

Eficacia y seguridad de la doxazosina, de liberación modificada, en pacientes de hemodiálisis

Dr. Julen Ocharan Corcuera
Servicio de Nefrología. Clínica Euskalduna. Bilbao

RESUMEN

Introducción. Valorar la doxazosina, de liberación modificada, en pacientes en hemodiálisis.

Material. Hemos estudiado la hipertensión arterial (HTA) en una población de 77 pacientes (p) en tratamiento en hemodiálisis con unas características de edad, media (med) 61 años (a) rango (84^a-25^a), varones 66%. La etiología ha sido: glomerular 19%, tubolointersticial 18%, congénitas 18%, vascular 19% y diabetes 26%.

Resultados. Hemos completado un seguimiento terapéutico con 16 p en HD durante 24 semanas (se) con doxazosina, de liberación modificada, a dosis única diaria de 4 mg.

	PAS	PAD	FC
Basal	174	103	73
1 se	158*	91*	68
4 se	151*	73*	69
8 se	149**	73**	67
12 se	147**	71**	65
16 se	145**	70**	72
20 se	139**	69**	81
24 se	143**	73**	79

*=p<0.05

**=p<0.01

Conclusión. La HTA tiene una gran importancia en la HD, su control es aceptable con los nuevos antihipertensivos, consiguiendo con doxazosina, de liberación modificada, un excelente control terapéutico, eficiencia y una buena tolerancia farmacológica en pacientes con HTA en hemodiálisis.

INTRODUCCION

La doxazosina es un bloqueador selectivo de los receptores alfa 1, cuyo efecto vasodilatador periférico es mediado por el bloqueo postsináptico selectivo de los receptores alfa 1 de la musculatura lisa vascular, antagonizando el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina. El uso de alfabloqueantes como tratamiento de primera elección para la hipertensión por diversas sociedades científicas. La recientemente formulación de liberación modificada es una nueva formulación del principio activo doxazosina de liberación modificada, el agua penetra en el comprimido por gradiente osmótico expandiendo una capa hinchable que se encuentra en el interior del comprimido. A través de una pequeña apertura de la cubierta del comprimido se libera la doxazosina. Comparada con la formulación estándar, el nivel plasmático mínimo se mantiene; sin embargo la nueva formulación retrasa la liberación de la doxazosina, por lo que se disminuye la velocidad de absorción reduciéndose así el nivel plasmático máximo. El lento incremento en los niveles plasmáticos, permite al organismo tener más tiempo para poner en marcha mecanismos compensatorios, por lo que se reducen los riesgos del "efecto de la primera dosis".

Los pacientes que empiezan el tratamiento con la doxazosina de liberación modificada pueden usarla desde el principio la dosis terapéutica de 4 mg., la dosis diaria de mantenimiento habitual, por ello, el uso de la formulación de liberación modificada simplifica la terapia con doxazosina.

El objetivo del trabajo ha sido valorar la doxazosina, de liberación modificada, en pacientes en hemodiálisis, tanto en eficacia como su seguridad en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos estudiado la hipertensión arterial en una población de pacientes en tratamiento en hemodiálisis en nuestro Centro Hospitalario. Hemos estudiado en cada individuo los parámetros siguientes: edad del individuo, sexo del

individuo. la etiología de base para entrar en el programa de hemodialisis. y agrupada en cinco etiologías: enfermedad glomerular. tubulointerstitial, enfermedades congénitas. enfermedad vascular y diabetes.

De la totalidad del programa. se han diferenciado dos Grupos desde el punto de vista de presión arterial: Grupo I. es decir. los individuos de hemodiálisis que no han precisado tratamiento antihipertensivo y Grupo II. es decir. a los individuos de hemodiálisis que han precisado tratamiento antihipertensivo. Hemos estudiado la frecuencia de antihipertensivos en el grupo II. Hemos completado un seguimiento terapéutico con pacientes en hemodiálisis durante 24 semanas (4 meses) con doxazosina. de liberación modificada. de 4 mg. a dosis única diaria.

RESULTADOS

Hemos estudiado la hipertensión arterial en una población de 77 pacientes en tratamiento en hemodiálisis en nuestro Centro Hospitalario. Hemos estudiado dicha población de diálisis con unas características de edad, media (med) 61 años (al rango (84ª-25ª), la relación de sexo ha sido de 66% de varones. La etiología de base para entrar en el programa de hemodiálisis. agrupada en cinco etiologías ha sido : enfermedad glomerular 19%. tubulointerstitial 18%. enfermedades congénitas 18%. enfermedad vascular 18% y diabetes 26%.

