

## **BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS**

**Boletín No. 8 Marzo - Abril 1998**

### **BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO:**

#### **NOVEDADES SOBRE SU (IN)EFECTIVIDAD E (IN)SEGURIDAD**

Los BCCa han sido objeto de controversia. En este número se revisan los nuevos estudios y se recuerdan las recomendaciones básicas para el tratamiento de la hipertensión.

#### **BCCa en la cardiopatía isquémica**

Los resultados de los sucesivos ensayos clínicos han planteado la posibilidad de que los BCCa pudieran aumentar la mortalidad en esta indicación. En diversos metanálisis sobre el efecto de los BCCa en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica se ha demostrado que estos fármacos se asocian a un incremento no significativo de la mortalidad.<sup>1,2</sup> Para la nifedipina este efecto adverso tiene relación con la dosis.<sup>3</sup>

Aunque estos metanálisis han sido criticados sobre todo porque las poblaciones incluidas en cada ensayo clínico eran heterogéneas, lo cierto es que los datos disponibles indican de manera consistente que si la nifedipina tiene algún efecto sobre el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, éste es perjudicial. En estos pacientes verapamilo y diltiacem disminuyen la incidencia de reinfarto pero no la mortalidad.<sup>2</sup>

Un estudio sobre la práctica real de la prevención secundaria del IAM en pacientes de edad avanzada, ha puesto de manifiesto los perjuicios que se causan por no prescribir el fármaco adecuado a cada situación<sup>4</sup>. Sólo se prescribía un bloqueador b -adrenérgico a un 21% de los que habían sufrido un IAM y no presentaban contraindicaciones a estos fármacos. La probabilidad de recibir una prescripción de un BCCa era tres veces mayor. Entre los pacientes que recibían un BCCa la mortalidad fue del doble (1,4 a 2,7 veces mayor) que entre los que recibían un bloqueador b -adrenérgico.

#### **Eficacia de los BCCa**

Desde 1996 se han dado a conocer los resultados de ocho grandes ensayos clínicos en diversas patologías cardiovasculares, cuyos resultados se comentan a continuación.

En el ensayo TIBET (*Total Ischaemic Burden European Trial*),<sup>5</sup> se compararon atenolol, nifedipina y la combinación de ambos en 682 pacientes con angina crónica estable durante una media de dos años. En el grupo tratado con nifedipina se registró una tasa de retiradas por efectos adversos de un 40%, en comparación con 27% para atenolol (p=0,001).

El ensayo STONE (*Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly*)<sup>6</sup> había sido anunciado en un agresivo editorial<sup>7</sup> como una demostración inequívoca del beneficio terapéutico de la nifedipina "de lenta liberación" en la hipertensión. Esta nifedipina fue comparada con placebo. En realidad, el STONE no era ni tan sólo un ensayo clínico, porque no hubo asignación aleatoria, y el propio diseño contravenía el principio de simetría que debe regir un ensayo clínico. Además, era dudosamente ético; el grupo "tratado" (con nifedipina) debía alcanzar una presión arterial diastólica (PAD) <90 mm Hg y una presión arterial sistólica (PAS) de 140-159 mm Hg, y si esto no se conseguía, se debía añadir captopril o un tiacídico. Por el contrario, el grupo "no tratado" (con placebo) sólo recibía captopril o tiacida si la PAD era >110 mm Hg o bien si la PAS era >200 mm Hg.

El objetivo inicial del ensayo MIDAS (*Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study*),<sup>8</sup> era comparar el efecto de la isradipina ( $t_{1/2}=8$  h) (2,5-5 mg) con el de la hidroclorotiacida a dosis bajas (12,5-25 mg) sobre la progresión de la arteriosclerosis, en 883 pacientes hipertensos. Aunque ésta no era la variable principal, tras un período de 3 años se observó una mayor incidencia, no significativa ( $p=0,07$ ), de acontecimientos cardiovasculares graves (IAM, AVC, insuficiencia cardíaca congestiva, angina o muerte súbita) con isradipina (5,6%) que con la tiacida (3,2%), así como una mayor incidencia de acontecimientos no graves (crisis isquémica transitoria, disritmia, necesidad de prótesis valvular aórtica y de cortocircuito femuropoplíteo) en los tratados con isradipina (9% en comparación con 5,2%;  $p=0,02$ ).

