



FORMACIÓN CONTINUADA

Agentes centrales en hipertensión arterial: regreso al futuro

N. R. Robles

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

En los últimos años se han introducido nuevos fármacos hipotensores de acción sobre el sistema nervioso central, los cuales actúan sobre un tipo de receptor recientemente caracterizado y que se llama receptor imidazólico, el cual actúa sobre el sistema nervioso central modulando la actividad del sistema nervioso simpático. Estas sustancias han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la presión arterial con menores efectos secundarios que los agentes centrales clásicos. Asimismo, parecen poseer un efecto metabólico positivo sobre la resistencia a la insulina. Su uso alternativo o combinado con otros tratamientos que actúan sobre el sistema nervioso simpático ofrece nuevas perspectivas en el tratamiento de la hipertensión arterial.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La importancia de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) en la génesis de multitud de procesos cardiovasculares está claramente fundamentada desde el punto de vista científico. Bernard describió en el siglo pasado la existencia de nervios reguladores de la vasomotricidad. En 1905 Elliot identificó la existencia de una hormona presora sintetizada en la médula adrenal, la adrenalina. Sin embargo, no fue hasta 1945 cuando Euler demostró que el transmisor del SNS no era la adrenalina, sino la noradrenalina¹. El papel de la noradrenalina como hormona es objeto de discusión, puesto que los niveles plasmáticos en que ha demostrado tener actividad presora raramente se al-

canzan en condiciones normales, por tanto es considerado esencialmente como neurotransmisor. Por el contrario, la adrenalina tiene poderosas acciones hemodinámicas a bajas concentraciones y, cuando se eleva tras estímulos como la hipoglucemia, produce taquicardia y vasoconstricción en la mayor parte de los territorios vasculares, salvo el músculo esquelético¹.

El sistema nervioso simpático ocupa un papel central en la regulación de la presión arterial. A corto plazo, actuando sobre los vasos de capacitancia venosa, la resistencia arteriolar y la frecuencia cardíaca, adecuando su situación a las necesidades cambiantes del sujeto según su posición corporal y ejercicio físico, entre otros factores¹. A largo plazo, es capaz de modificar el equilibrio hidrosalino a través de su efecto sobre la secreción de renina y la reabsorción tubular de sodio².

El sistema nervioso simpático detecta los cambios de presión mediante la señal que recibe de los barorreceptores situados en la aorta y el seno carotideo, ésta es transmitida por el nervio vago hacia el núcleo del tracto solitario. La respuesta del SNS es integrada con las señales procedentes de la corteza y el área límbica en los llamados centros cardiovasculares, a nivel del área rostral ventrolateral del bulbo, donde se encuentra el centro presor, y el área ventromedial bulbar, donde se localiza el centro que reduce la presión. El núcleo del tracto solitario posee actividad inhibitoria sobre el área rostral ventrolateral, activándose cuando se incrementa la PA e inhibiéndose cuando la PA disminuye. El flujo eferente de estos centros es conducido a través del nervio vago y por los tractos reticuloespinales hacia las neuronas simpáticas preganglionares, así como hacia la médula suprarrenal, regulando la producción de catecolaminas³. El resultado final de la estimulación del SNS es el incremento de la frecuencia cardíaca y la aparición de vasoconstricción que conllevan un aumento de la presión arterial.

Correspondencia: Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez
Unidad de Hipertensión Arterial
Hospital Infanta Cristina
Ctra. de Badajoz, s/n.
06011 Badajoz

EL SNS EN LA GÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El SNS, a través de sus efectos sobre la regulación cardiovascular, participa decisivamente en al menos dos situaciones: la fase inicial de la hipertensión arterial y las repercusiones clínico-patológicas de ésta. Parece demostrado que en hipertensos límite o en fase inicial, es posible detectar un incremento del gasto cardíaco que no se acompaña de vasoconstricción aumentada, pero sí de una ausencia de la vasorrelajación que normalmente debería acompañar al aumento del gasto cardíaco, es decir, hay una vasoconstricción relativa⁴.

Estos trastornos pueden corregirse mediante el bloqueo simultáneo de los receptores cardíacos simpáticos y parasimpáticos con propranolol y atropina, respectivamente, lo cual sugiere un probable origen neurógeno para este trastorno⁵. De hecho, la presencia de circulación hiperkinética se ha encontrado asociada a un aumento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina en pacientes con hipertensión límite⁶. Además, el estudio de la actividad nerviosa simpática en el músculo esquelético demuestra también que ésta se encuentra aumentada en los pacientes con HTA límite⁷.

Este fenómeno podría ser de origen genético, puesto que cuando se realiza bloqueo alfaadrenérgico en el hombre induciendo un incremento de la PA por aumento del gasto cardíaco sin modificación de las resistencias periféricas, éste se acompaña de un incremento paralelo y relacionado de las catecolaminas plasmáticas, que es mayor en los pacientes con historia familiar de HTA que en aquellos que no presentan antecedentes familiares⁸.

La influencia de los factores estresantes en la aparición de estos trastornos es difícilmente valorable. Los trastornos relacionados (circulación hiperkinética) son similares al llamado «complejo de defensa» que aparece como una respuesta simpática integrada frente a cualquier tipo de agresión⁹. La hiperactividad de este arco reflejo podría ser la causa de la hipertensión arterial, sobre todo en personas con específicas pautas conductuales. La influencia de la personalidad y la anormal reactividad psicológica de los hipertensos límite ha sido documentada. Entre los hipertensos es más fácil encontrar personas con personalidad tipo A¹⁰. Por otra parte, los pacientes con HTA límite parecen mostrar una mayor reactividad al estrés mental respecto a los controles normotensos, pero sólo se eleva la PAD en aquellos que presentan una situación de circulación hiperkinética¹¹.

