaluate the safety and effectiveness of the α -blocker doxazosin GITS in CRF patients.

Design and methods. The study recruited 203 CRF patients (creatinine > 1,4 mg/dl for males, creatinine > 1,2 mg/dl for females, or creatinine clearance < 80 ml/min). All patients were receiving ACE inhibitors (63.4%) or angiotensin II antagonist (36.6%) therapy but they had higher blood pressure than recommended for CRF (130/85 mmHg). Patients were clinically evaluated 1, 3 and 6 months after starting treatment with lercanidipine (10 mg once daily). Patients with high blood pressure in spite of combined therapy with two drugs added doxazosin GITS 4-8 mg once daily to treatment.

Result: 57 patients rendered evaluable for the study (age 64.8 ± 12.7 years, 47.4% males and 52.6 females). BP significantly decrease from $164 \pm 17/92 \pm 9$ mmHg to $135 \pm 13/78 \pm 8$ mmHg. 67.6% patients showed a significant BP reduction and 32.4% gets optimal BP control (< 130/85 mmHg). Two patients (3.6%) showed untoward effects. No biochemical changes were detected.

Conclusions: Doxazosin showed a good antihypertensive effect in CRF patients when used as third drug in resistant severe hypertension. It has a good tolerability profile and showed a neutral profile on biochemical parameters.

Key words: **Doxazosin. Chronic renal failure. Hypertension.**

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que el sistema cardiovascular se ve gravemente afectado por la presencia de insuficiencia renal crónica¹. El estudio Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)² demostró que la creatinina plasmática inicial tenía un significativo valor pronóstico para la mortalidad de cualquier origen a los 5 y 8 años de seguimiento de los enfermos. La hipertensión es también un importante determinante de la progresión de la enfermedad renal, con independencia de su causa. El riesgo relativo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal (comparado con los pacientes que presentan una presión arterial óptima) se incrementa tres veces cuando la PAD alcanza los 90 mmHg³. La presencia de proteinuria en los pacientes hipertensos es también un poderoso predictor de elevada morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares⁴. Más importante aún el control estricto de la presión arterial es el principal mecanismo para prevenir la progresión de la insuficiencia renal crónica y por ello es recomendado en la mayor parte de las guías terapéuticas^{5,6}.

Los agentes antihipertensivos que bloquean el eje renina-angiotensina como IECA y antagonistas de receptores de la angiotensina (ARA) parecen tener un papel protector adicional a su efecto hipotensor y su

uso se ha recomendado en la enfermedad renal⁵. Por el contrario, el efecto renoprotector de los calcioantagonistas es objeto de controversia, a pesar de los indicios experimentales que sugieren esta capacidad⁶. En este sentido, se ha sugerido que los calcioantagonistas podrían mejorar la función renal en pacientes previamente tratados con IECA⁷. El estudio ZAFRA fue dirigido con el objetivo de valorar la seguridad y eficacia del lercanidipino en pacientes con insuficiencia renal crónica y, secundariamente, el posible efecto renoprotector de los calcioantagonistas⁸.

Un objetivo específico fue evaluar la incidencia de edema, una complicación menos frecuente en el tratamiento con lercanidipino, en un grupo de pacientes tendentes a la retención hidrosalina como son los enfermos con insuficiencia renal. Recientemente el estudio ALLHAT ha levantado cierta preocupación sobre el uso de doxazosina en enfermos hipertensos debido al aumento de incidencia de insuficiencia cardíaca por retención hidrosalina en comparación con la rama tratada con diuréticos⁹. Este artículo reúne los resultados del subgrupo de pacientes del estudio ZAFRA que fueron tratados con doxazosina debido al mal control de la presión arterial a pesar del tratamiento combinado con lercanidipino e IECA o ARA en ausencia de tratamiento con diuréticos⁸.

DISEÑO Y MÉTODOS

Se reclutaron 203 pacientes que cumplieran las condiciones de ser hipertensos, padecer insuficiencia renal y presentar PA > 130/85 mmHg pese a tratamiento con IECA o antagonistas de receptores de la angiotensina. Ningún paciente podía realizar tratamiento con diuréticos u otro fármaco hipotensor antes de iniciar el estudio. El protocolo fue presentado y aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de la Fundación Puigvert de Barcelona. Se definió la insuficiencia renal crónica por la presencia de una creatinina plasmática $\geq 1,4$ en varones o $\geq 1,2$ en mujeres o un aclaramiento de creatinina < 80 ml/min. Todos los pacientes estaban en tratamiento con IECA (67,4%) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (32,6%) a dosis adecuadas (iguales o similares a 20 mg/día de enalapril). Todos los pacientes presentaban hipertensión arterial pese al tratamiento con bloqueantes del eje renina-angiotensina definida por las recomendaciones de las Guías Clínicas de la WHO-IHS para enfermos renales (PAS ≥ 130 y/o PAD ≥ 85 mmHg).