El ensayo PRAISE,<sup>9</sup> había sido anunciado en el aludido editorial<sup>7</sup> como la demostración del efecto beneficioso de la amlodipina ( $t_{1/2}=30-50$  h) sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC). De hecho, lo que demostró fue que la amlodipina no confería un pronóstico peor que el placebo. Se incluyeron 1.153 pacientes con ICC, que recibieron amlodipina (5-10 mg al día) o placebo. La variable principal fue la suma de la mortalidad total más hospitalización por enfermedad cardiovascular; no se registraron diferencias significativas en su incidencia. Sin embargo, un análisis de subgrupos indicó que entre los pacientes con ICC por causas diferentes de la cardiopatía isquémica la mortalidad fue de 13% en el grupo de referencia por 10% entre los que recibieron amlodipina ( $p=0,04$ ). Llamaba la atención que, aunque la revista en la que se publicó goza de un gran prestigio, en el resumen del artículo se anunciaba que la amlodipina daba lugar a una reducción de un 9%, estadísticamente no significativa, de la variable principal así como al efecto de subgrupo aludido (que los propios autores juzgaban de difícil interpretación). Lo que no decía el resumen era que la ICC empeoró en un 40% de los tratados con amlodipina por un 32% de los tratados con placebo, y que la incidencia de edema pulmonar fue de 15% y 10% ( $p=0,01$ ), y la de edema periférico de 27% y 18% ( $p<0,05$ ), respectivamente.

En el ensayo HANE,<sup>10</sup> se compararon hidroclorotiacida (12,5 mg), atenolol (25 mg), nitrendipina ( $t_{1/2}=12-24$  h) (10 mg) y enalapril (5 mg), en 868 pacientes con una PAD=95-120 mm Hg, con incrementos de dosis según las necesidades. Se trataba de comparar el efecto hipotensor y la tolerancia de estos cuatro fármacos. A las 8 semanas, y al cabo de un año, la tasa de respuestas más

baja fue la de nitrendipina (44%). Las tasas de retiradas por efectos adversos fueron 4,2% para hidrocortiacida, 5,1% para atenolol, 5,4% para enalapril y 12,8% para nitrendipina ( $p < 0,001$ ).

Otro esperado ensayo, el llamado Syst-Eur,<sup>11</sup> incluyó a 4.695 pacientes de más de 60 años con hipertensión sistólica aislada (160-219 mm Hg), que recibieron nitrendipina (10-40 mg al día, con posible adición de 5-20 mg de enalapril, y después de 12,5-25 mg de hidrocortiacida), o bien placebo. Los inicialmente tratados con placebo recibían placebo de enalapril si no respondían, y más placebo (de hidrocortiacida) si no respondían a los dos placebos iniciales. Se registraron reducciones significativas de la tasa de ictus (42%) y de los acontecimientos cardiovasculares (31%), pero no de cardiopatía isquémica ni de ninguna otra variable. Por otra parte, dado que de un 20 a 25% de los pacientes del grupo de nitrendipina tuvieron que ser tratados también con enalapril (porque la respuesta era insuficiente, como ya se demostró en el ensayo HANE), y hasta un 17% recibió además hidrocortiacida, es difícil atribuir este efecto exclusivamente a la nitrendipina. El ensayo Syst-Eur se inició en 1989 y se incluyeron nuevos pacientes hasta 1997. Dado que seis años antes ya se había demostrado el beneficio de tratar la hipertensión sistólica aislada, y dado que el Syst-Eur incluyó a un grupo tratado con placebo, cabe preguntarse sobre los valores éticos de este estudio.