La conversión de un trastorno inicialmente transitorio en HTA establecida no es un proceso suficientemente documentado. Si en la HTA inicial o

límite las resistencias periféricas no están aumentadas en valores absolutos, en la HTA establecida el trastorno principal es un incremento de las resistencias vasculares periféricas. La hipótesis más razonable sugiere que la situación de circulación hiperkinética (y la activación *per se* del SNS) inducirían la aparición de cambios estructurales en el corazón y los vasos y de cambios funcionales en la actividad del SNS. De esta manera, la resistencia periférica aumentaría por la adaptación de los vasos a la HTA y, simultáneamente, el gasto cardíaco se reduciría al disminuir la contractilidad del ventrículo izquierdo y al disminuir la actividad betaadrenérgica. Este último cambio sería ocasionado por un ajuste del propio SNS que necesitaría un menor tono simpático para mantener la misma cifra de presión arterial^{6,12}.

SNS Y DAÑO DE ÓRGANOS DIANA

Por otra parte, la activación del sistema nervioso simpático ejerce un papel importante en los trastornos asociados a la hipertensión arterial. La simpatectomía en ratas produce un aumento de la distensibilidad de la arteria carótida¹³. De la misma manera, el bloqueo del plexo braquial en seres humanos es capaz de aumentar la distensibilidad de la arteria radial¹⁴.

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de noradrenalina se correlacionan con la masa del ventrículo izquierdo y la mínima resistencia vascular en el antebrazo, un índice indirecto de hipertrofia vascular¹⁵. Las catecolaminas poseen una acción atrófica sobre las células cardíacas y endoteliales, independientemente de los cambios producidos en la presión arterial, puesto que este efecto estimulante del crecimiento es reproducible incluso con concentraciones de catecolaminas que no son capaces de elevar la presión arterial¹⁶. Es más, la aparición de hipertrofia de ventrículo izquierdo puede ser impedida sólo si se evita que el fármaco utilizado produzca activación simpática refleja¹⁷. La vía adrenérgica beta es capaz también de estimular la actividad del eje renina-angiotensina, cuyo efecto trófico sobre corazón y vasos ha sido ampliamente estudiado¹⁶.

SNS Y METABOLISMO

Por último, la acción del sistema nervioso simpático parece ocupar un lugar importante en la patogenia del síndrome de resistencia a la insulina que suele acompañar a la hipertensión arterial¹⁸. El

SNS es capaz de influir a distintos niveles sobre el metabolismo de lípidos. La actividad de la lipoproteinlipasa endotelial, encargada de destruir las VLDL y los quilomicrones para liberar ácidos grasos, aumenta cuando se bloquea la vía adrenérgica alfa 1¹⁹ y disminuye cuando es la vía adrenérgica beta la bloqueada, apareciendo en este último caso hipertrigliceridemia y aumento de la concentración de VLDL²⁰. En los adipocitos, la estimulación beta induce lipólisis, mientras que la estimulación alfa 2 produce lipogénesis, la noradrenalina actúa principalmente por vía beta estimulando la lipólisis²¹.

El paso consiguiente en el metabolismo lipídico es la transformación de VLDL en LDL por acción de la lipoproteinlipasa, siendo estas últimas captadas por el hígado a través de los receptores LDL, cuya actividad aumenta cuando se bloquea la vía alfa 1 adrenérgica²². Por último, parece que la vía adrenérgica beta es capaz de estimular la actividad de la lecitina colesterol acetil transferasa, que regula la esterificación de colesterol y su captación por las HDL, puesto que el bloqueo de esta vía reduce su actividad²³.

La secreción de insulina por el páncreas está también regulada por los estímulos adrenérgicos. La vía alfaadrenérgica actúa reduciendo la secreción de insulina por las células pancreáticas. Por el contrario, la vía betaadrenérgica produce un aumento de la secreción de insulina²⁴.

AGENTES CENTRALES

No es extraño que la reducción de la actividad SNS haya sido una de las vías ensayadas, con éxito, en el tratamiento de la hipertensión arterial y de sus complicaciones. La clonidina, la guanfanacina y el guanabenz actúan como estimulantes selectivos de los receptores alfa-2-adrenérgicos, que producen vasodilatación. Prazosin, doxazosina y trimazosina son antagonistas selectivos de los receptores alfa-1-adrenérgicos, mientras que la fentolamina bloquea ambos tipos de receptores. El propranolol, metoprolol, atenolol y otros compuestos similares actúan bloqueando los receptores betadrenérgicos esencialmente. Sin embargo, en tanto que los betabloqueantes y bloqueantes alfa-1 siguen ocupando un lugar privilegiado en terapéutica cardiovascular, el uso de los agonistas centrales de los receptores alfa-2-adrenérgicos fue decayendo por sus efectos secundarios: sedación, depresión, y sequedad de boca principalmente, a los que hay que añadir el efecto rebote tras la suspensión del fármaco que ocurre cuando se administra clonidina^{25,26}.

