

Presión arterial media, variabilidad y reactividad. Efectos de la clonidina

J Ocón Pujadas y J Mora Maciá

Fundación Puigvert. Servicio de Nefrología. Sección de Hipertensión. Barcelona

RESUMEN

Objetivos: Para estudiar la relación entre la presión arterial (PA), su variabilidad (VPA) y la reactividad (RPA) hemos dado a 12 hipertensos esenciales clonidina para disminuir la actividad adrenérgica del SNC.

Métodos: Utilizamos la monitorización no invasiva de la PA durante 24 h, en reposo, para el estudio de la PA y de la VPA. La RPA se estudió mediante el ejercicio isométrico (EI). Determinamos catecolaminas plasmáticas (CAp), ARP y aldosterona. El protocolo se realizó antes y después de administrar clonidina.

Resultados: Las CAp disminuyeron con clonidina: NA, de 251 ± 106 a 145 ± 40 . A, de 49 ± 35 a 25 ± 17 . DA, de 73 ± 41 a 59 ± 38 . La PA de 24 h (mmHg) disminuyó de $159,73 \pm 13/98,36 \pm 6$ a $145,34 \pm 14/90,09 \pm 6$, $p < 0,0009/p < 0,0003$. La FC (ppm), de 65 ± 8 a 56 ± 8 , $p < 0,0009$. No se observó ningún cambio en la VPA sistólica ni diastólica de 24 h (mmHg): antes de clonidina, $12,33 \pm 3/9,14 \pm 4$, y la VFC (ppm), 6 ± 2 . Después de clonidina, $12,72 \pm 3/8,19 \pm 1$, VFC: 6 ± 2 , NS. La clonidina no evitó el aumento de PA y CAp después del EI (mmHg) para la PAS, +43; PAD, +28 mmHg; FC, +26 ppm. Después de la clonidina: PAS, +49 mmHg; PAD, +28 mmHg; FC, +23 ppm, NS. Lo mismo sucede con las CP, aumentando después del EI: NA, +49%; A, +122%, excepto DA, -4%. Estos incrementos persisten después de la clonidina: NA, +67%; A, +160% y DA, +24%. Los cambios no fueron significativos excepto para la DA, $p < 0,0001$. La actividad del SRAA disminuyó con la clonidina: ARP basal, $1,2 \pm 1,2$; final, $0,2 \pm 0,1$ ng/ml/h, $p < 0,01$. La aldosterona de $0,3 \pm 0,1$ a $0,2 \pm 0,1$, nmol/L, $p < 0,03$. Por tanto disminuye la PA, pero no varía la VPA. Persiste el incremento de PA con el EI y el incremento de CP después del mismo.

Conclusiones: A raíz de estos resultados se sugiere que la PA, la VPA y la RPA, funcionan y se regulan por mecanismos distintos y no se controlan, salvo la PA, disminuyendo la actividad adrenérgica. VPA y RPA al EI sobrepasan los mecanismos de regulación de los barorreceptores. La clonidina no disminuye los tres factores estudiados simultáneamente, disminuyendo sin embargo el nivel de la PA; los incrementos de la VPA y de la RPA parten de niveles más bajos de presión, lo que puede ser importante clínicamente.

Palabras clave: Hipertensión arterial esencial. Variabilidad. Reactividad. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sistema adrenérgico. Clonidina. Monitorización PA de 24 horas.

Recibido: 20-X-95.
En versión definitiva: 16-I-96.
Aceptado: 18-I-96.

Correspondencia: Dr. J Ocón Pujadas.
Servicio de Nefrología.
Sección de Hipertensión.
Cartagena, 340.
08025 Barcelona.

MEAN BLOOD PRESSURE EFFECTS OF CLONIDINE

SUMMARY

Objective: To study the relationship of blood pressure (BP), its variability (BPV) and reactivity (BPR), we gave to a group of 12 essential hypertensives clonidine to decrease adrenergic activity from the CNS.

Methods: 24-h BP and BPV were measured with 24 h non invasive blood pressure recording. BPR was studied with isometric exercise (IE). We determined plasma catecholamines (PCA), plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone (PAL). All the protocol was carried out before and after clonidine treatment.