En el ensayo FACET (*Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial*), presentado en noviembre pasado en un congreso y publicado por ahora sólo en forma de resumen,<sup>12</sup> se compararon fosinopril y amlodipina en pacientes hipertensos con diabetes de tipo II, con un seguimiento de 3,5 años. La variable principal era la evolución del colesterol, pero también se registraban los acontecimientos cardiovasculares como variable secundaria, compuesta de la suma de ictus, IAM o ingreso por angina. Se registraron 14 acontecimientos entre los 189 pacientes tratados con el IECA, por 27 entre los 191 tratados con el BCCa ( $p = 0,03$ ).

En el ensayo ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*)<sup>13</sup> se investigaba si la reducción de la presión arterial en pacientes diabéticos modifica la incidencia y la progresión de complicaciones de la diabetes. Se incluyeron dos grupos de pacientes, unos hipertensos ( $PAD > 90$  mm Hg) y otros no, asignados por separado y a doble ciego a dos modalidades de tratamiento: nisoldipina ( $t_{1/2} = 7-12$  h), (10-60 mg al día), o bien enalapril (5-40 mg al día), más tratamiento escalonado con metoprolol e hidrocortiacida según necesidades. Antes de la finalización prevista se tuvo que suspender el ensayo porque se registró una incidencia de IAM siete veces mayor en el grupo tratado con nisoldipina.

Se puede concluir pues que hasta ahora no se ha demostrado todavía la eficacia de los BCCa para mejorar el pronóstico en pacientes con diversas patologías cardiovasculares. Además, los ensayos recientes sugieren que las dihidropiridinas, incluidas las de semivida biológica larga, no confieren una protección significativa, en comparación con otros grupos farmacológicos.

## **BCCa e incremento de la mortalidad**

En un estudio de cohortes publicado en 1995,<sup>14</sup> se apreció un incremento de la mortalidad, del orden de 1,7 veces, en los pacientes tratados con nifedipina, en comparación con los tratados con bloqueadores b -adrenérgicos. No se apreció incremento de la mortalidad entre los tratados con verapamilo, diltiacem o IECA. Las dosis más altas de nifedipina se asociaban a una mayor mortalidad.

En otro estudio de cohortes de 3,2 años se registró una mortalidad de 8,5% entre los tratados con BCCa, por 7,2% entre los no tratados; esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente por falta de poder estadístico.<sup>15</sup> En otro estudio de casos y controles se observó que, en comparación con los pacientes tratados sólo con bloqueadores b -adrenérgicos, los tratados con BCCa de acción prolongada no presentaron un mayor riesgo de complicaciones, pero los tratados con BCCa de acción corta presentaron una morbimortalidad cardiovascular 3,9 veces mayor (1,2-13,1). El análisis tuvo que limitarse a tratamientos de no más de 6 meses de duración, de modo que no se puede concluir que los BCCa de acción prolongada no se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular si se toman durante largo tiempo.<sup>16</sup>

## **BCCa e incremento del riesgo de cardiopatía isquémica**

Un excelente estudio de casos y controles mostró que en pacientes hipertensos tratados con BCCa el riesgo de IAM es 1,6 veces (1,1 a 2,3) mayor que entre los tratados con bloqueadores b -adrenérgicos o con diuréticos. Este riesgo aumentaba con la dosis.<sup>17</sup> Un segundo estudio, realizado en el Reino Unido, no identificó tal asociación, pero se pudo haber introducido un sesgo en la selección de los controles.<sup>18</sup>

## **BCCa y riesgo de hemorragia gastrointestinal (HGI)**

Un estudio de cohortes sobre esta cuestión ha indicado que los BCCa -en este caso excepto la nifedipina- se asocian a un incremento del riesgo de HGI de 1,9 veces (de 1,2 a 2,8).<sup>19</sup> Para verapamilo el riesgo es de 2,4 (1,3-4,4), para diltiacem de 2,2 (1,2-3,8). Otro estudio de cohortes en pacientes de edad avanzada con fractura de cuello de fémur puso de manifiesto que las necesidades transfusionales perioperatorias son 6 veces mayores entre los usuarios de BCCa.<sup>20</sup> Anteriormente, en un ensayo clínico en el que se comparaba nimodipina con placebo en cirugía cardíaca, ya se había registrado una mayor incidencia de hemorragias graves,<sup>21</sup> así como una mayor mortalidad,<sup>22</sup> entre los tratados con nimodipina. Estos no han sido los únicos problemas de seguridad de la nimodipina identificados en ensayos clínicos, en términos de incremento de la mortalidad.<sup>23</sup> Se ha sugerido que los BCCa ejercen un efecto antiagregante plaquetario y antiespasmódico, que explica el incremento del riesgo de hemorragia.

