

Jorge H. Altamirano, Jose L. Cacharrón,
Guillermo Hernandez, Virginia Altamirano

Palabras clave

Receptor alfa, antagonistas de receptor alfa1, hipertensión arterial, marea matinal, disfunción sexual, hipertensión arterial resistente, hipertrofia prostática benigna.

Abreviaturas utilizadas

BRA α 1: Bloqueantes selectivos de los Receptores Adrenérgicos alfa 1
GITS: Sistema Terapéutico Gastrointestinal
HO: Hipotensión Ortostática
IC: Insuficiencia Cardíaca
PA: Presión Arterial
sHPB: Síntomas por Hipertrofia próstata Benigna

Síntesis Inicial

Los bloqueantes selectivos de los receptores adrenérgicos alfa 1 disminuyen la presión arterial por bloqueo post sináptico, anulando el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina.

Producen dilatación arterial y venosa, mínimos cambios del volumen minuto, tendencia a disminuir la presión arterial en la bipedestación comparada a la supina, retención hidrosalina y relajación del trigono vesical, mejorando los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior.

Su uso ha disminuido desde la publicación del estudio *ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)*, donde el alfa bloqueante fue menos efectivo como antihipertensivo y aumentó la incidencia de eventos cerebrales y de IC congestiva.

El *JNC 7* y otras guías, no recomiendan en forma rutinaria el empleo de los alfa bloqueantes en el tratamiento de la hipertensión arterial.

SELECTIVIDAD DE LOS BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Pueden ser clasificados de acuerdo a su afinidad a los receptores alfa 1 o alfa 2 en tres subtipos:

1. Bloqueantes no selectivos alfa 1 + alfa 2 (competitivo: la fentolamina, y no competitivo : la fenoxibenzamina.
2. Bloqueantes Selectivos alfa 2 (presinapticos yohimbina y rauwolscine),
3. Bloqueantes selectivos alfa 1 (prazosin, terazosin, doxazosin, alfuzosina y tamsulosina)

La fentolamina es una droga de uso parenteral. En la actualidad sólo es utilizada en casos de emergencias hipertensivas.

La fenoxibenzamina en un fármaco de empleo oral, esta indicado y no muy utilizado en el manejo preoperatorio del feocromocitoma o en aquellos casos de metástasis de células cromafines que son inoperables.

Los receptores alfa 1 están localizados predominantemente en la post-sinapsis de la célula muscular lisa vascular, donde media la acción vasoconstrictora de la noradrenalina. Si bien existen varios subtipos de receptores alfa 1 (A, B, D y otros), están distribuidos ampliamente en el lecho vascular, a pesar de encontrarse mas densidad de los receptores alfa 1 D, en la aorta y arterias coronarias.

Los alfa 1 B, predominan en corazón con efectos tróficos, y en el ojo donde producen midriasis. El 70% de los receptores presentes en la próstata son alfa 1 A con una afinidad 24 veces mayor que otros receptores alfa.

El prazosin es un derivado quinazolínico, desarrollado en la década del 60. El terazosin, doxazosin, tamsulosin

y alfuzosin, son derivados del prazosin, desarrollados en la década del 80 y se diferencian del mismo, en la duración de la acción farmacológica. Estos dos últimos, tamsulosin y alfuzosin, se diferencian de los anteriores por presentar mayor afinidad al receptor alfa 1 A, con localización preferencial donde hay mayor densidad de estos receptores, en la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y cuello de la vejiga. Por lo demás son drogas de efectos farmacológicos similares.

Estas drogas son altamente selectivas para el receptor adrenérgico alfa 1A, 1B y 1D, incluso cuando se administran grandes dosis, no inhiben otros receptores como los alfa 2, beta o muscarínicos.

Hay drogas como el labetalol y carvedilol, que son beta bloqueantes no selectivos y han demostrado selectividad antagonista alfa 1.

La potencia del bloqueo alfa 1 del labetalol es de un 10%, comparada al bloqueante alfa no selectivo, fentolamina y el efecto del otro beta bloqueante no selectivo, el carvedilol, su potencia bloqueante alfa 1 es más débil que la del labetalol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La doxazosin es el BRA α 1 más comúnmente utilizado para el tratamiento de la HTA.