Results: PCA decreased with clonidine: NE, from 251 ± 106 to 145 ± 40 . E, from 49 ± 35 to 25 ± 17 and DA, from 73 ± 41 to 59 ± 38 , pg/ml. 24 h BP (mmHg) and HR decrease also: from $159.73 \pm 13/98.36 \pm 6$ to $145.34 \pm 14/90.09 \pm 6$, $p < 0.0009/p < 0.0003$; HR (bpm) from 65 ± 8 to 56 ± 8 , $p < 0.0009$. No change was observed in 24 h BPV (mmHg): SBPV/DBPV $12.33 \pm 2/9.14 \pm 4$ vs $12.72 \pm 3/8.19 \pm 1$, NS. HR 6 ± 2 vs 6 ± 2 , NS. Clonidine could not avoid the BP and PCA increase after IE. SBP +43, DBP +28 mmHg; HR +26 bpm. Following clonidine they were: SBP +49 mmHg; DBP +28 mmHg; HR +23 bpm, NS. Something similar happened with PCAs, increasing after IE: NE, 49%; E, 122%, only DA decreased, -4%. Those increments also persisted with clonidine: NE, 67%, E, 160% and DA, 24%. When compared with values before treatment only changes in DA became significant, $p < 0.000001$. The RAAS activity was lowered by clonidine: PRA decreased from 1.2 ± 1.2 to 0.2 ± 0.1 , ng/ml/h., $p < 0.01$. PAL from 0.3 ± 0.1 to 0.2 ± 0.1 , nmol/L, $p < 0.03$, such a lowering in activity help in keeping BP down but could not change BPV and could not avoid the increase in BPR values nor increment in PCA after IE.

Comments: BP, BPV and BPR seem to be different components of 24 h BP, decreasing CNS adrenergic activity with clonidine controls BP but not BPV nor BPR. It may seem that the center control for those components is different, and that BPR to the IE overcomes the buffering mechanism from the baroreceptors. There is no antihypertensive drug that would substantially lower the increments in BP to IE nor BPV. One final consideration would be that even if BPV and BPR are not regulated they do so from a lower level of BP which may have its clinical importance.

Key words: *Essential hypertensives. Mean blood pressure clonidine. Adrenergic system.*

INTRODUCCION

Los componentes básicos desde el punto de vista clínico de la presión arterial son el nivel medio de presión diurna y nocturna, al que llamamos aspecto tónico; la variabilidad a largo plazo, también llamada aleatoria, y las diferencias día/noche de presión: variabilidad diaria o nictemeral, lo que se denomina aspecto fásico. Además, en la variabilidad aleatoria puede incluirse la respuesta a diversos estímulos agudos (reactividad)¹.

Estos componentes se relacionan con grados diversos de riesgo cardiovascular^{2,3}; sin embargo, con los fármacos actuales de que disponemos, el tratamiento se dirige principalmente al control de los niveles medios de presión, dada la dificultad en controlar su va-

riabilidad y reactividad. En todos estos componentes interviene de una forma decisoria la actividad adrenergica, aunque no sabemos si estos parámetros de la presión arterial están interrelacionados fisiológicamente o, por el contrario, son fenómenos distintos, siendo la variabilidad y la reactividad factores de riesgo independientes del nivel medio de presión arterial⁴⁻⁶.

La intención de este estudio ha sido investigar si estos factores tienen un mecanismo de control común. Para ello hemos utilizado la clonidina, un agonista adrenérgico presináptico para los receptores alfa-2, capaz de disminuir el flujo adrenérgico central, a un grupo de hipertensos esenciales, estudiándolos bajo situaciones de máxima y mínima actividad: la reactividad con el ejercicio isométrico y los compo-

nentes tónicos y fásicos de la presión arterial mediante monitorización de la misma, durante 24 horas, con un aparato automático no invasivo (Dinamap R) ⁷.

MATERIAL Y METODOS

Los sujetos del estudio han sido 12 individuos con hipertensión arterial esencial ligera/moderada, grado I de la OMS. En total, 7 hombres y 5 mujeres cuya edad era de 46 ± 10 años. Se descartó hipertensión secundaria mediante nuestro protocolo de estudio de hipertensión arterial. Ningún paciente había recibido medicación antihipertensiva durante 15 días con anterioridad al estudio.

Los pacientes ingresaron en nuestra unidad de hipertensión y después de 4 días de estabilización de su presión arterial se comenzó el protocolo de estudio. Se les aplicó una dieta de contenido en sal estándar, de 8 a 10 gramos diarios.

La presión arterial se midió mediante método oscilométrico, con aparato automático no invasivo (Dinamap[®] y durante 24 horas, guardando los pacientes reposo en cama. La presión arterial casual se midió con un esfigmomanómetro de mercurio y utilizando el primero y el quinto sonido de Korotkoff como presión arterial sistólica y diastólica respectivamente. Sólo aquellos sujetos cuya presión arterial diastólica casual tomada al cuarto día en posición sentada era igual o superior a 95 mmHg entraron en el estudio.