Se inició tratamiento con lercanidipino a la dosis de 10 mg en toma única diaria. Los pacientes fueron seguidos durante 4 meses según un esquema de 4 visitas (inclusión, 1, 3 y 6 meses). Cuando el objetivo de presión arterial no se alcanzó en la visita del primer mes se añadió tratamiento con alfa o betabloqueantes. No se permitió el uso de diuréticos a lo largo del estudio para no interferir en la valoración de los edemas. En este caso los pacientes eran citados para una visita facultativa a los 30 días (2 meses). Si la PA se mantenía elevada los pacientes podían ser excluidos según el criterio clínico del investigador. En cada visita se midieron la PA y la frecuencia cardíaca y se interrogó a los pacientes sobre la presencia de síntomas y efectos adversos, así como el cumplimiento del tratamiento. La PA se midió con un esfigmomanómetro de mercurio en posición sentado aproximadamente 24 horas después de la última ingesta de medicación con dos mediciones separadas por un intervalo de 3 minutos. Se obtuvieron también muestras de sangre en cada visita para determinaciones bioquímicas (incluyendo creatinina) y de orina de 24 horas (para medir aclaramiento de creatinina, proteinuria y microalbuminuria). También se realizó hemograma.

Se indicó tratamiento con doxazosina de liberación retardada (4 mg en dosis única diaria) en 51 pacientes en la visita del primer mes siguiendo el esquema de tratamiento. Seis pacientes más iniciaron tratamiento con doxazosina en la visita del tercer mes, estos pacientes han sido incluidos en el estudio de la tolerancia, pero han sido excluidos del

Tabla I. Cambios en la presión arterial

	PAS	PAD	FC
Basal	164,2 \pm 17,3	91,6 \pm 9,1	76,4 \pm 11,1
1 mes	151,3 \pm 13,9*	86,0 \pm 8,2*	75,6 \pm 9,7
3 meses	137,7 \pm 14,1*	79,9 \pm 8,0*	75,5 \pm 9,6
6 meses	134,7 \pm 12,4*	78,4 \pm 7,8*	75,1 \pm 7,2

*PAS y PAD expresadas como mmHg. FC como lpm. P < 0,001 vs basal. La doxazosina se introdujo en el primer mes.

análisis de la eficacia antihipertensiva. Los pacientes tratados con doxazosina fueron 27 hombres y 30 mujeres, con una edad media de 64,8 \pm 12,7 años.

El estudio estadístico de los datos se realizó por una empresa independiente. Los datos han sido presentados como media \pm una desviación estándar. Las diferencias entre variables continuas fueron comparadas mediante la prueba de la *t* de Student para muestras relacionadas. Las diferencias en valores de frecuencia se compararon mediante la prueba de McMemar debido a la presencia de valores emparejados.

RESULTADOS

Después de un mes de tratamiento la PAS y la PAD disminuyeron significativamente con lercanidipino (desde 151,3 \pm 13,9/86,0 \pm 8,2 hasta 144,9 \pm 16,8/81,0 \pm 7,6 mmHg, $p < 0,001$). La adición de doxazosina consiguió una nueva reducción de la presión arterial en las visitas posteriores (ver valores en la tabla I). Al sexto mes la reducción media de la PA frente a los valores iniciales era -16,4/-6,3 mHg (reducción relativa 10,0/8,1%). No hubo modificaciones de la frecuencia cardíaca (tabla I). Al final del seguimiento el porcentaje de pacientes que habían alcanzado el objetivo de presión arterial (control óptimo, PA < 130/85 mmHg) era 32,4% y un 50,0% habían respondido favorablemente a la administración del fármaco sin alcanza el objetivo de presión. (fig. 1). Un 38,2% de los enfermos alcanzaron un control subóptimo (PA \leq 130/85 mmHg).

El tratamiento con doxazosina no produjo cambios significativos en los valores hematológicos. La evolución de los parámetros bioquímicos evaluados ha sido reflejada en la tabla II. No hubo modificaciones del colesterol ni de los triglicéridos. No se apreciaron cambios en las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina o el aclaramiento de creatinina. La uricemia disminuyó significativamente al tercero y sexto mes ($p < 0,05$). Tampoco hubo cambios en la proteinuria.

