

La hipertensión arterial, factor de riesgo de la cardiopatía isquémica

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



El tratamiento eficaz de la hipertensión arterial (HTA) exige un enfoque multidimensional que comprenda la prevención primaria, la detección precoz y un tratamiento óptimo general para prevenir las complicaciones médicas a largo plazo y reducir el riesgo cardiovascular. Entre los medicamentos utilizados contra la HTA, destaca la doxazosina, que se ha convertido en uno de los 10 agentes antihipertensivos más utilizados en todo el mundo.

La hipertensión arterial es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Es la enfermedad cardiovascular más frecuente en muchos países, ya que afecta al 20% de la población adulta. Puede provocar graves lesiones en los órganos diana como el corazón, los riñones, el encéfalo, los ojos y los vasos. Las secuelas de una hipertensión no tratada o mal tratada abarcan desde la hipertrofia ventricular

izquierda o la hemorragia retiniana, hasta el infarto de miocardio, la insuficiencia renal, el accidente cerebrovascular e incluso la muerte.

La HTA es uno de los factores de riesgo más significativos y modificables de la cardiopatía isquémica. Los factores de riesgo no modificables de esta enfermedad son la edad, el sexo y los antecedentes familiares.

La hipertensión rara vez aparece aislada: la mayor parte de los pacien-

tes tienen otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica asociados, como las dislipemias, el hábito de fumar, las alteraciones del metabolismo de la glucosa y las anomalías en la fibrinólisis. Por todo ello, el tratamiento general de la hipertensión consiste en el control efectivo de la presión arterial para mejorar el perfil global de factores de riesgo cardiovascular, con efectos neutros o beneficiosos sobre otros factores de riesgo.

Prevención y tratamiento

En la actualidad, la conciencia del riesgo de la HTA no tratada es ya casi universal y existen muchas opciones para corregir la elevación de la presión arterial. En muchos países se impulsan campañas de salud pública que incitan a la población a modificar su dieta y su estilo de vida, con el fin de corregir la hipertensión. Los sistemas y las normas publicadas permiten la detección temprana y exacta de la enfermedad. Se ha demostrado que las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, solas o en combinación, reducen eficazmente la elevación de la presión arterial, a menudo hasta alcanzar las cifras deseadas.

Para un control óptimo de la presión arterial deben considerarse los siguientes aspectos: el riesgo cardiovascular global, el mantenimiento de la actividad antihipertensiva durante 24 horas y el cumplimiento del tratamiento.

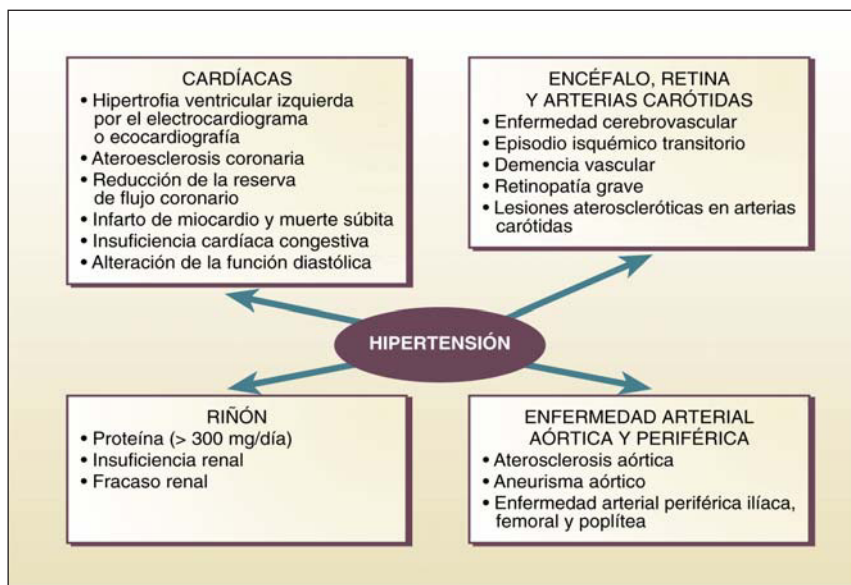
Riesgo cardiovascular global

En el modelo de tratamiento de la HTA es preciso considerar el impacto del tratamiento antihipertensivo en el perfil global de riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes hipertensos sufren una o más alteraciones concomitantes que, por sí solas, pueden contribuir al riesgo cardiovascular. Por ejemplo, un paciente puede padecer una combinación de hipertensión, diabetes, cifras altas de colesterol y/o disfunción ventricular izquierda. Todos estos trastornos conllevan un grado independiente de riesgo cardiovascular y, conjuntamente, pueden producir un incremento sinérgico del riesgo cardiovascular global. En consecuencia, el método ideal de reducción de la presión arterial debe permitir su descenso sin influir negativamente en las demás alteraciones concomitantes. Para ello, se necesita un tratamiento individualizado que reduzca el riesgo general de cardiopatía isquémica.