La monitorización de la PA se realizó con intervalos de toma de presión cada 30 minutos, tanto para el período diurno como para el nocturno. Este primer registro se consideró como basal. Al día siguiente, antes de las 8 de la mañana, se administró a los pacientes un vaso de zumo de naranja, para evitar cualquier disminución significativa de la glicemia y no interferir así con los niveles plasmáticos de catecolaminas. (CAp). Simultáneamente se colocó un catéter endovenoso en la vena radial del brazo no dominante. A los treinta minutos se tomó sangre para determinar las CAp, actividad de renina plasmática (ARP), aldosterona (ALDp) y electrolitos, Na y K. A los 5 minutos, permitiendo la estabilización de la PA, se efectuó un ejercicio isométrico (E) con un dinamómetro, pidiendo a los pacientes que apretaran durante tres minutos a un tercio de su fuerza máxima experimentada unos momentos antes. Se les instruyó que respiraran por la boca para evitar cualquier maniobra de Valsalva durante el mismo. La PA y la FC se midieron cada minuto y al final de la prueba se extrajo nuevamente sangre para las determinaciones antes mencionadas.

Al finalizar el test, los pacientes recibieron 0,150

mg de clonidina oral cada doce horas. Esta dosis se incrementó el tercer día a 0,300 mg cada 12 horas si la presión casual de la mañana era similar o superior a 90 mmHg de PAD. Al cuarto día se practicó un nuevo E) y se repitieron las tomas de muestras de sangre, tal como se especifica al principio, para realizar las mismas determinaciones hormonales.

El estudio se dio por terminado con una nueva monitorización de PA de 24 horas. El análisis de las 24 horas de monitorización de PA se dividió en dos períodos, día y noche, de acuerdo con los horarios seguidos en el hospital. La presión diurna entre las 8 y las 22 horas y la nocturna entre las 22 horas y las 8 horas del día siguiente.

Para valorar los registros se utilizó la media aritmética de la PAS, PAD y FC de cada período. La desviación estándar correspondiente se consideró como la variabilidad aleatoria. La diferencia de las medias de presión día/noche se consideró como la variabilidad nictemeral.

La ARP y la ALDp se determinaron mediante radioinmunoensayo (Sorin Co). Las catecolaminas plasmáticas (noradrenalina [NA], adrenalina [A] y dopamina [DA]) se determinaron mediante ensayo radioenzimático (Cat-a-Kit Assay, Upjohn).

El tratamiento estadístico se realizó mediante el programa Microstat para ordenador personal. Para la observación de diferencias entre las fases del estudio se utilizó el análisis de la varianza, y para la comparación medias se aplicó el test de Student para observaciones pareadas. Cada sujeto fue su propio control.

RESULTADOS

Presión arterial

En la [tabla I](#) se encuentran los cambios de presión arterial y frecuencia cardíaca de las 24 horas, así como los diurnos y nocturnos antes y después de haber tomado clonidina. Todos ellos muestran una disminución apreciable de las medias de presión, con alto grado de significación estadística. En la [figura 1](#) se muestra el perfil de estos parámetros recogidos mediante monitorización en reposo. La escasa diferencia entre el día y la noche se debe a que el registro de la PA se hizo en reposo.

Variabilidad nictemeral. Diferencias día/ noche de PA y FC

Las diferencias día/noche de PA y FC antes y después del tratamiento se muestran en la [tabla II](#). Todas las diferencias son significativas si se consideran las diferencias según datos pareados. Estas diferencias se

Tabla I. Valores de la PA (mmHg) y FC (ppm) de 24 h, diurnos y nocturnos, antes y después del tratamiento con clonidina.

	Pre-clonidina	Post-clonidina	Significación
PAS 24 h.....	159,73 ± 13	145,34 ± 14	p < 0,0009
PAD 24 h.....	98,36 ± 6	90,09 ± 6	p < 0,0003
FC 24 h.....	65 ± 8	56 ± 8	p < 0,0009
PAS día.....	161,91 ± 14	146,75 ± 22	p < 0,0001
PAS noche.....	153,83 ± 13	147,33 ± 17	p < 0,01
PAD día.....	101,16 ± 6	88,08 ± 14	p < 0,0002
PAD noche.....	96,50 ± 4	91,25 ± 8	p < 0,03
FC día.....	68 ± 10	58 ± 8	p < 0,0001
FC noche.....	60 ± 10	52 ± 6	p < 0,0001

Tabla II. Variabilidad nictemeral: diferencias día/noche de la PA y FC antes y después de la administración de clonidina.