La sobreactividad del tono simpático en el hipertenso, acompañada de un exceso de estimulación de los receptores adrenérgicos alfa 1 post-sinápticos, son las razones para el uso del bloqueo selectivo alfa 1, provoca una balanceada dilatación arterial y venosa, y disminuye el retorno venoso y la resistencia periférica, sin cambios del gasto cardiaco.

Por otra parte, bloquea los efectos presores de las catecolaminas endógenas, produce una disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial. Su efecto es mayor sobre la presión diastólica.

El bloqueo no selectivo alfa 1 más alfa 2, y la hipotensión consecutiva, origina, a partir de los barorreceptores, un reflejo simpático que desencadena taquicardia, aumento del volumen minuto y retención hidrosalina. A su vez, la administración de fentolamina desarrolla estas acciones con mayor intensidad que la doxazosin, bloqueador selectivo alfa 1. La fentolamina al bloquear también a los receptores alfa 2 pre-sinápticos produce, por autorregulación, un incremento de la liberación de noradrenalina. El flujo sanguíneo renal no sufre modificaciones importantes.

Los BRA α 1, producen un descenso del colesterol plasmático total, del LDL, de los triglicéridos, y un aumento del colesterol HDL sin afectar el metabolismo de los hidratos de carbono.

Finalmente los BRA α 1 producen relajación de los músculos lisos del cuello de la vejiga y de la próstata, resultando en una mejoría en el flujo urinario con la consiguiente, reducción de los sHPB, efecto que puede ser útil en hombres con dificultad para orinar (intermitencia, goteo, debilidad en el flujo de orina y vaciado incompleto de la vejiga), dolor al orinar y necesidad de orinar con más frecuencia y urgencia, por hiperactividad del músculo liso.

Sin embargo la evidencia clínica de los BRA α 1, según las conclusiones del estudio *ALLHAT*, donde se estudiaron cuatro líneas de tratamiento: amlodipina, clortalidona, doxazosina y lisinopril, muestra que el grupo tratado con doxazosin (dosis máxima 8 mg/día), fue suspendido prematuramente porque la proyección estadística indicaba mayor incidencia de enfermedad cardiovascular combinada y un incremento de la incidencia de IC.

Resultados del análisis observacional del estudio *ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)*¹ han demostrado la eficacia de doxazosin, y puso en tela de juicio al estudio *ALLHAT*, lo que provocó un replanteamiento del papel de los bloqueadores alfa para el tratamiento de la HTA.

Su acción antihipertensiva continúa en evaluación. Datos de estudios recientes lo indicarían como adyuvante a otros antihipertensivos, como droga de tercera línea.

Los BRA α 1, con preparación estándar, tienen acciones farmacológicas rápidas con incremento de efectos no deseables. La disponibilidad de liberación prolongada, GITS, les otorga un beneficio adicional, contribuyendo a un mejor perfil de tolerancia.

USOS TERAPÉUTICOS

Como se ha mencionado, aun permanece en discusión el papel de los BRA α 1 en lo que respecta a sus indicaciones cardiológicas (tabla 114-1): a) tercera línea de tratamiento en HTA?, b) HTA matinal?, c) HTA resistente?

Es bien sabido que los eventos cardiovasculares ocurren con más frecuencia en horas de la mañana, que es también el momento de mayor aumento de la PA, llamado cronobiología de los eventos cardio y cerebrovasculares.

En los últimos años, la investigación clínica con monitoreo ambulatorio de PA de 24 hs. (MAPA) o el monitoreo domiciliario de la PA, han documentado que el incremento de la PA matinal esta estrechamente relacionado con el riesgo cardiovascular comparado con la toma de PA en consultorio.²

Asimismo, en los pacientes hipertensos tratados, incluso cuando la PA en consultorio está controlada, el nivel de PA por la mañana antes de tomar la medicación, frecuentemente esta elevado.

La hiperactividad simpática es uno de los mecanismos que conduce a la hipertensión matinal. Adicionar al trata-

Tabla 114-1 Indicaciones BRA α 1 según guías

• JNC VII	2003	Anti HTA con indicación no definida
• JBS	2005	HPB α /precaución en HO e IC
• ESH/ESC	2007	HPB tratamiento adicional anti HTA
• BHS y NICE	2006	HPB. 4ta línea de tratamiento anti HTA

JNC VII: Seventh report of the Joint National Committee; JBS: Joint British. Societies; ESH: European Society of Hypertension; ESC: European Society of Cardiology ; BHS: British Hypertension Society; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

miento basal, un BRA α 1, como el doxazosin, administrado justo antes del inicio del reposo nocturno, disminuye en forma importante la PA matinal.³ El agregado de doxazosin antes de acostarse redujo significativamente la PA matinal y la tasa de excreción urinaria de albúmina especialmente en aquellos con microalbuminuria.