RECEPTORES IMIDAZÓLICOS

La mayor parte de los efectos indeseables reseñados (particularmente la sedación, somnolencia y tendencia a la depresión) se producen a través de su acción sobre las neuronas alfa-2-adrenérgicas del locus coeruleus, que ejerce el control de los ritmos de sueño y vigilia²⁶. Los efectos terapéuticos se obtienen mediante la estimulación del núcleo rostral ventrolateral de la médula y a este nivel se ha podido comprobar que la noradrenalina solamente es capaz de bloquear dos tercios de los lugares donde se liga la clonidina marcada radioactivamente, existiendo un tercio de receptores para clonidina que no son de naturaleza adrenérgica. Puesto que la clonidina es una imidazolina desde el punto de vista químico, estos receptores se han dado en llamar imidazólicos²⁷⁻²⁹.

Estos receptores parecen encontrarse solamente en las neuronas, puesto que no se ha detectado su presencia en las células gliales, donde, sin embargo, sí es posible detectar receptores alfa-2-adrenérgicos. Se ha descrito la presencia de receptores imidazólicos no solamente en el núcleo rostral ventrolateral del bulbo, sino en otras localizaciones del sistema nervioso central como la médula oblongata de vaca y rata, así como en tejidos del sistema nervioso periférico como las células cromafines de la médula adrenal, en las células tumorales del feocromocitoma y en las células del glomus carotídeo²⁹⁻³³. También han sido encontrados en zonas del sistema nervioso central no que no se hayan relacionadas con el control de la presión arterial como el núcleo estriado o el núcleo pálido³⁴. Estos receptores se han detectado en otros órganos ajenos al sistema nervioso, un ejemplo de los cuales puede ser el riñón²⁸.

Se han caracterizado ya al menos dos tipos de receptores, el receptor I₁, que se localiza en la superficie de la membrana celular, y el receptor I₂, que se halla dentro de las mitocondrias, sin que se conozcan claramente las diferencias que puedan resultar de la activación de cada uno de estos tipos de receptores. No obstante, los efectos terapéuticos parecen ser producidos por los receptores I₁ que actuarían acoplados a una proteína G activando una fosfolipasa C específica para fosfatidil colina, produciendo fosfocolina y diacilglicérido, que actuaría como segundo mensajero, liberando ácido araquidónico y prostaglandinas³⁵. Se supone que debe existir alguna sustancia endógena que actúe fisiológicamente sobre los receptores imidazólicos, pero este hipotético neurotransmisor no ha sido aún caracterizado.

La estimulación de los receptores I₁-imidazólicos, tanto por microinyección directa en el núcleo ros-

tral ventrolateral de la médula³⁶, como por inyección intracisternal³⁷, como por administración sistémica³⁸, produce un efecto vasodepresor que reduce la presión arterial. Esta acción es independiente de los receptores alfa-2-adrenérgicos puesto que la cimetidina, que posee actividad como antagonista H₂ de la histamina y también de los receptores I₁-imidazólicos, pero no es capaz de estimular los receptores alfa-2-adrenérgicos, produce una reducción de la presión arterial de forma potencial a su afinidad por los receptores imidazólicos³⁹.

Es más, mientras que el SK&F86466, que es un antagonista altamente específico de la noradrenalina, no es capaz de bloquear la acción de los fármacos que estimulan los receptores imidazólicos sobre el núcleo central rostral de la médula, el efaroxan, que es un simultáneamente antagonista alfa-2-adrenérgico y de los receptores imidazólicos, sí es capaz de bloquear la respuesta vasodepresora⁴⁰. De la misma manera, los antagonistas alfa-2-adrenérgicos como la ergotamina o la fenoxibenzamina, que tampoco poseen actividad sobre los receptores imidazólicos, no son capaces de inhibir la respuesta a la clonidina, que actúa sobre ambos tipos de receptores⁴¹.

NUEVOS AGENTES CENTRALES

Los agentes centrales clásicos, como la clonidina, poseen actividad tanto sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos, como sobre los receptores imidazólicos²⁹, en proporción variable. El conocimiento de este tipo de receptores ha permitido desarrollar fármacos antihipertensivos de acción central con gran afinidad por los receptores imidazólicos y escasa por los alfa-2-adrenérgicos. Dentro de este grupo hay, en este momento, dos fármacos, la rilmenidina y la moxonidina, pero solamente esta última está comercializada en España.

Ambos fármacos tienen una marcada afinidad por los receptores imidazólicos y muy escasa por los receptores alfaadrenérgicos tipo 2, frente a la clonidina, que muestra una afinidad mixta por ambos y a la alfametildopa que posee una gran afinidad por los receptores alfaadrenérgicos y pequeña por los imidazólicos⁴². Puesto que los receptores imidazólicos actúan estimulando la vía alfaadrenérgica y reduciendo la presión arterial, los nuevos agentes centrales han demostrado ser eficaces como agentes hipotensores tanto a corto como a largo plazo^{43,44}. Ambos fármacos producen esencialmente una reducción de las resistencias vasculares periféricas, sin modificar prácticamente el gasto cardíaco ni la frecuencia cardíaca^{44,45}.