Variabilidad	Pre-clonidina	Post-clonidina	Significación
Diferencia PAS	8,08 ± 7 (p < 0,0002)	-0,58 ± 8 (NS)	p < 0,007
Diferencia PAD	4,66 ± 5 (p < 0,0008)	-3,16 ± 10 (NS)	p < 0,01
Diferencia FC	6 ± 5 (p < 0,0009)	5 ± 4 (p < 0,0001)	NS

Los valores entre paréntesis se refieren a la significación de las diferencias D/N de las medias de PA y FC.

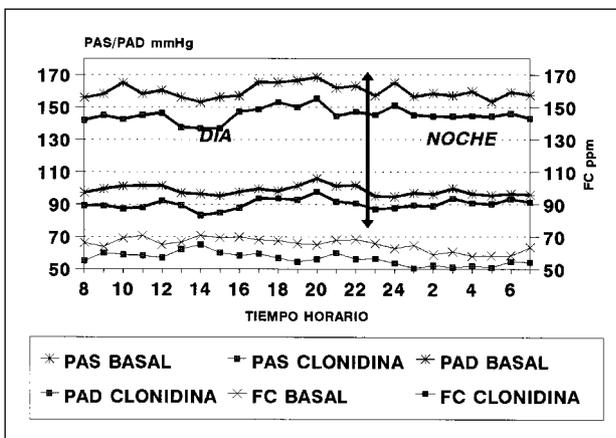


Fig. 1.— Monitorización ambulatoria Presión arterial 24 horas.

anulan prácticamente después del tratamiento. Debe considerarse que los pacientes estaban en cama, por lo que estas diferencias no pueden compararse con las diferencias día/noche consideradas ambulatoriamente, donde el tratamiento es más difícil que homologue estos resultados.

Variabilidad aleatoria PA y FC

En la [tabla III](#) se detallan los diversos grados de variabilidad aleatoria: las fases diurna y nocturna, así como la de las 24 horas, comparando los valores basales con los obtenidos después de la administración de clonidina. Sólo la variabilidad de la PAD nocturna presenta una significación estadística de p < 0,03 si basamos la comparación en datos pareados. Los demás valores de variabilidad de PAS, PAD y FC diurnas, como los nocturnos, salvo lo ya mencionado, así como la variabilidad correspondiente a todo el período de observación de 24 horas, no presentan ninguna significación estadística.

Tabla III. Cambios en la variabilidad aleatoria de la PA (mmHg) y FC (ppm) antes y después de la administración de la clonidina.

Variabilidad	Pre-clonidina	Post-clonidina	Significación
PAS 24 h	12,33 ± 3	12,72 ± 3	NS
PAD 24 h	9,14 ± 4	8,19 ± 1	NS
FC 24 h	6 ± 2	6 ± 2	NS
PAS día	12,41 ± 2	14,16 ± 3	NS
PAD día	8,51 ± 1	8,50 ± 2	NS
FC día	6 ± 3	5 ± 1	NS
PAS noche	9,8 ± 4	11,41 ± 3	NS
PAD noche	7,16 ± 2	8,41 ± 1	NS
FC noche	5 ± 2	4 ± 2	NS

Ejercicio isométrico

Los valores de PA y FC basales y a los minutos 1, 2 y 3 del E1 antes y después del tratamiento se incluyen en la [tabla IV](#). Se demuestran incrementos progresivos de PA y FC significativos entre sí tanto antes como después de la clonidina. Después del tratamiento, la PA descendió, dando valores inferiores a los basales en cada fase del test, aunque sí se observó un incremento de PA significativo en cada minuto del test, excepto por la frecuencia cardíaca.

Estudios hormonales

Tanto la ARP como la aldosterona en plasma descendieron después de la ingesta de la clonidina signi-

Tabla IV. Cambios en la presión arterial con el ejercicio isométrico.

PA mmHg FC ppm	Pre-clonidina	Post-clonidina	Significación
PAS basal	161,58 ± 13	144,33 ± 21	p < 0,01
PAS 1. ^{er} min	183,33 ± 15	163,50 ± 21	p < 0,0008
PAS 3. ^{er} min	205,12 ± 23	193,75 ± 19	NS
PAD basal	100,41 ± 6	89,91 ± 12	p < 0,0008
PAD 1. ^{er} min	119,09 ± 8	106,33 ± 8	p < 0,0006
PAD 1. ^{er} min	128,83 ± 15	118,41 ± 16	p < 0,03
FC basal	69 ± 8	63 ± 14	NS
FC 1. ^{er} min	86 ± 11	79 ± 13	NS
FC 3. ^{er} min	95 ± 21	86 ± 16	NS

ficativamente, así como las catecolaminas plasmáticas, excepto la dopamina. Todos estos datos se encuentran en la [tabla V](#). En el ejercicio isométrico basal, la NA y la A aumentaron significativamente, no así la DA. Al practicar el segundo E1 ya con clonidina, los valores previos de NA y A disminuyeron respecto a los basales, pero experimentaron un incremento significativo al final del test. La DA permaneció prácticamente igual ([tabla VI](#)).