De la totalidad del programa. el Grupo I. es decir. la normotensión ha sido considerada por cifras de presión arterial sistólica no superior a 140 mmHg y diastólica no superior a 90 mmHg y no tratamiento de medicación antihipertensiva de un 42% comparamos con el Grupo II con tratamiento antihipertensivo de un 58%. de los cuales se han tratado con antihipertensivo (amil-ITA; 17 p.. con dos amil-ITA 12 p.. con tres anti-ITA 91'. y con 4 anti-ITA 21'.

La segunda fase del trabajo se ha completado con un seguimiento terapéutico con pacientes en hemodiálisis durante 24 semanas (4 meses) con doxazosina. de liberación modificada. de 4 mg.. a dosis única diaria.

Hemos comparado los datos basales de presión arterial sistólica (PAS) media (med) de 174 mmHg con datos a la primera semana (1 se) de 158 mmHg que son estadísticamente significativo ($p < 0.05$) y si lo seguimos comparando aumenta la significación ($p < 0.01$) en la cuarta semana. en la octava semana y de forma consecutiva hasta acabar el estudio en la 24 semana (24 se). Y asimismo. hemos comparado los datos basales de presión arterial diastólica (PAD) media (med) de 103 mmHg con datos a la primera semana (1 se) de 91 mmHg que son estadísticamente significativo ($p < 0.05$) y si lo seguimos comparando aumenta la significación ($p < 0.01$) en la cuarta semana y se mantiene hasta acabar el estudio en la 24 semana (24 se). Ver tabla I

DISCUSIÓN

Los alfabloqueantes más utilizados bloquean selectivamente sólo los receptores adrenérgicos alfa 1. aunque toda-

vía se utilizan en ciertas circunstancias los alfabloqueantes no selectivos (1).

Los fármacos que bloquean los receptores alfa 1 adrenergicos causan vasodilatación provocando relajación del músculo vascular liso. Estos fármacos. sin embargo. reducen solamente el componente de resistencia vascular causado por la activación simpática. Las resistencias vasculares aumentadas resultantes de cambios estructurales de las arteriolas o de la activación de otras vías vasoconstrictoras no se modifican (1-2)

La vasodilatación mediada por los bloqueantes alfa 1 adrenergicos se asocia con poca estimulación refleja del gasto cardiaco. la frecuencia cardiaca y la liberación de renina. porque la liberación de catecolaminas puede ser modulada por los receptores alfa 1 adrenergicos. que no cuando bloqueados por estos fármacos alfa 1 selectivos.

El perfil terapéutico de los bloqueantes alfa 1 adrenergicos se caracteriza por contrarrestar el incremento de la actividad nerviosa simpática. reducir las resistencias periféricas totales. bloquean selectivamente a los receptores alfa 1. aún en dosis altas. aumentan la sensibilidad a la insulina. ejercen posibles efectos beneficiosos sobre los lípidos séricos. mejoran la actividad del sistema fibrinolítico. provocan regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. los efectos agudos predicen la reducción de la presión arterial a largo plazo. útiles en la obesidad y en la hipertensión renovascular. reducción sostenida de la presión arterial. no deterioran la tolerancia al ejercicio. agentes de elección en el feocromocitoma. útiles en pacientes con asma. enfermedad vascular periférica o diabetes. no causan impotencia. no alteran la función renal y no hay muertes por sobredosis accidental (2).

Los efectos secundarios de los bloqueantes alfa 1 adrenergicos son la hipotensión con la primera dosis y síncope. la angina. la incontinencia. el priapismo. la fatiga. cefalea. palpitaciones. náuseas. Asimismo. congestión nasal. vómitos. diarrea y erupción cutánea (3).

Los alfabloqueantes se absorben bien y el alimento tiene poco efecto sobre la biodisponibilidad. Tiene un alto grado de unión con las proteínas plasmáticas. Su vía metabólica es hepática. La excreción se lleva a cabo sobre todo por la bilis y heces. aunque algunos alfabloqueantes también son depurados en cierto grado a través de la orina en forma de metabolitos o del medicamento precursor (2-3).