La administración de moxonidina en el hombre se sigue de un pico de actividad a las 2 a 4 horas⁴⁶, manteniéndose el efecto hipotensor durante 24 h⁴⁷. El índice valle/pico (T/P) de la moxonidina es aproximadamente 0,7, suficientemente por encima del mínimo considerado necesario⁴⁸. El descenso medio frente a placebo son 20 mmHg de la PAS y 10 mmHg de la PAD⁴⁷. El porcentaje de pacientes respondedores (bien por descenso de la PAD por debajo de 90 mmHg o por reducciones de la PAD superiores a 10 mmHg) es un 70%⁴⁹.

La moxonidina ha sido comparada con diversos fármacos hipotensores, ya clásicos en el arsenal terapéutico, como son atenolol⁵⁰, nifedipina de liberación retrasada²¹, hidroclorotiazida, captopril o enalapril⁴⁸. El efecto además, valorado mediante registro ambulatorio de presión arterial, se mantiene durante 24 horas, ofreciendo un índice pico/valle dentro de los límites considerados aceptables⁴⁷. Consecuentemente a su mecanismo de acción, tras su administración se produce un descenso de los niveles de catecolaminas plasmáticas⁵². La moxonidina parece capaz de reducir los picos tensionales ocasionados por la conducción y por diversos estímulos presores⁵³, lo cual concuerda con los efectos conocidos de la clonidina sobre la variabilidad de la presión arterial⁵⁴.

En comparación con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo los agentes centrales de nueva generación pueden ofrecer algunas ventajas. A diferencia de algunos antagonistas alfa₁-adrenérgicos no parece que su uso prolongado (al menos un año de seguimiento) produzca pérdida de eficacia y menos aún taquifilaxia⁴⁴. Por otra parte, aunque su uso se acompaña de una reducción de la frecuencia cardíaca, ésta es muy pequeña y no es la causante de su efecto hipotensor inmediato, lo cual la diferencia claramente de los betabloqueantes, de la misma manera que no reduce la contractilidad miocárdica ni la fracción de eyección⁵⁵.

La combinación de moxonidina con hidroclorotiazida tiene efecto potenciador sobre la acción hipotensora, sin que se detecten efectos secundarios⁴⁹. Aunque aún no disponemos de datos sobre otro tipo de combinaciones el mecanismo de acción permite *a priori* asumir que el fármaco puede asociarse prácticamente a cualquier otro hipotensor.

EFFECTOS SECUNDARIOS

A diferencia de los agentes centrales clásicos, la moxonidina parece carecer de los efectos secundarios que hicieron infrecuente el uso de este tipo de fármacos. En dosis antihipertensivas parece no influir

en una variedad de pruebas psicométricas o en el EEG⁵⁶ ni en la capacidad para conducir vehículos⁵⁷. En ratones la clonidina es 21 veces más eficaz que la moxonidina para reducir la actividad exploratoria, lo cual se utiliza como índice de sedación⁵⁸. La capacidad para potenciar la pérdida de reflejos inducida por hexobarbital, una prueba más específica de sedación, también demuestra que la moxonidina es 16 veces menos inductora de sedación en ratas que la clonidina⁵⁹. En el humano, la incidencia de sedación parece inferior que la producida por el tratamiento con clonidina, habiendo sido comunicada en un 5 a 7% de casos en los ensayos controlados⁶⁰. Frente a placebo, los efectos indeseables manifestados más frecuentemente fueron sequedad de boca (8,9%), somnolencia (7,3%) y cefalea (5,9%)⁶⁰.

Parece estar libre también del conocido efecto rebote de la clonidina, uno de los principales problemas que podía ocasionar el uso de ésta. Cuando se produce la supresión de la infusión continua de clonidina con minibomba implantada bajo la piel en animales de experimentación, aparece inmediatamente hiperactividad simpática con taquicardia, elevación de la presión arterial y aumento de la concentración plasmática de noradrenalina⁶¹. Utilizando este mismo modelo para infundir moxonidina, en lugar de clonidina, no se han observado los cambios asociados al fenómeno de rebote⁶². Los estudios clínicos parecen confirmar estos resultados⁶³.

PERFIL FARMACOCINÉTICO

En el caso de la moxonidina el pico de concentración plasmática ocurre entre 30 minutos y una hora después de la toma oral, absorbiéndose un 90% de la dosis administrada. La biodisponibilidad calculada es un 88% y no existe primer paso hepático, con una vida media plasmática de cerca de 2 horas, pese a lo cual su efecto se mantiene durante un período mucho más largo, por lo cual se ha sugerido su acumulación dentro del SNC⁶⁴.

Aproximadamente la mitad de la dosis administrada se elimina por la orina sin haber sufrido modificaciones. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min), la eliminación del fármaco se reduce y la dosis, debe ser modificada según la respuesta del paciente. Con aclaramientos de creatinina inferiores a 30 ml/min la administración del fármaco se considera contraindicada⁶⁴.

En el anciano, tras la administración de moxonidina se detecta una concentración máxima más elevada, con vida media y área bajo la curva aumentadas, hallándose un descenso de la eliminación glo-

bal sin que se reduzca la eliminación renal. No hay una explicación clara para este fenómeno salvo la disminución de la capacidad metabolizadora ocasionada por la edad. Pese a ello, no se comprobó acumulación del fármaco, por lo cual no parece necesario ajustar dosis en el anciano⁶⁴.

La farmacocinética de la rilmenidina es muy similar a la descrita para la moxonidina⁶⁴.