Tabla V. Cambios hormonales producidos por el tratamiento con clonidina.

	Basal	Clonidina	Significación
ARR, ng/ml/h	1,2 ± 1,2	0,2 ± 0,1	p < 0,01
Aldosterona, nmol/L	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	p < 0,03
Noradrenalina, pg/ml	251 ± 106	145 ± 40	p < 0,005
Adrenalina, pg/ml	49 ± 35	25 ± 17	p < 0,03
Dopamina, pg/ml	73 ± 41	59 ± 38	NS

Tabla VI. Cambios en las catecolaminas plasmáticas (pg/ml) ejercicio isométrico.

	Pre-clonidina	Post-clonidina	Significación
<i>Basal E1</i>			
Noradrenalina	251 ± 106	145 ± 40	p < 0,0001
Adrenalina	49 ± 35	25 ± 17	p < 0,03
Dopamina	73 ± 41	59 ± 38	NS
<i>Post E1</i>			
Noradrenalina	376 ± 112 *	244 ± 129 *	p < 0,0005
Adrenalina	109 ± 66 *	66 ± 35 *	p < 0,02
Dopamina	70 ± 32	74 ± 45	NS

Los asteriscos hacen referencia a la comparación de los valores antes y después del E1. * = p < 0,0005.

DISCUSION

La monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 h, MAPA, ha introducido el concepto de que la presión arterial es un parámetro biológico variable en el tiempo. Su utilización en la clínica es útil para definir los cambios de PA durante las 24 horas ^{1,2}: variabilidad diaria, variabilidad aleatoria y reactividad, esta última representa un 20% aproximadamente de la variabilidad aleatoria ³. Tales parámetros pueden considerarse como factores de riesgo cardiovascular, juntamente con la presión arterial media ³⁻⁷. Verdecchia señala que la monitorización ambulatoria permite estratificar el riesgo cardiovascular independientemente de la presión casual y otros indicadores de riesgo, como la ecocardiografía y la hipertrofia ventricular izquierda. Muestra cómo la morbilidad cardiovascular es baja en la hipertensión de bata blanca y muy elevada en mujeres con hipertensión ambulatoria y unas diferencias de presión día/noche ausentes o disminuidas ⁸. La relación entre el nivel de presión arterial casual con el riesgo cardiovascular está bien establecida ⁴, esta correlación aumenta si consideramos la media de la presión arterial de 24 horas ⁶⁻⁹. La variabilidad puede expresar daño en los órganos diana ⁵; aumenta con la edad y con los niveles de presión arterial como expresión de pérdida de elasticidad arterial y disfunción de los barorreceptores ¹⁰. La sensibilidad de los barorreflejos se encuentra disminuida en individuos ancianos, lo que puede explicar los cambios en variabilidad y diferencias día/noche en esta población ¹¹. Otros estudios parecen avalar la variabilidad de la presión diastólica diurna como marcador independiente de riesgo cardiovascular ¹². Los aumentos agudos de presión arterial se relacionan con crisis de isquemia de miocardio ¹³.

Si embargo, no está bien establecido si la presión arterial media, su variabilidad y reactividad comparten los mismos mecanismos de regulación. Algunos estudios sugieren que estos parámetros funcionan separadamente y están controlados por distintos mecanismos neurógenos. Weder describe una respuesta distinta en la variabilidad y presión arterial media al bloqueo betaadrenérgico y a la estimulación alfa central después del ejercicio isométrico ¹⁴. Di Bona mostró en ratas que al inyectar guanabenz dentro del núcleo central de la amígdala la respuesta al estrés ambiental queda abolida pero se mantiene la respuesta presora y la taquicardia, lo que sugiere que podría haber una distribución diferenciada del flujo eferente simpático ¹⁵.

Los niveles de presión arterial pueden tener relación con la reactividad: algunos autores la consideran como expresión de aspectos conductuales del individuo. En ratas espontáneamente hipertensas y en

las Wistar-Kyoto se ha demostrado que la hiperactividad se relaciona con los niveles medios de presión arterial¹⁶. Lerman, en un intento de identificación de los individuos normotensos en el hospital, pero hipertensos en el trabajo, observó que tenían características propias de la personalidad tipo A. Este autor considera esta elevación de presión arterial en el trabajo como un aumento en la reactividad vascular¹⁷.