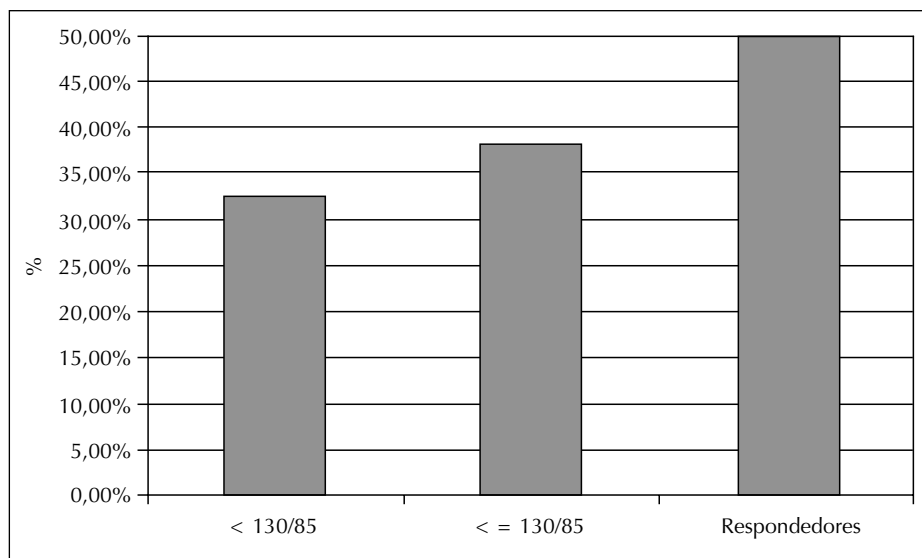


Fig. 1.—Número de pacientes controlados y respondedores al final del periodo de seguimiento, $p < 0,001$ frente al mes 1 (prueba de McNemar). Se considera respondedor una disminución de la PAS > 10 mmHg o de la PAD > 5 mmHg.

Un total de 22 pacientes interrumpieron el estudio a causa de pobre adaptación al tratamiento ($n = 1$), mal control de la PA pese al tratamiento ($n = 18$), e interrupción del seguimiento ($n = 3$). Dos pacientes (3,5%) han comunicado efectos secundarios durante el período de tratamiento (disfunción eréctil en un caso e incontinencia urinaria en otro). Ningún paciente presentó quejas sobre edema o pesadez de los miembros inferiores ni se detectó edema en la inspección física de los pacientes realizada en cada visita.

DISCUSIÓN

Doxazosina, un antagonista de los receptores alfa-1-adrenérgicos parece seguro y efectivo en pacientes con insuficiencia renal cuando se usa en combinación con fármacos que bloquean el eje renina-angio-

tensina y bloqueantes de los canales del calcio. Este es el primer estudio publicado sobre la seguridad de esta asociación y la mayor muestra estudiada sobre los efectos clínicos de la doxazosina en la insuficiencia renal. Hay escasos estudios sobre la seguridad de la doxazosina en la insuficiencia renal crónica. En general, los efectos indeseables son escasos y no se necesita reducir la dosis o interrumpir el tratamiento ya que la farmacocinética no se modifica. El flujo plasmático renal no se modifica pero los efectos sobre el filtrado glomerular son menos conocidos y pueden ocurrir pequeñas disminuciones de este¹⁰⁻¹⁴. Los resultados de nuestro estudio coinciden con lo que se había publicado confirmándolo en una serie numerosa de pacientes.

Los antagonistas alfa-1-adrenérgicos parecen ocasionar retención hidrosalina. En 1984 se detectó un incremento del volumen plasmático, el volumen intersticial y el volumen extracelular después de tratamiento con prazosina, tanto a corto como a largo plazo¹⁵. Otros dos estudios encontraron un aumento de peso así como cambios bioquímicos compatibles con una expansión de volumen ocasionada por la prazosina^{16,17}. En el Veteran Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents se observó un incremento significativo de peso a las 8 semanas de seguimiento en el grupo tratado con prazosina tanto respecto al peso inicial como a las variaciones del peso de los otros grupos (que fueron inexistentes o mostraron una disminución del peso corporal). Sin embargo, la ganancia media de peso respecto al inicio no fue significativa al año de seguimiento. Los pacientes tratados con terazosina también mostraron una tendencia a ganar peso

Tabla II. Cambios en la bioquímica

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	Unidades
Creatinina	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,8	mg/dl
Urea	70,0 ± 34,6	70,5 ± 32,4	79,5 ± 28,3	80,3 ± 30,3	mg/dl
Urato	7,0 ± 1,9	6,6 ± 1,5	6,4 ± 1,7#	6,7 ± 1,6#	mg/dl
Colesterol	209 ± 47	207 ± 36	210 ± 32	202 ± 36	mg/dl
Triglicéridos	139 ± 47	139 ± 54	141 ± 46	138 ± 44	mg/dl
Glucosa	111 ± 39	114 ± 41	105 ± 22	104 ± 36	mg/dl
Proteinuria	0,9 ± 0,7	0,9 ± 0,8	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,8	g/24 h
Aclaramiento	38,7 ± 15,7	40,9 ± 18,5	40,0 ± 15,3	38,5 ± 14,5	ml/min

$p < 0,05$ respecto a basal. La doxazosina se introdujo en el primer mes.