## **BCCa y riesgo de cáncer**

Se han publicado hasta ahora cinco estudios sobre esta cuestión.<sup>24-28</sup> En el primero, de cohortes en pacientes mayores de 70 años, se observó que, en comparación con los usuarios de bloqueadores b -adrenérgicos, los de BCCa presentaban un riesgo de cáncer 2 veces (1,2 a 3,5) mayor.<sup>24</sup> El riesgo fue estadísticamente significativo para verapamilo (2,5 veces) y nifedipina (2,3 veces), pero no para diltiacem. El segundo, también de cohortes, en mayores de 70 años, con un mayor número de pacientes (5.052) y en parte con la misma población y en el mismo período que el anterior, reveló un incremento del riesgo de cáncer asociado al uso de cualquier BCCa de 1,7 veces (1,3 a 2,3), significativo para verapamilo (2,5 veces) y nifedipina (1,7 veces), pero no para diltiacem.<sup>25</sup> El ajuste según los pacientes fueran no fumadores, exfumadores o fumadores no modificó los resultados.<sup>29</sup>

En el tercer estudio, realizado en usuarios de BCCa, IECA y bloqueadores b -adrenérgicos en Gran Bretaña, se halló un riesgo relativo combinado para los BCCa de 1,27, en el límite de la significación estadística (de 0,98 a 1,63).<sup>25</sup> El incremento del riesgo fue estadísticamente significativo para verapamilo y diltiacem, pero no para nifedipina. Dado que no se observó relación entre la magnitud del riesgo y la duración del uso, los autores concluyeron que no creían que la asociación fuera causal y que sería preferible juzgarlo como no concluyente, aunque la tendencia de los resultados coincidía con la de los estudios previos.

En el cuarto estudio se examinó el riesgo de cáncer de mama en una cohorte de 3198 mujeres mayores de 65 años.<sup>27</sup> Entre las usuarias de BCCa la incidencia fue 2,6 veces superior que entre las no usuarias. El riesgo aumentaba a 4,4 veces entre las que habían iniciado el tratamiento con dosis altas, 4,5 entre las que también recibían suplementos de estrógenos y 8,5 entre las tratadas con estrógenos y BCCa convencionales, de liberación inmediata.

El quinto fue un estudio de casos y controles con más de 9.500 pacientes y casi 6.500 controles.<sup>28</sup> Los pacientes eran menores de 70 años. No se apreció incremento del riesgo asociado a ningún grupo de antihipertensivos ni a ningún tipo de cáncer en particular, excepto el renal, para el que ya se conoce que existe un riesgo elevado entre los pacientes hipertensos. Esta disparidad en comparación con los demás estudios podría ser debida a que las poblaciones son diferentes (por ejemplo, más jóvenes), a los criterios de selección de los controles, o a otro tipo de sesgo en uno u otro estudio, o en todos ellos.

Si es real, este nuevo efecto indeseado de los BCCa ha sido atribuido a una inhibición de la apoptosis, una forma de "suicidio celular" o "muerte celular programada" que da lugar a pérdida celular no necrótica. La apoptosis puede ser inducida por numerosos factores, entre ellos un incremento de la concentración citosólica de calcio. El bloqueo de la entrada de calcio puede inhibir la apoptosis, pues inhibe un mecanismo natural de defensa del

organismo contra el crecimiento de células cancerosas y actúa como un promotor de tumores.

