

Doxazosina, de liberación modificada, en pacientes de hemodiálisis

J. OCHARÁN-CORCUERA, I. IRIBAR, R. SARACHO, I. MARTÍNEZ,
J. MONTENEGRO

Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Bizkaia

DOXAZOSIN, SYSTEM FORMULATION MODIFIED, IN HEMODIALYSIS PATIENTS

RESUMEN

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

Método: 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 (84a-25a), varones 66 %. La etiología ha sido glomerular era 19%, tubulointersticial 18%, congénitas 18%, vascular 19% y diabetes 26%.

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

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, una eficiencia y una buena tolerancia farmacológica en pacientes con HTA en hemodiálisis.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial. Hemodiálisis. Tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Valuation of doxazosin, system formulation modified, in the hypertension in the hemodialysis population.

Method: Arterial Hypertension (AHT) has been studied in 77 patients (p) subjected to hemodialysis (HD). Mean age (mag) was 61 years (y), range 84y-25y; 66% were males. The underlying etiology was glomerular in 19%, tubulo-interstitial in 18%, congenital in 18%, vascular in 19% and diabetic in 26%.

Results: Doxazosin (system formulation modified, single daily dose (4 mg), treatment follow-up was completed in 16 patients subjected to HD for 24 weeks (wk).

Conclusion: It is concluded that AHT is of great importance in HD, and can be adequately controlled with the new antihypertensive drugs.

In this context, doxazosin affords excellent therapeutic control, efficiency and good pharmacological tolerance.

KEY WORDS: Arterial hypertension. Hemodialysis. Treatment.

Ocharán-Corcuera J, Iribar I, Saracho R, Martínez I, Montenegro J. Doxazosina, de liberación modificada, en pacientes de hemodiálisis. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 176-178.

INTRODUCCIÓN

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 (1,2).

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 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 (3-8).

Los pacientes que empiezan el tratamiento con la doxazosina de liberación modificada pueden utilizarse desde el principio la dosis terapéutica de 4 mg, la dosis diaria de manteni-

Trabajo aceptado: 21 de enero de 2002

Correspondencia: Julen Ocharán-Corcuera. C/ Euskalduna, 10- 1º A. 48008 Bilbao. Bizkaia.

miento 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 hemodiálisis, y agrupada en cinco etiologías: enfermedad glomerular, tubulointersticial, enfermedades congénitas, enfermedad vascular y diabetes.

De la totalidad del programa la difeenciado en dos Grupos desde el punto de vista de presión arterial, Grupo 1, es decir, los individuos de hemodiálisis que no han precisado tratamiento antihipertensivo y Grupo 2, es decir, a los individuos de hemodiálisis que han precisado tratamiento antihipertensivo. Hemos estudiado la frecuencia de antihipertensivos en el Grupo 2. 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 (a) rango (84^a-25^a), 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%, tubulointersticial 18%, enfermedades congénitas 18%, enfermedad vascular 18% y diabetes 26%.

De la totalidad del programa, el grupo 1, 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 2 con tratamiento antihipertensivo de un 58%, de los cuales se han tratado con un antihipertensivo (antiHTA) 17p, con dos antiHTA 12 p, con tres antiHTA 9 p y con cuatro antiHTA 2 p.

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 sem) 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 segui-

mos comparando aumenta la significación ($p < 0,01$) en la cuarta semana y se mantiene hasta acabar el estudio en la 24 semana (24 se) (Tabla I).

TABLA I

	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).

FC: frecuencia cardíaca.

DISCUSIÓN

Los alfabloqueantes más utilizados bloquean selectivamente sólo los receptores adrenérgicos alfa1, aunque todavía se utilizan en ciertas circunstancias los alfabloqueantes no selectivos (1).

Los fármacos que bloquean los receptores alfa1adrenérgicos 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 (1-3).