(aproximadamente 1 kg) mientras que aquellos que recibían placebo perdieron peso¹⁹. Asimismo en dos ensayos aleatorizados que incluyeron un período de retirada del tratamiento activo con alfa-1 antagonistas comprobaron que se producía una pérdida media de 1,3 kg tras la suspensión del fármaco²⁰.

La doxazosina también ha sido asociada con expansión de volumen. Un estudio demostró una expansión del volumen de líquido corporal de alrededor del 10% en comparación a los valores basales²¹. Algunos ensayos más grandes han demostrado que el tratamiento con doxazosina puede inducir ganancia de peso, pero el estudio Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), el ensayo controlado más amplio realizado con doxazosina, es una notable excepción. Este estudio no encontró ningún cambio en el peso. Los cinco grupos de tratamiento recibieron intenso consejo dietético para que perdieran peso y, probablemente a consecuencia de ello, la reducción de peso fue homogéneo en las diferentes ramas del estudio²².

El informe final de la rama de doxazosina del estudio ALLHAT presentó unos resultados inesperados, dada la asociación potencial entre el uso de diuréticos y el riesgo de muerte súbita²³ y el efecto favorable de los antagonistas de los receptores alfa-1-adrenérgicos sobre los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos²². El ALLHAT demostró un aumento muy significativo de la incidencia de insuficiencia cardíaca (casi el doble) en el grupo tratado con doxazosina en comparación con aquellos tratados con clortalidona. Sin embargo, no hubo diferencias en el objetivo primario (resultados en coronariopatía isquémica) ni en el objetivo secundario de mortalidad global. Ya que la insuficiencia renal es una enfermedad en la que se produce una tendencia a la hiperhidratación y a la aparición de edemas los resultados del ALLHAT dieron lugar a una serie de interrogantes sobre la seguridad de la doxazosina en insuficientes renales, no tanto en relación a la aparición de insuficiencia cardíaca sino a la posibilidad de que se produjera retención hidrosalina cuya manifestación clínica más habitual son los edemas. En este sentido los seguimientos publicados con doxazosina en insuficientes renales han sido cortos tanto en tiempo como en el número de pacientes incluidos. Nuestros datos no muestran ningún aumento en la incidencia de edema o retención de líquidos en pacientes con enfermedad renal. Tampoco se detectó ningún episodio de insuficiencia cardíaca aunque si se apreciaron algunos efectos secundarios en el tracto urinario.

Se ha sugerido que la aparición de insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con doxazosina en el

ALLHAT fue sólo la expresión de una situación latente al comienzo del tratamiento que estaba controlada por el tratamiento con diuréticos. Es importante conocer que el noventa por ciento de los sujetos reclutados en cada grupo fueron cambiados de tratamiento hipotensor que ya estaban recibiendo²⁴. El diseño del estudio ZAFRA excluyó el reclutamiento de pacientes en tratamiento con diuréticos para no enmascarar la aparición de edemas en los pacientes, por la misma razón, no se permitió el tratamiento con diuréticos durante el seguimiento. Esta es una importante diferencia con la rama de doxazosina del ALLHAT donde la mayoría de los pacientes estaban previamente siendo tratados con diuréticos. Nuestros resultados, en un seguimiento más corto que el ALLHAT, parecen indicar que en los pacientes con insuficiencia renal no tratados previamente con diuréticos, el tratamiento con doxazosina, evaluado desde el punto de vista clínico, no produce retención de agua corporal clínicamente detectable.

El grado de control recomendado para los pacientes con insuficiencia renal (< 130/85 mmHg en el momento que se diseñó el estudio) requiere habitualmente el uso de varios fármacos simultáneamente para su control³⁰. A pesar de ello, el grado de control de la presión arterial en los pacientes renales dista de ser bueno habitualmente como señala el estudio COPARENAL, realizado en nuestro país pero aún no publicado, donde < 17% de los pacientes alcanza una PAS < 130 mmHg³¹. En este sentido, la eficacia de la triple combinación utilizada en este estudio puede ser calificada como buena a pesar de no haber incluido diuréticos, fármaco que se considera especialmente indicado como hipotensor en este tipo de pacientes³².