No se han observado interacciones medicamentosas adversas cuando se administran con glucósidos cardíacos. hipoglucémicos. tranquilizantes y sedantes. antiarrítmicos. antiinflamatorios. analgésicos o antipiréticos. La adición de diuréticos o de otros fármacos antihipertensivos ocasiona un efecto hipotensor aditivo y puede favorecer la hipotensión de la primera dosis. como se comentó previamente (3-4).

La doxazosina es un bloqueador selectivo de los receptores alfa 1. cuyo efecto vasodilatador periférico es

mediado por el bloqueo postsináptico selectivo de los receptores alfa 1 de la musculatura lisa vascular, antagonizando el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina. El uso de alfabloqueantes como tratamiento de primera elección para la hipertensión por diversas sociedades científicas. La recientemente formulación de liberación modificada es una nueva formulación del principio activo doxazosina de liberación modificada, el agua penetra en el comprimido por gradiente osmótico expandiendo una capa hinchable que se encuentra en el interior del comprimido. A través de una pequeña apertura de la cubierta del comprimido se libera la doxazosina (5-9). Comparada con la formulación estándar el nivel plasmático mínimo se mantiene; sin embargo la nueva formulación retrasa la liberación de doxazosina, por lo que se disminuye la velocidad de absorción, reduciéndose así el nivel plasmático máximo. El lento incremento de los niveles plasmáticos, permite al organismo tener mas tiempo para poner en marcha mecanismos compensatorios, por lo que se reducen los riesgos del "efecto de la primera dosis" (7-13).

Los pacientes que empiezan el tratamiento con doxazosina, de liberación modificada, pueden tomarlo desde el principio, la dosis terapéutica de 4 mg, la dosis diaria de mantenimiento habitual, por ello, el uso de la formulación de liberación modificada simplifica la terapia con doxazosina. Se ha utilizado diversos antihipertensivos en insuficiencia renal crónica severa, hemodiálisis y trasplante renal (11-16). Y fenómeno a destacar, es la progresión de la función renal en la nefropatía diabética (17), así como la insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes de hemodiálisis (18).

Dentro de nuestra población de hemodiálisis, destacamos la media alta edad y el predominio de la diabetes en hemodiálisis, dichos datos se correlacionan en los registros nacionales y europeos (14,19).

La aparición de efectos secundarios con inhibidores de la enzima conservadora de la angiotensina con membranas de alto flujo (20-23) nos ha estimulado en valorar otros medicamentos antihipertensivos y en concreto, con la doxazosina, de liberación modificada, de 4 mg al día.

La eficacia de la doxazosina en hemodiálisis ha sido evidente como se observa en la tabla y hemos de destacar la no existencia de literatura médica.

La seguridad ha sido excelente, lo cual confirma también y se destaca en otras poblaciones de riesgo (7).

En resumen, la hipertensión arterial tiene una gran importancia en la hemodiálisis, su control es aceptable con los nuevos antihipertensivos, consiguiendo con doxazosina, de liberación modificada, un excelente control terapéutico, eficiencia y una buena tolerancia farmacológica en pacientes con hipertensión arterial en hemodiálisis.

	PAS	PAD	FC
Basal	174	103	73
1 se	158*	91*	68
4 se	151*	73**	69
8 se	149**	73**	67
12 se	143**	74**	69
16 se	145**	70**	72
20 se	139**	69**	81
24 se	143**	73**	79