La vasodilatación mediada por los bloqueantes alfa1adrenérgicos se asocia con poca estimulación refleja del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la liberación de renina, porque la liberación de catecolaminas puede ser modulada por los receptores alfa 2 adrenérgicos, que no están bloqueados por estos fármacos alfa 1 selectivos.

El perfil terapéutico de los bloqueantes alfa1adrenérgicos se caracteriza por contrarrestar el incremento de la actividad nerviosa simpática, reducir las resistencias periféricas totales, bloquean selectivamente a los receptores alfa1, aún en dosis altas, aumentan la sensibilidad a la insulina, ejercen posibles efectos beneficiosos sobre los líquidos 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 (2-10).

Los efectos secundarios de los bloqueantes alfa1 adreneérgicos 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 (3-5).

Los alfa 1 bloqueantes se absorben bien y el alimento tiene poco efecto sobre la biodisponibilidad. Tienen 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 alfa1bloqueantes también son depurados en cierto grado a través de la orina en forma de metabolitos o del medicamento precursor (6-12).

No se han observado interacciones medicamentosas adversas cuando se administran con glucósidos cardíacos, hipoglucemiantes, 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 (3,4,13-15).

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 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 (11-23).

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.

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

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 se destaca en otras poblaciones de riesgo.

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.

Bibliografía

- Graham RM. Selective alpha-1-adrenergic antagonists: therapeutically relevant antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 1984; 53: 16A-20^a.
- Graham RM. Selective alpha-1-adrenergic blockade, lipids and coronary heart disease risk: considerations in the treatment of mild hypertension. *Am J Med* 1989; 87: 535-65.
- Khoury AF, Kaplan NM. Alphablocker therapy of hypertension: an unfulfilled promise. *Jama* 1991; 266: 394-98.
- The treatment of mild Hypertension research group. The treatment of mild hypertension study: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med*. 1991; 151:1413-23.
- Os I, Stoeke HP. Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 791-7.
- Chung M, Vashi V, Puente J, Sweeney, Meredith P. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. *J Clin Pharmacol* 1999; 48: 678-87.
- Sauerbrey-Wullkopf N, Leverkus F. Uso de doxazosina de liberación modificada por médicos en consultas clínicas. *Der Kassenaarzt* 1999; 21: 34-9.
- Gotzen R. Ventajas de la nueva formulación de doxazosina, de liberación modificada, en la hipertensión: comparación con doxazosina estándar en la tolerancia ortostática. *Perfusion* 1998; 11:485-92.
- Cases A. Doxazosin in a gastrointestinal therapeutic system formulation. *Drugs Today* 2000; 10: 679-88.
- Andersan M, Dahlstrand CH, Hoye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 38:400-9.
- Sixth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. 1997.
- Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure: control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454-7.
- Chappell MC, Diz DI, Yunis C, Ferrario CM. Differential actions of angiotensin-(1-7) in the kidney. *Kidney Int* 1998; 54: S3-S6.
- Valderrabano F, Gomez-Campdera F, Jones EHP. Hypertension as cause of end-stage renal disease: Lessons from international registries. *Kidney Int* 1998; 54: S60-S6.
- Martinez-Maldonado M. Hypertension in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: S67-S72.
- Martinez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Alsina J. Treatment of hypertension after renal transplantation: Long-term efficacy of verapamil, enalapril, and doxazosin. *Kidney Int* 1998; 54: S130-S4.
- Luño J, García de Vinuesa S, Gomez-Campdera F, Lorenzo I, Valderrabano F. Effects of antihypertensive on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: S112-S9.
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47:884-90.
- Salem MM: Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461-8.
- Verrsen L, Waer M, VAanreterghem Y, Michielsen P: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990; 336: 1360-2.
- Jadoul M: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high flux membrane dialysis. *Lancet* 1991; 337:112-3.
- Parnes EL, Shapiro WB: Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int* 1991; 40: 1148-52.
- Simon P, Potier J, Thebaud HE: Risk factors for acute hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Nephrologie* 1996; 17: 163-70.