Turjanma, propone que la reactividad está causada por las actividades diarias, influyendo tanto en los niveles de presión arterial como en su variabilidad¹⁸. Parati observó niveles más altos de presión arterial en hijos de hipertensos, aun siendo normotensos¹⁹. Ravogli muestra en un grupo de hijos descendientes de hipertensos una elevación temprana de la presión arterial, aunque no puede demostrar ningún aumento superior de presión arterial respecto a los sujetos controles después de aplicar una serie de pruebas de reactividad²⁰. En el estudio Tecumseh, sin embargo, se sugiere que sujetos hiperreactivos en la consulta médica (hipertensos de bata blanca) e hipertensos límite presentan unos parámetros de riesgo cardiovascular aumentados respecto a los normotensos. Por otro lado, los hipertensos límite presentan un nivel de presión arterial en su domicilio superior a los hiperreactivos, sugiriendo que los pacientes hiperreactivos presentan un riesgo aterogénico independiente a los niveles de presión arterial^{21,22}.

Por lo dicho, la disminución de la variabilidad y la reactividad implicaría una atenuación del riesgo cardiovascular, por lo que su control debería ir paralelo al control que debe ejercerse sobre los niveles medios de presión arterial.

Clement revisa la influencia de los diversos fármacos sobre la variabilidad de la PA y concluye, por lo expuesto en la literatura, que sólo en experimentos animales se ha podido demostrar una disminución de la variabilidad con fármacos que afectan la actividad adrenérgica, como la clonidina y prazosín más fentolamina. La atropina parece que afecta tanto la variabilidad de la PA como de la frecuencia cardíaca. Por tanto, la variabilidad de la PA parece estar en función del tono adrenérgico y vagal²³. Los barorreceptores son los principales controladores de la variabilidad latido a latido, según la actividad adrenérgica con que el sistema nervioso central mantiene la presión arterial en su fase tónica. El análisis espectral demuestra que dicha actividad adrenérgica es el componente principal de la presión arterial²⁴; de ahí nuestro planteamiento del tratamiento con clonidina para observar qué sucede en la presión arterial media, su variabilidad y su reactividad al disminuir el flujo adrenérgico central.

En este estudio, al mantener los pacientes en reposo, aunque no aislados, algunos parámetros podrían atenuarse, como la presión arterial media y las dife-

rencias día/noche, por disminución de la actividad adrenérgica central, tal como se ha observado al estudiar los factores que provocan las diferencias de PA entre reposo y actividad²⁵⁻²⁷; sin embargo, tendría la ventaja de poder apreciar diferencias menores que con un MAPA habitual.

Hemos mostrado que la administración de clonidina disminuye la ARP, la ALDp, las CA plasmáticas, la PAM y la FC, así como las diferencias entre la presión arterial diurna y nocturna, manteniendo igual la variabilidad aleatoria y el incremento de PA y catecolaminas plasmáticas después del ejercicio isométrico.

La clonidina disminuye la actividad de los sistemas vasopresores, tales como el SRAA y las catecolaminas plasmáticas, atenuando el componente tónico de la presión arterial, es decir, la presión arterial media, diurna y nocturna, y por tanto también las diferencias día/noche —diferencias de dos componentes tónicos— y la frecuencia cardíaca; sin embargo, la clonidina no puede alterar el componente fásico de la presión arterial al que nos referimos como variabilidad aleatoria diurna y nocturna, controlada además por el arco barorreflejo carotídeo, ni puede impedir el incremento de presión arterial, frecuencia cardíaca y catecolaminas que siguen al ejercicio isométrico por la estimulación de un poderoso reflejo somato-simpático.

Estudios hechos con la MAPA muestran que la actividad física y mental puede elevar la presión arterial media, pero mantiene la variabilidad aleatoria global sin cambios. No existe diferencia importante entre la variabilidad aleatoria de la presión arterial durante las actividades diarias y la variabilidad aleatoria observada con registros efectuados en reposo. Van den Meiracker demostró que en individuos aislados de estímulos externos lo que realmente varía es la presión arterial media, mientras que la variabilidad permanece sin cambios²⁸.

Los cambios de presión se relacionan con el estado de alerta, la actividad mental y física, la edad y los niveles medios de presión y se controlan por los barorreceptores carotídeos mediante cambios producidos en la frecuencia cardíaca, mientras que el descenso de la presión arterial durante el período de descanso nocturno obedece a una disminución en la actividad adrenérgica del sistema nervioso central, un aumento en la actividad parasimpática, así como un aumento de sustancias vasodepresoras como las endorfinas. A pesar de estos mecanismos de control, la variabilidad aleatoria, diurna o nocturna, permanece prácticamente invariable al administrar clonidina.