AGENTES CENTRALES Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La moxonidina parece poseer interesantes propiedades en esta complicación frecuentemente asociada a la hipertensión. En ratas normales espontáneamente hipertensas (RSH) y en ratas obesas espontáneamente hipertensas (ROS) (estas últimas se utilizan como modelo experimental de la resistencia a la insulina) la moxonidina reduce la presión arterial, pero en las últimas, las ratas obesas, es capaz de reducir el peso corporal, efecto no visto en las ratas normales. Además, la moxonidina redujo en ambos tipos de ratas la glucemia tras sobrecarga de glucosa, siendo más efectiva en las ROS. Los niveles de insulina, por contraste, demostraron un comportamiento diferente entre ambos tipos de rata. En las ratas RSH la moxonidina indujo un incremento de los niveles basales de insulina, por el contrario, en ratas ROS, la concentración de insulina tras ayuno se redujo a un tercio, sin que se detectasen cambios tras la sobrecarga de glucosa^{65,66}. Se ha sugerido que esta acción de la moxonidina podría ser debida a su interacción con los receptores imidazólicos situados en el hipotálamo, aunque la moxonidina ha demostrado ser capaz de inhibir la secreción de insulina por los cultivos de células pancreáticas⁶⁷.

En otro modelo de resistencia a la insulina, la rata alimentada con fructosa durante seis semanas, los hallazgos fueron muy similares. En ratas normales, la moxonidina en administración aguda empeoró la resistencia a la insulina. Por el contrario, en ratas alimentadas con fructosa, la administración de moxonidina previno la aparición de hiperinsulinemia e hipertensión arterial⁶⁸.

En los estudios clínicos la moxonidina ha mostrado un efecto neutro o beneficioso sobre el metabolismo de glúcidos y lípidos a diferencia de los betabloqueantes y diuréticos. Se ha comunicado un descenso leve en los niveles de insulina en ayunas, con carácter dosis dependiente, en los pacientes tratados con moxonidina, pero estos datos, aunque coincidentes con lo descrito en animales, deben ser confirmados en estudios más amplios⁶⁹.

EFFECTOS RENALES

Más arriba se han referido los problemas de dosificación que la insuficiencia renal puede representar en los pacientes tratados con moxonidina. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de receptores imidazólicos en el tejido renal, particularmente en la médula externa, en el túbulo contorneado proximal, aunque su papel funcional exacto no es bien conocido⁷⁰. Cuando se administra moxonidina en ratas con sobrecarga de volumen, se observa un significativo aumento de la excreción de sodio sin que se modifique la excreción de potasio³⁸. En ratas uninefrectomizadas se hallaron resultados similares (aumento de la natriuresis sin modificación de la kaliuresis) con aumento del flujo urinario tras la administración intrarrenal del fármaco, lo que sugiere que el efecto es directo a través de la estimulación de los receptores I₁-imidazólicos renales⁷¹.

Este efecto de la administración intrarrenal de moxonidina es impedido por la administración previa de idazoxan, un receptor específico de los receptores I₁-imidazólicos, pero no por la rauwolscina, un antagonista de los receptores alfa-2-adrenérgicos ni por los antagonistas de los receptores de la vasopresina. Sin embargo, al menos una parte de los efectos natriuréticos de la moxonidina podrían ser originados en el sistema nervioso central, puesto que la administración de prazosin, pero no de idazoxan, es capaz de impedir la natriuresis secundaria a su administración intravenosa. En este caso, el efecto sería mediado por la inhibición de la actividad de la vía alfa-2-adrenérgica, que produce retención de sal y agua⁷².

El tratamiento con moxonidina en ratas espontáneamente hipertensas durante tres meses parece ser capaz de producir una reducción en el índice de esclerosis, siendo particularmente efectivo en la prevención de lesiones tubulares e intersticiales⁷³. Este efecto ha sido demostrado también en ratas no hipertensas con insuficiencia renal, en este caso, en ratas Sprague-Dawley sometidas a nefrectomía subtotal (5/6 de la masa renal). Las ratas no tratadas desarrollaron un grado significativo de glomerulosclerosis, mientras que las ratas tratadas con moxonidina presentaron menores lesiones de esclerosis. La moxonidina fue tan eficaz como el ramipril, un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina, y ambos fueron superiores a la nifedipina en la reducción del daño renal⁷⁴.

EFFECTOS CARDÍACOS

En el hombre, la administración de moxonidina no se acompaña de modificaciones del gasto cardíaco ni de enlentecimiento de la frecuencia cardíaca,

pero sí se ha descrito la supresión de episodios de taquiarritmia⁷⁵. También se produce un importante descenso de las resistencias vasculares periféricas medidas tanto en reposo como durante ejercicio físico⁵⁵. En ratas, la moxonidina es capaz de reducir la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la arteriopatía coronaria⁷¹. En pacientes hipertensos, el grosor del tabique interventricular, evaluado mediante imagen de resonancia magnética, presenta una marcada reducción tras el tratamiento con moxonidina (0,2 ó 0,4 mg/día) durante seis meses. Consecutivamente se detectó un aumento del diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la diástole, lo que se acompaña del aumento de la reserva y el flujo sanguíneo coronario^{76,77}.

EFFECTOS NEUROHORMONALES

La administración de moxonidina en el hombre produce un descenso a las seis horas de las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina, pero no de dopamina. Esta disminución presenta una correlación significativa con el descenso de la PAS y PAD. Simultáneamente, se detecta un descenso de la actividad renina plasmática⁴⁶.