Asimismo la estimulación simpática causa marcados efectos tróficos sobre el miocardio como la hipertrofia ventricular izquierda. Si bien, el empleo de los BRA α 1 produce regresión de la hipertrofia, en los ensayos clínicos no se ha podido demostrar beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular.

BIODISPONIBILIDAD

El prazosin se absorbe bien por vía oral; la presencia de alimento dificulta la absorción. La mayor concentración plasmática es alcanzada en 2-3 horas, tiempo en el que también se desarrolla el efecto hipotensor. El prazosin se distribuye ampliamente. La vida media plasmática es de 3-4 horas, pero su efecto hipotensor dura hasta 21 horas. Se metaboliza en hígado por metilación y conjugación. Se excreta por riñón, en forma inalterada y sus metabolitos (tabla 114-2).

El doxazosin logra objetivos de PA con la formulación de dosis estándar (4-8 mg/día) en un 68% y con GITS (4-8mg/día) en un 64% en pacientes hipertensos leves y moderados. Este fármaco ha demostrado ser bien tolerado como complemento en HTA no controlada.⁴⁻⁷

El terazosin es el menos potente sobre la vasculatura y se lo utiliza para los SHPB. El tamsulosin y el alfuzosin (tabla 114-3), son considerados alfabloqueantes uroselectivos, actuando sobre receptores alfa 1A, que están localizados preferentemente en la próstata, uretra prostática y cuello vesical. Su acción farmacológica produce una apertura del cuello vesical y relajación del músculo liso prostático, con el consiguiente aumento del flujo promedio y el flujo máximo miccional, disminuyendo el residuo post miccional y, por lo tanto, mejorando los síntomas, particularmente los irritativos prostáticos, mejorando el componente dinámico miccional.

El tamsulosin y el alfuzosin tienen pocos efectos colaterales, reducida incidencia de HO y, fundamentalmente, ausencia de efecto de “primera dosis”.

TOMA DE DOSIS

El momento de la toma de dosis del alfa bloqueante puede afectar a su eficacia. El doxazosin GITS logra una mejor eficacia en el control de la PA de 24 horas cuando se administra como complemento de la terapia por la noche, en lugar de por la mañana.⁸ En comparación con la dosificación matutina, esta reducción efectiva, posiblemente, sea por el bloqueo de la activación, antes del despertar, del sistema nervioso simpático. En el subestudio de Hipertensión y Lípidos (HALT), la dosificación vespertina con doxazosin redujo tanto la PA sistólica diurna y nocturna y la PA diastólica, con posibles efectos favorables sobre la inversión del patrón nocturno de la PA.⁹

EFFECTOS COLATERALES

Los mareos pueden ser debido al reducido flujo cerebral e hipotensión en la posición vertical. También lo padecen aquellos que no presentan hipotensión.

El prazosin ocasiona frecuentemente un cuadro llamado “fenómeno de la 1ª dosis”, que consiste en una brusca y severa hipotensión postural con taquicardia, que puede ser seguida de síncope y pérdida de la conciencia. Parece ser un fenómeno relacionado con la primera dosis, que nunca debe ser alta y aparece con más frecuencia en pacientes hipovolémicos e hiponatrémicos. En consecuencia se aconseja comenzar con dosis bajas y administrarla antes de dormir. Después se incrementa progresivamente la dosis hasta alcanzar las apropiadas. El fenómeno de taquiflaxia y de primera dosis (HO) de estas drogas ha disminuido con el desarrollo de la formulación y liberación controlada del fármaco GITS.

Los pacientes con indicación de BRA α 1, deberían ser reeducados en sus hábitos diarios, fundamentalmente, en relación al momento de levantarse o de la micción, ya que pueden presentar caídas debido a HO, mas aun en aquellos pacientes polimedcados, con nocturna o nicturia.