La clonidina actúa como agonista sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos e imidazólicos, emplazados ambos en el área C1 del núcleo reticular rostro-ventro-lateral (RVL) de la médula oblongata, el centro de mayor importancia para el control de la

presión arterial y la integración refleja²⁹. Desde ahí se controlan la médula suprarrenal, los receptores cardíacos y los vasos de resistencia, y el nivel tónico de la presión arterial^{30, 31}. La clonidina bloquea esta vía eferente, disminuyendo los niveles plasmáticos de catecolaminas, la liberación de renina, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Este mecanismo explica la disminución de la presión arterial media, así como las diferencias de presión arterial día/noche. El aumento brusco de la presión arterial con el ejercicio isométrico puede explicarse por la gran actividad adrenérgica que emerge desde esta área central, aumentando las resistencias periféricas y la frecuencia cardíaca. La clonidina no puede bloquear este aumento agudo de actividad adrenérgica que se refleja en el aumento temporal de las catecolaminas plasmáticas. El área C1 integra también los reflejos somatosimpáticos y nociceptivos y las alteraciones conductuales o emocionales, lo cual se expresa cuantitativamente en la variabilidad aleatoria. El área C1 mantiene conexiones con el núcleo del tracto solitario, que es la terminal neurológica del reflejo del seno carotídeo y de los barorreceptores cardiopulmonares involucrados en la variabilidad aleatoria, mediante receptores de tipo gabaérgico sobre los que la clonidina no tiene ningún efecto, lo que podría explicar esta dualidad de respuesta, puesta en evidencia en nuestro estudio.

Resumiendo: La administración de clonidina a hipertensos en reposo disminuye la presión arterial media diurna y nocturna, así como las diferencias de PA día/noche, pero no produce cambio alguno en la variabilidad aleatoria ni en la respuesta humoral y de PA al ejercicio isométrico. Creemos que el objetivo principal del tratamiento de la hipertensión arterial es disminuir los niveles de presión arterial media, más que intentar controlar la variabilidad aleatoria y los incrementos de presión arterial provocados por la reactividad inherente a cada individuo, ya que está lo suficientemente claro que la presión arterial media, el componente tónico, es el que está relacionado más poderosamente con la morbimortalidad cardiovascular³². De disminuir la presión arterial media, los cambios causados por la variabilidad o la reactividad alcanzarían unos niveles inferiores.

El problema terapéutico planteado es de difícil solución, puesto que aun así, con disminución de la presión arterial media, si la variabilidad permanece, no invalida los resultados del estudio transversal de Parati, donde para un nivel igual de presión arterial media de 24 horas la variabilidad está en relación directa con la puntuación dada para expresar el daño en los órganos diana y las complicaciones cardiovasculares⁵. Frattola y Parati³³ analizaron nuevamente este mismo grupo de pacientes a los 5 años de su estudio transversal. La variable más significativa que se

correlacionó con las lesiones cardiovasculares fueron los niveles de presión arterial casual, la presencia inicial de lesiones y la variabilidad a largo plazo detectada en la evaluación inicial. Las variaciones de la presión arterial, variabilidad a largo plazo, variabilidad aleatoria, podrían tener un valor pronóstico y estarían más relacionadas con el riesgo cardiovascular que la variabilidad a corto plazo, latido a latido, más bajo el control de los barorreceptores. La variabilidad aleatoria estaría más en función directa, no modulada, de la actividad adrenérgica central.

Nos hallamos ante la paradoja de que los fármacos controlan la presión arterial media, pero no hacen lo mismo con la variabilidad, las diferencias día/noche o el aumento matutino de la presión arterial, aquí no contemplado. Un fármaco recomendable sería aquel que redujera tanto el nivel medio de presión arterial como la fluctuación de la misma. Recientemente, Pickering ha demostrado que la administración del doxazosin por la noche tiene su efecto pico por la mañana, disminuyendo el incremento matutino de la presión³⁴, presumiblemente por neutralizar la mayor actividad adrenérgica presente en esta hora del día. Las nuevas técnicas de valoración de la acción de los fármacos han de aportar sin duda mejoras en el tratamiento de los diversos componentes de la presión arterial.

Bibliografía

1. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S y Laragh JP: Blood pressure activity during normal daily activities, sleep, and exercise. *JAMA* 247:992-996, 1982.
2. Mancia G: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2 (suppl):50S-54S, 1989.
3. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Ravogli A, Gropelli A, Cesana B y Mancia G: Comparison of the cardiovascular laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability. *J Hypertension* 6:481-488, 1988.
4. Perloff D, Solokow M y Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 9 (suppl 1):S33-S40, 1991.
5. Parati G, Pomidossi G, Albin F, Malaspina D y Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 5:93-98, 1987.
6. Devereux RB y Pickering TG: Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognosis implications. *J Hypertens* 8 (suppl 6):S125-S134, 1990.
7. White WB: Predicting hypertensive heart disease via non-invasive methodology: relationship between ambulatory blood pressure and cardiac indices derived by echocardiography and radionuclide ventriculography. *J Hypertens* 8 (suppl 6):S113-S118, 1990.
8. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G y cols.: Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 6:793-801, 1994.
9. Perloff D, Solokow M y Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 249:2792-2798, 1983.