En otro estudio que valoró los cambios neurohormonales en los pacientes tanto en reposo como durante ejercicio físico se comprobó el descenso de la noradrenalina, de la actividad renina plasmática y de la aldosterona, tanto en reposo como en ejercicio. En este estudio no se apreciaron cambios en los niveles plasmáticos de adrenalina. La angiotensina I presentó un descenso en reposo. Por el contrario, el factor natriurético atrial disminuyó durante el ejercicio⁵⁵.

LUGAR DE LOS NUEVOS AGENTES CENTRALES EN EL TRATAMIENTO HIPOTENSOR

A la vista de la extensa panoplia de hipotensores disponibles puede ser útil intentar definir, dentro de la indicación genérica de hipertensión arterial, el subgrupo de pacientes que más puedan beneficiarse del uso de agentes centrales. La activación del SNS parece ocupar un lugar central en la patogenia de los estadios iniciales de la hipertensión arterial. Por tanto, la primera indicación estaría en pacientes jóvenes con inicio reciente del cuadro hipertensivo, donde es detectable la activación del sistema nervioso simpático, y en los cuales la indicación actual son los betabloqueantes. En este grupo de pacientes son una opción primaria cuando el enfermo padezca enfermedad pulmonar o los betabloqueantes di-

ficulten la realización de ejercicio físico. Pueden, a diferencia de los betabloqueantes asociarse también sin riesgo de bradicardia a los bloqueantes de los canales del calcio que poseen cualidades bradicardizantes.

En pacientes dislipémicos, sin otros factores asociados, este tipo de fármaco pueden ser útiles sin empeorar el cuadro metabólico en la misma medida que los antagonistas del calcio o los medicamentos que actúan sobre el eje renina-angiotensina. Esta cualidad es especialmente importante en los pacientes diabéticos, en los cuales los nuevos agentes centrales podrían ser un tratamiento ventajoso si se confirma su capacidad para mejorar el control glucémico y donde, una vez más, podrían ser un buen sustituto de los betabloqueantes.

Por último, presentan interesantes perspectivas en los pacientes que muestran gran variabilidad de la presión arterial, donde su hermana mayor, la clonidina, ha demostrado ser un tratamiento eficaz, limitado por sus efectos secundarios y su posología. Su capacidad para reducir la actividad del SNS podría ser de utilidad en pacientes con personalidad ansiosa y frecuentes crisis nerviosas que, habitualmente, se asocian a elevación de la presión arterial.

En cualquier caso, la presencia de este nuevo grupo de fármacos abre nuevas posibilidades en el tratamiento de la hipertensión y los trastornos clínicos asociados que solamente la ampliación de nuestra experiencia y conocimientos permitirá conocer en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Esler M: The sympathetic nervous system and catecholamines release and plasma clearance in normal blood pressure control, in ageing, and in hypertension. En: Laragh JR, Brenner BM (ed.). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* (2ª ed.). Nueva York: Raven Press. pp. 755-773, 1995.
- Mark AL: The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens* 14 (Supl. 5): S159-S165, 1996.
- Sun MK: Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Prog Neurobiol* 47: 157-234, 1995.
- Messerli FH, Frohlich ED, Suárez DH, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG y cols.: Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 64: 760-764, 1981.
- Julius S: Autonomic nervous dysfunction in essential hypertension. *Diabetes Care* 14: 249-259, 1991.
- Julius S, Krause L, Schork N, Mejía AD, Jones KA, Van de Ven C y cols.: Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 9: 77-84, 1991.
- Saruta T, Kumagai H: The sympathetic nervous system in hypertension and renal disease. *Current Opinion Nephrol Hypertens* 5: 72-79, 1996.
- Dao T, Kallasam MT, Parmer RJ, Le HC, Le Verge R, Kennedy BP y cols.: Expression of altered alfa2-adrenergic phenotypic traits in normotensive humans at genetic risk of hereditary (essential) hypertension. *J Hypertens* 16: 779-792, 1998.
- Julius S: The defense reaction: a common denominator of coronary risk and blood pressure in neurogenic hypertension? *Clin Exp Hypertens* 17: 375-386, 1995.
- Lázaro ML, Valdés M, Marcos T, Guarch J: Borderline hypertension, daily stress and psychological variables. *Stress Med* 9: 215-220, 1993.
- Jem S, Wall U, Bergbrandt A: Long-term stability of blood pressure and pressor reactivity to mental stress in borderline hypertension. *Am J Hypertens* 8: 20-28, 1995.
- Julius S, Nesbitt S: Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 9: 113S-120S, 1996.
- Mangoni AA, Mircoli L, Giannattanasio C, Mancina G, Ferrari AU: Effect of sympathectomy on the mechanical properties of common carotid and femoral artery. *Hypertension* 30: 1085-1088, 1997.
- Grassi G, Giannattanasio C, Failla M, Pesenti A, Peretti G, Marinoni E y cols.: Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension* 26: 348-354, 1995.
- Marcus R, Krause L, Weder AB, Mejía AD, Schork NJ, Julius S: Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh blood pressure study. *Circulation* 90: 928-936, 1994.
- Izzo JL: Sympatheticoadrenal activity, catecholamines, and the pathogenesis of vasulopathic hypertensive target-organ damage. *Am J Hypertens* 2: 305S-312S, 1989.
- Coca A, De la Sierra A: Mecanismos patogénicos de la hipertrofia cardíaca en la hipertensión arterial. *Med Clin* 97: 667-676, 1991.
- Julius S: Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 21: 886-893, 1993.
- Goto Y: Effect of alpha and beta-blocker antihypertensive therapy on blood lipids: a multicenter trial. *Am J Med* 76: 72-78, 1984.
- Tanaka N, Sakagushi S, Oshige K, Niimura T, Kanehisa T: Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein composition. *Metabolism* 25: 1071-1075, 1976.
- Katz J, McGarry JD: The glucose paradox. Is glucose a substrate for liver metabolism? *J Clin Invest* 74: 1901-1090, 1984.
- Leren TP: Doxazosin increases low-density lipoprotein receptor activity. *Acta Pharmacol Toxicol* 56: 269-272, 1985.
- Goto Y: Effects of alpha and beta-blocker antihypertensive therapy on blood lipids: a multicenter trial. *Am J Med* 76: 72-78, 1984.
- Scheurink AJW, Balkan B, Strubbe JH, Van Dijk G, Steffens AB: Overfeeding, autonomic regulation and metabolic consequences. *Cardiovasc Drugs Ther* 10: 263-274, 1996.
- Lees KR, Reid JL: The pharmacology of antihypertensive drugs and drug-drug interactions. En: Lagagh JH, Brenner BM (ed.). *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* (2ª ed.). Nueva York: Raven Press. pp. 2985-2995, 1995.
- Van Zweiten PA, Chalmers JP: Different types of centrally acting antihypertensives and their targets in the central nervous system. *Cardiovasc Drugs Ther* 8: 787-799, 1994.
- Bousquet P, Feldman J, Schwartz J: Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 230: 232-236, 1984.
- Parini A, Couprie I, Graham R, Uzielli I, Atlas D, Lanier SM: Characterization of an amidazoline guanidium receptor distinct from the alpha2 adrenergic receptor. *J Biol Chem* 264: 11874-11878, 1989.