Mantenimiento de la actividad antihipertensiva durante 24 horas

La clave del tratamiento eficaz de la hipertensión es el mantenimiento de la actividad antihipertensiva

Manifestaciones de las secuelas de la hipertensión arterial en los órganos diana (Fuente: Comité de Expertos de la OMS)



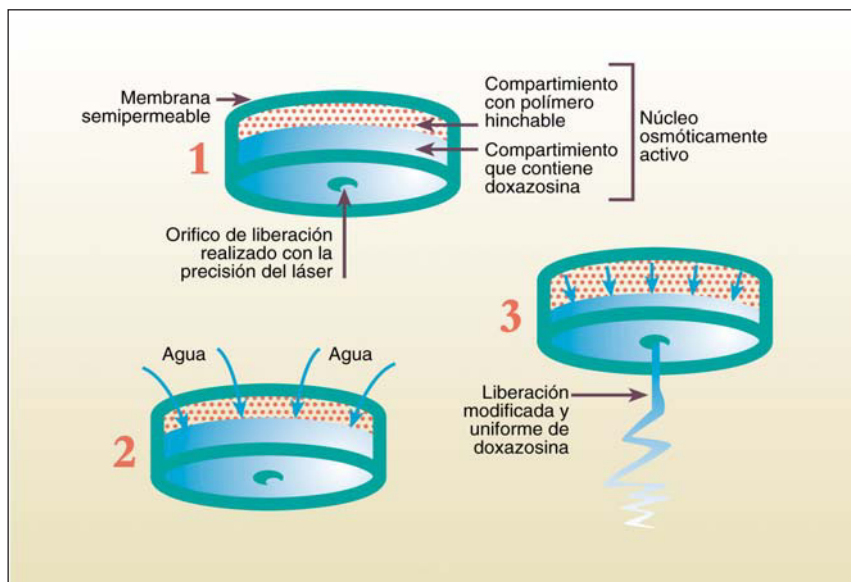
durante un período de 24 horas. En el caso de algunos medicamentos, sólo puede conseguirse con múltiples tomas diarias o administrando dosis relativamente altas para ampliar la cobertura durante todo el día. Estas estrategias pueden provocar grandes variaciones de las concentraciones máximas y mínimas del fármaco. Estas fluctuaciones de la presión suponen un peligro para los pacientes con hipertensión mal controlada. Se ha demostrado que una gran variabilidad de las cifras de presión arte-

rial incrementa el riesgo de lesión de los órganos diana. Por ello, es deseable obtener un control mantenido durante 24 horas, con una concentración plasmática mínima eficaz lo más baja posible a fin de minimizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento y el riesgo de secuelas a largo plazo.

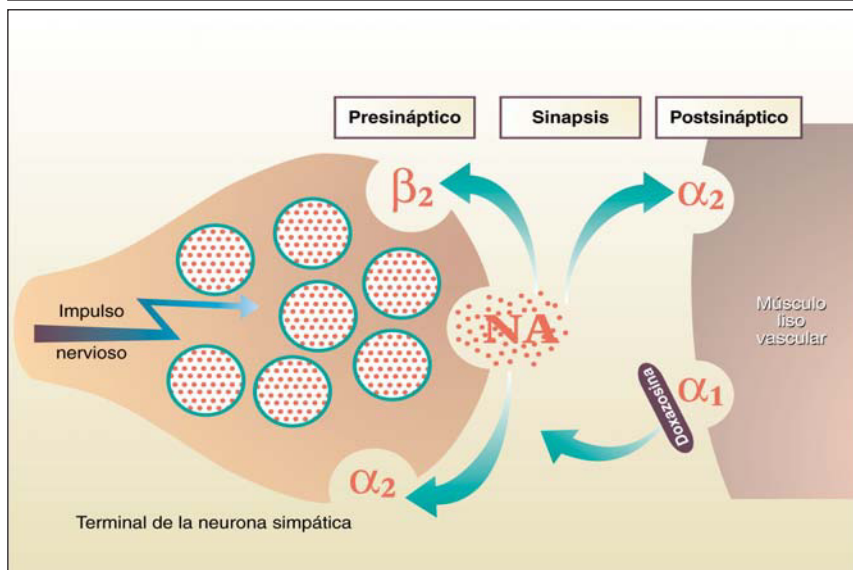
Cumplimiento del tratamiento

Es preciso asegurar al máximo el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente para garantizar el éxito a largo plazo en el control

Doxazosina de liberación modificada



Lugar de acción de doxazosina: la unión neuroefectora alfaadrenérgica del músculo liso



de la hipertensión. Por lo general, el control óptimo de esta enfermedad, habitualmente asintomática, sólo se consigue con un régimen bien tolerado, fácil de administrar y que produzca un efecto antihipertensivo mantenido durante la totalidad del período entre dosis.