10. Mora J, Ocón Jy Del Río G: Registro continuo de presión arterial con aparato no invasivo durante 24 horas (RCPAA). Comparación con la presión arterial en la consulta médica. Estudio de la variabilidad de la presión arterial. *Nefrología* VII:125-135, 1988.
11. Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W, Karemaker JM y Van Montfrans GA: Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension* 24:120-130, 1994.
12. Pickering TG y James GD: Ambulatory blood pressure and prognosis. *JHypertens* 12 (suppl 8):S29-S33, 1994.
13. Muller JE, Tiller GH y Stone PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 79:733-743, 1989.
14. Weder AB, Takiyyuddin M, Sekkarie MA y Julius S: Behaviour and hypertension: a pathophysiological puzzle. *JHypertens* 7 (suppl 1):S13-S17, 1989.
15. DiBona GF: Stress and sodium intake in neural control of renal function in hypertension. *Hypertension* 17 (suppl III):III-2-III-6, 1991.
16. Knardahl Sy Hendley ED: Association between cardiovascular reactivity to stress and hypertension or behavior. *Am JPhysiol* 259:H248-H257, 1990.
17. Lerman CE, Brody DS, Hui T, Lazaro C, Smith DG y Wolfson HG: Identifying hypertensive patients with elevated systolic workplace blood pressures. *Am JHypertens* 3:544-548, 1990.
18. Turjanmaa V, Tuomisto M, Fredrickson M, Kalli Sy Uusitalo: Blood pressure and heart rate variability and reactivity as related to daily activities in normotensive men measured with 24-h intra-arterial recording. *JHypertens* 9:655-664, 1991.
19. Parati G, Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mutti E, Gropelli A y Mancia G: Early twenty-four hour blood pressure elevation in subjects with parental hypertension: *JHypertens* 7 (suppl 6):S64-S65, 1989.
20. Ravogli A, Trazzi S, Villani A y cols.: Early 24-hour blood pressure elevation in normotensive subjects with parental hypertension. *Hypertension* 16:484-490, 1990.
21. Julius S, Mejia A, Jones K y cols.: "White coat" versus "Sustained" borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 16:617-623, 1990.
22. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N y Jones K: The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 264:354-358, 1990.
23. Clement DL, De Buyzere y Duprez DD: Influence of drugs on blood pressure variability. *JHypertens* 12 (suppl 8):S49-S53, 1994.
24. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M y Malliani A: Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *JHypertension* 6:711-719, 1988.
25. Saito I, Takeshita E, Hayashi S, Takenaka T, Murakami M, Saruta T, Nagano Sy Sekihara T: Comparison of clinic and home blood pressure levels and the role of the sympathetic nervous system in Clinic-Home differences. *Am JHypertens* 3:219-224, 1990.
26. Hirata Y, Koide T, Murao S, Matsuoka H, Ishii M y Sugimoto T: Factors participating in blood pressure elevation after discharge from the hospital in patients with essential hypertension. *JAm Hypertens* 3:397-400, 1990.
27. Arco-Galán C del, Suárez-Fernández C y Gabriel-Sánchez R: What happens to blood pressure when on-call? *Am J Hypertens* 7:396-401, 1994.
28. Van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Ritsema van Eck HJ, Wenting GJy Schalekamp ADH: Determinants of short term blood pressure variability: effects of bed rest and sensorium deprivation in essential hypertension. *Am JHypertens* 1:22-26, 1988.
29. Reis DJ, Ruggiero DA y Morrison SF: The C1 area of the rostral ventrolateral medulla oblongata: a critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am JHypertens* 2:363S-370S, 1989.
30. Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN y Reis DJ: Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *JPharmacol Exp Ther* 253:408-418, 1990.
31. Aslanian V y Renaud B: Changes in serotonin metabolism in the rat raphe magnus and cardiovascular systemic administration modifications following clonidine and other central alpha 2-agonists: an *in vivo* voltammetry study. *Neuropharmacology* 28:387-395, 1989.
32. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F y Guize L: Pulsatil versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 13:392-400, 1989.
33. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F y Mancia G: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *JHypertens* 11:133-137, 1993.
34. Pickering TG, Lenvenstein M y Walmsley P: Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. *Am JHypertens* 7:844-847, 1994.