29. Ennsberger P, Meeley MP, Reis DJ: Clonidine binds to imidazoline binding sites as well as α_2 -adrenoceptors in the rostral ventrolateral medulla. *Eur J Pharmacol* 134: 1-13, 1987.
30. Emsberger P, Damon TH, Graff LM, Schäfer SG, Christen MO: Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I_1 -imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther* 264: 172-182, 1993.
31. Miralles A, Olmos G, Sastre M, Barturen F, Martín I, García-Sevilla JA: Discrimination and pharmacological characterization of I_2 -imidazoline sites with [3 H]-idazoxan and α_2 -adrenoceptors with [3 H]-RX 821002 (2-methoxy-idazoxan) in the human and rat brains. *J Pharmacol Exp Ther* 264: 1187-1197, 1993.
32. Kamisaki Y, Ishikawa T, Takao Y, Omodani H, Kuno N, Itoh T: Binding of [3 H]-p-aminoclonidine to two sites, α_2 -adrenoceptors and imidazoline binding sites. *Brain Res* 514: 15-21, 1990.
33. Emsberger P, Meeley MP, Reis DJ: Neuroblastomaglioma hybrid cells contain clonidine displacing substance. *Eur J Pharmacol* 174: 135-138, 1989.
34. Regunathan S, Reis DJ: Imidazoline receptors and their endogenous ligands. *Ann Rev Pharmacol Tox* 36: 511-544, 1996.
35. Ennsberger P, Friedman JE, Kotlesky RJ: The I_1 -imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens* 15 (Supl. 1): S9-S23, 1997.
36. Ennsberger P, Westbrooks KL, Christen MO, Schäfer SG: A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I_1 -imidazoline receptor. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Supl. 4): S1-S10, 1992.
37. Buccafusco JJ, Lapp CA, Westbrooks KL, Ennsberger P: Role of medullary I_1 -imidazoline and α_2 -adrenergic receptors in the antihypertensive responses evoked by central administration of clonidine analogs in conscious spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 273: 1162-1171, 1995.
38. Ennsberger P, Damon TH, Graff LM, Christen MO, Schäfer SG: Moxonidine, a centrally-acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I_1 -imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther* 264: 172-182, 1993.
39. Ennsberger P, Graves ME, Graff LM, Zakieh N, Nguyen P, Collins LA y cols.: I_1 -imidazoline receptors: definition, characterization, distribution and transmembrane signalling. *Ann N Y Acad Sci* 763: 22-42, 1995.
40. Haxhiu MA, Dreshaj I, Schäfer SG, Ennsberger P: Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by I_1 -imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 (Supl. 1): S1-S8, 1994.
41. Schmitt H, Fenard S: Action of α -adrenergic blocking drugs on the sympathetic centres and their interactions with the central sympatho-inhibitory effect of clonidine. *Arzneim Forsch* 23: 40-45, 1973.
42. Dominiak P: Historic aspects in the identification of the receptor and the pharmacology of imidazolines. *Cardiovasc Drug Ther* 8: 21-26, 1994.
43. Prichard BNC, Graham BR: Effective antihypertensive therapy: blood pressure control with moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 27 (Supl. 3): S38-S48, 1996.
44. Crisp P, Faulds D: Moxonidine. *Drugs* 44: 993-1012, 1992.
45. N'Guyen van Cao A, Levy B, Slama R: Non-invasive study of cardiac structure and function after rilmenidine for essential hypertension. *Am J Cardiol* 61: 72D-75D, 1988.
46. Kirch W, Hutt HJ, Plannitz V: Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol* 30: 1088-1095, 1990.
47. Fritz-Holmberg M, Planitz V: A selective α_2 -adrenoceptor agonist in arterial essential hypertension. *Curr Ther Res* 42: 138-146, 1987.
48. Prichard BNC: Clinical experience with moxonidine. En: Van Zwieten PA (ed.). *The I_1 imidazoline receptor agonist moxonidine: a new antihypertensive* (2^a ed.). Londres: RSM. pp. 49-77, 1996.
49. Frei M, Kuster L, Gardisch von Krosigk PP, Koch HF, Kuppers H: Moxonidine and hydrochlorotiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 (Supl. 1): S25-S28, 1994.
50. Prichard BNC, Simmons R, Rooks MJ, Haworth DA, Laws D, Wonnacott S: A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Supl. 4): S45-S49, 1992.
51. Wolf R: The treatment of antihypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Supl. 4): S42-S44, 1992.
52. Göthert M, Molderings GH: Modulation of norepinephrine release in blood vessels: mediation by presynaptic imidazole receptors and α_2 -adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Supl. 4): S16-S20, 1992.
53. Schmidt U, Frerick H, Kraft K, Shenk N, Low-Kroger A: Hypertension: a possible risk in road traffic. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Supl. 4): S50-S56, 1992.
54. Clement DL, De Buyzere M, Duprez DD: Influence de drugs on tensional variability. *J Hypertens* 12 (Supl. 8): S49-S53, 1994.
55. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M: Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 5: 967-972, 1991.
56. Ziegler G, Gemeinhardt A: ZNS-Effekte von moxonidin einem neuem zentralnervos wirkender antihypertensivum, in vergleich zu clonidin und placebo. *Klin Wochenschr* 66 (Supl. XIII): 41-42, 1988.
57. Schmidt U, Frerick H, Kraft K, Schenk N, Low-Kroger A: Hypertension: a possible risk in road traffic. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (Supl. 4): S50-S56, 1992.
58. Rupp H, Maisch B, Brilla CG: Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc Drug Ther* 10: 251-262, 1996.
59. Ennsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ: The I_1 -imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens* 15 (Supl. 1): S9-S23, 1997.
60. Schachter M, Luszick J, Jäger B, Verboom C, Söhle E: Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Safety* 19: 191-204, 1998.
61. Thoolen MJMC, Timmermans PBMWM, Van Zwieten PA: Discontinuation syndrome after continuous infusion of clonidine in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sci* 28: 2103-2109, 1981.
62. Webster J, Kvok HF: Rebound and aspects of tolerability of centrally acting hypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 27 (Supl. 3): 49-54, 1996.
63. Plänitz V: Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 27: 147-152, 1984.
64. Van Zwieten PA: Central receptors of imidazoline (I_1) as action site of central acting antihypertensive agents: moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens* 31: 50-55, 1998.
65. Ennsberger P, Kotlesky RJ, Collins LA, Bedol D: Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 10: 275-282, 1996.
66. Ennsberger P, Kotlesky RJ, Baskin JZ, Foley M: Refeeding hypertension in obese SHR. *Hypertension* 24: 699-705, 1994.
67. Tsoi E, CHan SL, Morgan NG: The imidazoline I_1 receptor agonist, moxonidine, inhibits insulin secretion from isolated rat islets of Langerhans. *Eur J Pharmacol* 284: 199-203, 1995.