### **BCCa y depresión y suicidio**

Un estudio ecológico en 152 municipios de Suecia halló una fuerte correlación entre la tasa de mortalidad por suicidio y la prevalencia de uso de los BCCa, correlación más evidente que la existente con la prevalencia de uso de otros siete tipos de medicación cardiovascular.<sup>30</sup> En un estudio ulterior de cohortes sobre 20.000 habitantes de uno de los municipios, se observó que los usuarios de BCCa presentaban una tasa de suicidio 5 veces más alta que la asociada a otras medicaciones de acción cardiovascular.

Estos resultados son compatibles con informes previos de depresión asociada a diltiacem,<sup>31</sup> nifedipina<sup>32</sup> y verapamil<sup>33</sup> así como con los de dos estudios anteriores,<sup>34,35</sup> en los que se había observado que la incidencia de depresión mayor era entre 1,4 y 2,2 veces mayor entre los nuevos usuarios de BCCa que entre los de otros antihipertensivos,<sup>34</sup> y que el uso de antidepresivos se asociaba con la exposición anterior a IECA y a BCCa.<sup>35</sup> Dado que en los últimos años se ha sugerido que los bloqueadores b -adrenérgicos podrían inducir depresión, es posible que los pacientes depresivos tiendan a recibir medicaciones alternativas, por lo que en estos estudios no se puede descartar un posible sesgo por indicación. El riesgo de depresión (y de parkinsonismo) en relación con los BCCa ya se puso de manifiesto hace unos años con cinaricina y flunaricina, dos BCCa usados para indicaciones no cardiovasculares.<sup>36,37</sup>

### **Identificación de subgrupos de riesgo: diabéticos**

En los ensayos FACET<sup>12</sup> y ABCD,<sup>13</sup> que sólo incluyeron pacientes diabéticos, se registró una mayor incidencia de IAM y de otras complicaciones cardiovasculares en el grupo tratado con una dihidropiridina de vida media larga, en comparación con un IECA.

Recientemente un reanálisis del ensayo MIDAS<sup>8</sup> ha mostrado que el incremento del riesgo cardiovascular asociado a isradipina (comparada con hidroclorotiacida) está en gran parte limitado a los pacientes con afectación del metabolismo glucídico.<sup>38</sup>

Por otra parte, un reanálisis de los estudios de cohortes citados anteriormente, en los que se registró un incremento de la mortalidad,<sup>14</sup> de cáncer,<sup>24,25</sup> de hemorragia gastrointestinal<sup>19</sup> y de hemorragia quirúrgica<sup>20</sup> entre hipertensos de edad avanzada tratados con BCCa, ha puesto de manifiesto que el incremento de la mortalidad y del riesgo de cáncer se limitan a los pacientes diabéticos, de modo que los hipertensos diabéticos tratados con BCCa tienen 3,3 veces (1,4 a 7,6) mayor probabilidad de morir y los tratados con cualquier BCCa tienen un riesgo 3-4 veces mayor de desarrollar un cáncer en 5 años, en comparación con los tratados con bloqueadores b -adrenérgicos, sin que se registren diferencias entre los no diabéticos.<sup>39</sup> El riesgo de hemorragia también es mayor en los diabéticos, pero los datos disponibles no permiten afirmar que se limiten a estos pacientes.<sup>39</sup> Análogamente, un segundo análisis de otro estudio de

cohortes citado anteriormente<sup>16</sup> ha revelado que el aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con BCCa se concentra en los diabéticos, de modo que si éstos reciben un BCCa, tienen un riesgo casi 7 veces mayor (de 1,5 a 32 veces) que si recibieran otros antihipertensivos.<sup>40</sup>

En otro estudio sueco de cohortes en pacientes diabéticos hipertensos citado en un reciente editorial,<sup>41</sup> se ha registrado una mortalidad 2,3 veces más alta (1,05 a 4,9) entre los tratados con BCCa en comparación con los tratados con bloqueadores b -adrenérgicos.