Como resumen la doxazosina ha mostrado una buena eficacia como agente antihipertensivo en pacientes con insuficiencia renal. La incidencia de efectos secundarios fue muy baja y entre ellos no se produjo ningún caso de hiperhidratación incluso estando el uso diuréticos prohibido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG: Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2: 1053-1058, 1991.
2. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA: prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 13 (Supl. 5): 1180-1193, 1989.
3. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334: 13-18, 1996.

4. Samuelsson O, Wilhelmson L, Elmfeldt D, Pennert K, Wedel H, Wikstrand J, Pennert K, Wedel H, Wikstrand J, Berglund G: Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the Primary Preventive Trial in Göteborg, Sweden. *J Hypertens* 3: 167-176, 1985.
5. Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL: Blood pressure and renal function: Therapeutic implications. *J Hypertens* 14: 1259-1263, 1996.
6. Tobbe S, Epstein M: The use of calcium antagonists in the treatment of hypertensive persons with kidney disease. *Current Hypertension Reports* 4: 191-194, 2002.
7. Bitar R, Flores O, Reverte M, López-Novoa JM, Macias JF: beneficial effect of verapamil added to chronic ACE inhibitor treatment on renal function in hypertensive elderly patients. *Int Urol Nephrol* 32 (2): 165-169, 2000.
8. Robles NR, Ocón J, Gómez Campderá F, Manjón M, Pastor L, Herrera J y cols.: Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA study. *Renal Failure* 27: 81-88, 2005.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Am Med Assoc* 283: 1967-1975, 2000.
10. Waller DG, Oliver RM: Doxazosin in renal impairment. *J Hum Hypertens* 4 (Supl. 3): 47-49, 1990.
11. Carlson RV, Bailey RR, Begg EJ, Cowlshaw MG, Sharman JR: Pharmacokinetics and effect on blood pressure of doxazosin in normal subjects and patients with renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 40: 561-566, 1986.
12. Anderton JL, Notghi A: An evaluation of the efficacy and safety of doxazosin in the treatment of hypertension associated with renal insufficiency. *J Hum Hypertens* 4 (Supl. 3): 52-57, 1990.
13. Mori Y, Matsubara H, Nose A, Shibasaki Y, Masaki H, Kosaki A y cols.: Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res* 24: 359-363, 2001.
14. Bartels AC, De Vries PM, Oe LP, Van Bronswyk H, Donker AJ, Reveillaud RJ y cols.: Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency. *Am Heart J* 116 (6 Pt 2): 1772-1777, 1988.
15. Bauer JH, Jones LB, Gaddy P: Effects of prazosin therapy on BP, renal function, and body fluid composition. *Arch Intern Med* 144: 1196-1200, 1984.
16. Deger G: Comparison of the safety and efficacy of once-daily terazosin versus twice-daily prazosin for the treatment of mild to moderate hypertension. *Am J Med* 80: 62-67, 1986.
17. Letcher RL, Chien S, Laragh JH: Changes in blood viscosity accompanying the response to prazosin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1: S8-S20, 1979.
18. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ: Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 95: 2007-2014, 1997.
19. Bryson CL, Psaty BM: A Review of the Adverse Effects of Peripheral Alpha-Antagonists in Hypertension Therapy. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 3: 7-9, 2002.
20. Ruoff G: Effect of withdrawal of terazosin therapy in patients with hypertension. *Am J Med* 80: 35-41, 1986.
21. Lund-Johansen P, Omvik P, Haugland H: Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 21 (Supl. 1): 45S-54S, 1986.
22. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ y cols.: Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 270: 713-724, 1993.
23. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X y cols.: Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 330: 1852-1857, 1994.
24. Krakoff LR: Comments on ALLHAT and doxazosin. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med* 2: 254-256, 2001.
25. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316: 1429-1435, 1987.
26. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F y cols.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 303-310, 1991.
27. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I y cols.: Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 349: 747-752, 1997.
28. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ y cols.: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355: 1582-1588, 2000.
29. Cohn JN, Tognoni G: The effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 345: 1667-1675, 2001.
30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S y cols.: 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* 351: 1755-1762, 1998.
31. Marín R, Fernández-Vega F, Alcázar JM, Aranda P, Díez J, Gorostidi M y cols., en representación de los investigadores del Estudio Coparenal: grado de control de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en consultas externas de nefrología. Estudio Coparenal. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. *Nefrología* 24 (Supl. 10), 2004.
32. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 21: 1011-1053, 2003.