68. Rosen P, Ohly P, Gleichman H: Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. *J Hypertens* 15 (Supl.): S31-S38, 1997.
69. Kaan EC, Brückner R, Frohly P, Tulp M, Schäfer SG, Ziegler D: Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrated approach towards pathophysiological mechanism in cardiovascular metabolic disorders. *Cardiovasc Risk Factors* 5 (Supl. 1): 19-27, 1995.
70. Allan DR, Penner SB, Smyth DD: Renal imidazoline preferring sites and solute excretion in the rat. *Br J Pharmacol* 108: 870-875, 1993.
71. Armah BI, Hofferber E, Stenzel W: General pharmacology of the novel centrally-acting antihypertensive agent moxonidine. *Arzneim Forsch* 39: 1426-1434, 1988.
72. Penner SB, Smyth DD: Central and renal I₁-imidazoline preferring receptors: two unique sites mediating natriuresis in the rat. *Cardiovasc Drug Ther* 8: 43-48, 1994.
73. Irzyniec T, Mall G, Greber D, Ritz E: Beneficial effect of nifedipine and moxonidine on glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. A micromorphometric study. *Am J Hypertens* 5: 437-443, 1992.
74. Mall G, Amann K, Ritz E: Modern antihypertensives and nephroprotection. *Cardiovas Risk Factors* 5 (Supl. 1): 33-39, 1995.
75. Rupp H, Dhalla KS, Dhalla NS: Mechanisms of cardiac cell damage due to catecholamines: significance of drugs regulating central sympathetic outflow. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 (Supl. 1): 16-24, 1994.
76. Eichstädt H, Gatz G, Schröder R, Kreuz D: Linksventrikuläre hypertrophieregression unter einer therapie mit moxonidin. *J Pharmacol Ther* 1: 12-17, 1991.
77. Motz W, Vogt M, Scheler S, Strauer BE: Hypertensive coronary microcirculation effects of the imidazoline receptor agonist moxonidine. *Cardiovasc Risk Factors* 5 (Supl. 1): 28-32, 1995.