Estos hallazgos son inesperados: los BCCa se recomendaban para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos, como alternativa a los diuréticos tiazídicos -debido al riesgo de hiperglucemia- y a los bloqueadores b -adrenérgicos -debido al riesgo de supresión de los síntomas de hipoglucemia-. No hay explicaciones claras de este efecto. En los diabéticos se han descrito cambios en la composición de las membranas celulares, que podrían favorecer la fijación de fármacos lipofílicos como los BCCa, de manera que su efecto farmacológico resultaría exagerado.<sup>39</sup>

En contraste con estos datos, un análisis de subgrupos del ensayo SHEP sobre tratamiento de la hipertensión sistólica aislada en pacientes de edad avanzada,<sup>42</sup> ha mostrado que la reducción absoluta del riesgo que se obtiene con clortalidona a dosis bajas es del doble en diabéticos, comparados con no diabéticos.<sup>43</sup> Estos resultados favorables deben contribuir a convencernos de que los diuréticos tiazídicos y la clortalidona a dosis bajas no están generalmente contraindicados en los diabéticos, pues el riesgo de hiperglucemia asociado a estos fármacos se había registrado con dosis mucho más altas que las actualmente recomendadas.

### **Conflictos de intereses**

Un trabajo reciente<sup>44</sup> da luz sobre la aparente disparidad entre información científica y mercado farmacéutico. Se analizaron los artículos en inglés publicados en 1995 y 1996 sobre la controversia referente a los BCCa, y se preguntó a los autores sobre sus relaciones financieras con fabricantes de BCCa o de otros productos "competidores". Un 96% de los que apoyan los BCCa, un 60% de los "neutrales" y un 37% de los críticos habían recibido ayudas de los fabricantes de BCCa ( $p < 0,001$ ). La mayoría de autores (63%) tenían relaciones financieras con un fabricante de BCCa o de un producto competidor.

### **Conclusiones**

Hay muchos fármacos con efecto antihipertensivo, pero hasta ahora sólo los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores b -adrenérgicos han mostrado un efecto preventivo de la cardiopatía isquémica, el ictus y la mortalidad en ensayos clínicos. Para los pacientes con hipertensión y angina, los fármacos de primera elección son los bloqueadores b -adrenérgicos; si los síntomas persisten se puede considerar la adición de nitratos.

Los numerosos estudios publicados en los últimos tres años sobre la eficacia y la seguridad de los BCCa sugieren que estos deben estar contraindicados en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica y en diabéticos.

Las serias dudas sobre la efectividad y la seguridad de los BCCa no justifican su uso en la mayoría de las patologías cardiovasculares. Cuesta identificar situaciones en las que esté indicada una dihidropiridina, ya sea de semivida biológica larga o corta. El éxito comercial de los BCCa es una moda injustificada, no basada en pruebas, que recuerda situaciones más o menos superadas en nuestro país, como el amplio uso del cloranfenicol en los años sesenta, el de corticoides en los setenta o el de los denominados "vasodilatadores cerebrales" en los ochenta. Los pacientes tratados con BCCa podrían beneficiarse de la aplicación de medidas alternativas, farmacológicas (tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con IECA, profilaxis "secundaria" con ácido acetilsalicílico, tratamiento inicial de la hipertensión con diuréticos y/o bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, y muchas otras) o no farmacológicas (por ejemplo, dejar el tabaco, reducir la ingesta de sal, o caminar como mínimo 3 horas por semana).

## Bibliografía

1. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. *BMJ* 1989;299:1187-92.
2. Yusuf S, Held P, Furberg C. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-7.
3. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. *Circulation* 1995;92:1326-31.
4. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. *JAMA* 1997;277:115-21.
5. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. *Eur Heart J* 1996;17:104-12.
6. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, 11 centros colaboradores de la región de Shanghai, Kong D, Pagé V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. *J Hypertension* 1996;14:1237-45.
7. Roca-Cusachs A, Rodicio JL. *Med Clín (Barc)* 1996;107:533-4.
8. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond G. *JAMA* 1996;276:785-91.
9. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, for The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
10. Philipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S, on behalf of the HANE Trial Research Group. *BMJ* 1997;315:154-9.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
12. Tatti P, Pahor M, Byington RP, DiMauro P, Guarisco R, Strollo F. *Circulation* 1997;96(suppl I):I-764.
13. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.