*=p<0.05

**=p<0.01

Resultados comparativos de las cifras medias de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) de situación basal y durante el tiempo de tratamiento con Doxazosina, de liberación modificada, a dosis de 4 mg diaria, hasta cumplir 24 semanas (se)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GRABA!vl Rvl. Selective alpha-Ladrenergic untagonists: the rapcutically relevan! nntihypertensive ugenrs. *Am J Cardiol.* 1984; 53: 16^a-20^a.
- 2.- GRAHAM RM. Selectivo alpha-Ladrenergic blockudcc lipids und coromu'y Herat disease risk: consideracions in the trenunent 0l' mild hipertensi3n. *Am J Med.* 1989; 87: 535-565.
- 3.- KOUHRY AF. KAPLAN NIV!. Alphahlocker therapy of hipertensi3n: an unfulfilled promisc. *JAtvIA.* 1991; 266: 394-398.
- 4.- THE TREATMENT OF MILD HYPERTENSION RESERCH GROUP. The treatment 0l' mild hipertensi3n study: a rundotuidcd. placebo-controlled trial 0l' a nutricional-hvuicnic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 1413-1423.
- 5.- OS I. STROKKE HP. Effects of doxnzosin in the unstrimestinal therapeutic system formulntion versus doxuzosin standard and placebo in mild to moderute hipertensi3n. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 48: 678-687.
- 6.- CHUNG MU, VASHI V, PUENTE J, SWEENEY, MEREDITH P. clinical phnrmacokinetics 0l' doxazosin in a controlled relcnsc gastrointestinal therapcutic system (G11'S) fomtulation. *J clin Pharmacol* 1999; 48: 678-687.
- 7.- SAURBREY-WULLKOPF N, LEVERKUS F. Uso de doxnzosina de liberaci3n modificada por m3dicos en consultas ehnicus. *Der Kussnuarzt* 1999; 21: 34-39.
- 8.- GOTZEN R. Ventajas de la nueva formulaci3n de doxazoxina. de liberaci3n modificada. en la hipertensi3n; comparaci3n con doxazosinu exuindar en la tolerancia onosuiticu. *Perfusi3n* 1998; 11: 485-492.
- 9.- CASES A. Doxazosin in a gastrointestinal thrcupcutic svstern formulation. *Drugs 0l' today* 2000; 10: 679-688.
- 10.- ANDERSAN M. DAHLSTRAND CH, HOYE K. Double-blind triul 0l' the efflcucy und tolcrcnhility 0l' doxazosin in the gastrointestinal thrcupcutic system. doxuzosin standard und placebo in putients with beuign prostruric hyperplaxia. *Eur Urol* 2000; 38: 400-409.
- 11.- SIXTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DIRECTION, EVALUATION AND TRATMENT 0l' HIGH BLOOD PRESSURE. 1997.
- 12.- MANCIA G, SEGA R. MILESI e. CESANA G. ZANCHETTI A. Blood-prcssure: control in the hypertensive population. *Lnnct* 1997; 349; 454-457.
- 13.- CHAPPELL Me. DIZ DI. YUNIS e. FERRARIO CM. Diferencial uctions 0l' nngiotensin- (1-7) in the kidnev. *Kidnev Int* 1998; 54; S3-S6.
- 14.- VALDERRABANO F. GOME-CAMPDERA F. JONES EHP. Hipertensi3n as cause 0l' end-stage renal dlscase: Lessons from internrcional registriex. *Kidnev Int* 1998; 54: S60-566.
- 15.- l'vIARTINEZ-ivIALDONADO III. Hipertensi3n in end-stuyc renal disease. *Kidnev Int* 1998; 54: 567-572.
- 16.- MARTINEZ-CASTELAO A. HUESO M. SANZ V, REJAS J. ALSINA J. Trcatment 0l' hipertensi3n alter renal transplnntation: Long-term efflcucy 0l' vcrupamil. cnalapril. and doxazosin. *Kidnev Int* 1998; 54: 5130-5134.
- 17.- LUÑO J, GARCIA DE VINUESA S. GOMEZ-CAMPDERA F. LORENZO I. VALDERRABANO F. Effects of antihypertensive 0n progresi3n 0l' dinbetic nephropathy. *Kidnev Int* 1998; 54: S112-S119
- 18.- I-IARNETT JO. FOLEY RN. KENT GM. BARRE PE, MURRAY O, PARFREY P5: Congcstlve Herat fuikurc in diililisis patientx: Prevalcncc. incidcncc. prognosis and risk factors. *Kidnev hu* 1995; 47: 884-890.
- 19.- SALEIvl MIVl: Hipertensi3n in the hemodialixis population: A survey 0l' 649 pnticuts. *Atn J Kidnev Dis* 1995; 26:461-468.
- 20.- VERRESEN L. WAERM. VANRENTERGHEM y, tIIIICHIELSEN P: Angiotcsin-convcrting-enzymc inhibitors nnd nnnphylctoid reactions to high flux mcembrnc di3lisis. *Lancet* 1990; 336: 1360-1362.
- 21.- JADOUL M: Angiotcsin-convcrting-enzymc inhibitors and anaphylctoid reactions to high flux mcembranc diilysis. *Lancej* 1991; 337: 112-113.
- 22.- PARNES EL. SHAPIRO VB: unaphylctoid rreuctions in hemodirilixis putients treated with the AN69 dialvzcr; *Kidnev Int* 1991; 40: 1148-1152.
- 23.- SIMON P, POTIER J. THEBAUD HE: Risk 0l' factors 101' neutc hyperscnxitivity reactlens in hemodialysis. *Nephrologic* 1996; 17: 163-170.