Doxazosina

Entre los medicamentos utilizados contra la hipertensión, destaca la doxazosina, que se ha convertido en uno de los 10 agentes antihipertensivos más utilizados en todo el mundo. Su actividad farmacológica en los distintos grupos de pacientes fue demostrada por numerosos ensayos controlados en doble ciego, en comparación tanto con placebo como con otros fármacos activos. Se comprobó su eficacia en monoterapia y en combinación con otros antihipertensivos, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores del canal del calcio, los bloqueadores beta y los diuréticos.

Se ha demostrado que la causa principal de la elevación de la presión arterial en la HTA esencial es el aumento de la resistencia vascular periférica. Los receptores alfaadrenérgicos presentes en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas son los responsables del mantenimiento

del tono del músculo liso, incluyendo el de la vascularización periférica. La misión de los receptores alfaadrenérgicos situados tras la sinapsis consiste en mediar en la contracción muscular lisa. Los receptores alfa-2 presinápticos controlan la liberación del neurotransmisor y responden a la noradrenalina mediante un asa de retroalimentación negativa. Cuando este mecanismo fracasa, la mayor liberación de noradrenalina puede provocar una vasoconstricción adicional e inducir hipotensión. Doxazosina ejerce su efecto reductor de la presión arterial selectivo en los receptores alfa-1 adrenérgicos postsinápticos. Su acción antagonista de la actividad estimulante de la noradrenalina amortigua la vasoconstricción, posiblemente a través del mecanismo de retroalimentación negativa que controla la liberación de aquélla. Esta acción localizada reduce la resistencia periférica total sin influir en la frecuencia ni en el gasto cardíaco.

Doxazosina es intrínsecamente un bloqueador beta alfa-1 adrenérgico que posee un inicio de acción relativamente rápido: los picos de concentración plasmática aparecen entre 2 y 3 horas después de la administración y el descenso máximo de la presión arterial tiene lugar algo más tarde. Su vida media terminal es de 22 horas aproximadamente, mientras que su actividad terapéutica se mantiene durante el

intervalo de 24 horas entre dosis. El perfil farmacocinético de doxazosina estándar exige un ajuste escalonado progresivo hasta alcanzar la dosis terapéutica.

La nueva fórmula de liberación modificada de doxazosina se ha desarrollado para mejorar el perfil farmacocinético del fármaco mediante un control más preciso de sus niveles séricos, reduciendo el pico de concentración plasmática máxima e incrementando el tiempo hasta la concentración sérica máxima, de forma que las concentraciones plasmáticas mínimas fueran equivalentes a las de doxazosina estándar en estado de equilibrio. De este modo, doxazosina de liberación modificada tendría un cociente máximo/mínimo plasmático más favorable. El resultado de estas modificaciones farmacocinéticas es que puede administrarse una dosis inicial de doxazosina más alta y posteriormente incrementarse siempre que sea necesario.

El comprimido de liberación modificada contiene dos compartimientos unidos por compresión y rodeados por una membrana semipermeable dura. Un compartimiento contiene excipientes osmóticamente activos que se expanden a una velocidad controlada con precisión a medida que absorben el agua del aparato gastrointestinal que penetra a través de la membrana externa. El otro compartimiento contiene el principio activo y excipientes osmóticos, y posee un orificio perforado con láser de dimensiones exactas.

A medida que el comprimido de liberación modificada atraviesa el tubo digestivo, se crea un gradiente de presión osmótica debido a la atracción de los excipientes osmóticos de su interior por el agua. El comprimido absorbe agua a una velocidad constante, controlada por la membrana exterior que es permeable al agua pero impermeable a los iones. El sistema libera el fármaco cuando la expansión volumétrica de la capa osmótica empuja la suspensión medicamentosa a través del orificio.

El sistema ha sido diseñado para liberar aproximadamente el 85% del principio activo durante un intervalo de 24 horas. El comprimido es eliminado intacto por las heces. □