El uso de BRA α 1A, como el tamsulosin o alfuzosin, pueden, en pacientes que van a operarse de cataratas, producir un trastorno llamado “Floppy Iris” o IFIS, complicando la cirugía por miosis persistente.¹⁰

Las alteraciones hematológicas no son frecuentes. La disminución de la hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos, proteínas y albumina, sería debida a hemodilución secundaria a retención hidrosalina.

Tabla 114-2. Farmacocinética de los BRA α 1. Diferencia en su formulación

Droga	Tmax Hs.	Dosis en mg	GITS	Tmx Hs.
Terazosin	1,7	1		
Prazosin	10	4	2,5	21
			5	22
Doxazosin	4	4	4	8
	4	8	8	9

Tabla 114-3 Farmacocinética de los BRA α 1 utilizados en urología. Diferencia en su formulación

Tamsulosin	Tmax es de 4 a 5 hs. 6 a 7 hs. con alimentos
Alfuzosin	Tmax 1,5 hs. 2,5 mg
Alfuzosin GITS	3 hs. 5 mg

Otros efectos adversos posibles son: palpitaciones, fatiga, náuseas, cefalea, incontinencia urinaria, impotencia y sequedad bucal (tabla 114-4).

Tabla 114-4 Efectos Colaterales BRA α 1

- Astenia
- Congestión nasal
- Mareos
- Palpitaciones, fatiga, náuseas, cefalea
- Vértigos
- Edemas
- Impotencia y sequedad bucal
- Incontinencia urinaria

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil es un efecto adverso común en pacientes hipertensos medicados. Esto obedece a la sumatoria de la HTA en si misma, a otros factores de riesgo y al efecto de la medicación antihipertensiva (diuréticos, etc.). Los inhibidores de la fosfodiesterasa sérica 5, como sildenafil, tadalafil y vardenafil, son prescritos con frecuencia, la combinación con antihipertensivos, habitualmente son bien tolerados. Hay dos excepciones que contraíndican el empleo de estas drogas y son los BRA α 1 y los nitratos.

Hasta la fecha, el terazosin, alfuzosin y tamsulosin, sólo tienen indicación en la patología urológica, debiendo ser utilizados con especial precaución y monitoreo estricto de la PA.¹¹

Contraindicaciones

Están contraíndicados en el embarazo y lactancia, insuficiencia hepática y renal grave.

CONCLUSIONES

De acuerdo con sus acciones farmacológicas los BRA α 1 pueden estar indicados en pacientes hipertensos resistentes, con hiperlipidemias e hipertensión matinal.

Para el resto de los pacientes hipertensos, los BRA α 1 deben ser considerados como una droga de reserva, útil por sus acciones vasodilatadores, en una terapéutica antihiper-

tensiva combinada. Como es mencionado en las guías, los BRA α 1 deben ser considerados en HTA resistente o refractaria, aunque estudios recientes demuestran una efectividad menor a la de la espironolactona.¹²

La indicación fundamental es la urológica. Como se ha mencionado, el alfuzosin y tamsulosin no tienen indicación como drogas antihipertensivas.

Bibliografía sugerida

1. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008; 118: 42-48.
2. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S y col. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2008; 26: 1257-1265.
3. Kario K, Pickering TG, Hoshida S y col. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha-adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2004; 17: 668-675.
4. Os I, Stokke HP. Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild-to moderate hypertension. Doxazosin Investigators' Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33:791-797.
5. Calvo C, Gil-Extremera B, Gomez-Fernández P, Masramon X, Pueyo C, Armada B. Doxazosin GITS versus standard doxazosin in mild to moderate hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 101: 97-104.
6. Os I. Comparison of doxazosin GITS and standard doxazosin in the treatment of high blood pressure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 99-106.
7. Black HR, Sollins JS, Garofalo JL. The addition of doxazosin to the therapeutic regimen of hypertensive patients inadequately controlled with other antihypertensive medications: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 468-474.
8. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE y col. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004; 21: 277-296.
9. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension* 2000; 35: 787-794.
10. Chang D, Campbell J. Intraoperative Floppy Iris Syndrome associated with Tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.
11. Reffelmann T, Kloner RA. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 447-455.
12. Rodilla E, Costa JA, Perez-Lahiguera F, Baldó E, González C, Pascual JM. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 158-166.