14. Pahor M, Guralnik JM, Corti Mch, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1191-7.
15. Brau S, Boyko V, Behar S, Reicher-Reiss H, Shotan A, Schlesinger Z, Rosenfeld T, Palant A, Friedensohn A, Laniado S, Goldbourt U, on Behalf of the Bezafibrate Infarction Prevention Study Participants. *JACC* 1996;28:7-11.
16. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. *Lancet* 1997;349:594-8.
17. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siskovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. *JAMA* 1995;274:620-5.
18. Jick H, Derby LE, Gurewich V, Vasilakis C. *Pharmacotherapy* 1996;16:321-6.
19. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik RJ. *Lancet* 1996;347:1061-5.
20. Zuccalà G, Pahor M, Landi F, Gasparini G, Pagano F, Carbonin PU, Cocchi A. *BMJ* 1997;314:643-4.
21. Legault C, Furberg C, Wagenknecht LE, Rogers AT, Stump DA, Cocker L, Troost BT, Hammon JW. *Stroke* 1996;27:593-8.
22. Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT. *BMJ* 1995;310:776-7.
23. Kaste M, Fogelholm R, Eirilä T, Palomäki H, Murros K, Rissanen A, Sarna S. *Stroke* 1994;25:1348-53.
24. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti M-C, Carbonin P, Havlik RJ. *Am J Hypertens* 1996;9:695-9.
25. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, Corti M-C, Salive ME, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. *Lancet* 1996;348:493-7.
26. Jick H, Jick S, Derby LE, Vasilakis C, Myers MW, Meier CR. *Lancet* 1997;349:525-8.
27. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. *Cancer* 1997;80:1438-47.
28. Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Stolley PD, Zauber AG, Warshauer ME, Shapiro S. *JAMA* 1998;279:1000-4.
29. Pahor M, Ferrucci L, Corti M-C, Salive ME, Cerhan JR. *Lancet* 1996;348:1167.
30. Lindberg G, Bingefors K, Ranstam J, Rastam L, Melander A. *BMJ* 1998;316:741-5.
31. Biriell C, McEwen J, Sanz E. *BMJ* 1989;299:796.
32. Hullett FJ, Potkin SG, Levy AB, Ciasca R. *Am J Psychiatry* 1988;145:1277-9.
33. Dassylva B. *Can J Psychiatry* 1993;38:299-300.
34. Gertsman BB, Jolson HM, Bauer M, Cho P, Livingston JM, Platt R. *J Clin Epidemiol* 1996;49:809-15.
35. Hallas J. *Epidemiology* 1996;7:478-84.
36. Chouza C, Scaramelli A, Caamaño JL, De Medina O, Aljanati R, Romero S. *Lancet* 1986;i:1303-4.
37. Capellà D, Laporte JR, Castel JM, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. *BMJ* 1988;297:722-3.
38. Byington RP, Craven T, Furberg CD, Pahor M. *Lancet* 1997;350:1075-6.
39. Pahor M, Kritchevsky SB, Zuccala G, Guralnik JM. *Diabetes Care* 1998;21:193-4.
40. Alderman M, Madhavan S, Cohen H. *Lancet* 1998;351:216-7.
41. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. *Lancet* 1998;351:689-90.

42.SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.

43.Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J, for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.

44.Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. *N Engl J Med* 1998;338:101-6.

**Coordinador** : Dr. Eduardo Vergara Fabián

**Comité de redacción:** Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelle, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Pérez Peña Julián Especialista en Administración de Salud.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.

**Colaboradora** : Lic. Iliana Martínez Heredia.

**Auspicia** : Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)

Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (MINSAP)

*El Comité de redacción acepta colaboraciones y agradecerá cualquier sugerencia para futuras publicaciones, pudiendo enviar:*

**Correspondencia a:** Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)

Calle 44 No. 502 esq. 5ta. Ave. Playa. CP 10300

Ciudad de la Habana. Cuba.

**Correo electrónico a:** cenafa@ infomed.sld.cu