

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

Palabras clave

Receptor α_2 , Agonistas centrales del receptor α_2 , Hipertensión Arterial, disfunción sexual, Receptor Imidazólico I₁, Hipertensión Gestacional, Clonidina.

Abreviaturas utilizadas

AMD: Alfa-Metildopa
DOPA: dihidroxifenilalanina
HO: Hipotensión Ortostática
HTA: hipertensión arterial
IC: Insuficiencia Cardíaca
NA: Noradrenalina
PA: Presión Arterial
PE: Preeclampsia
rI₁: Receptor Imidazólico I₁
SNC: Sistema Nervioso Central
SNS: Sistema Nervioso Simpático
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Síntesis Inicial

Los fármacos simpaticolíticos centrales reducen la PA por disminución del flujo de noradrenalina del sistema nervioso simpático, reduciendo la resistencia vascular y por leve estímulo beta 1 central, la frecuencia y el gasto cardíaco.

La alfa-metildopa, indicada en pacientes hipertensas embarazadas, no altera el flujo materno-fetal. Actúa a nivel endotelial y/o placentario en la pre-eclampsia alterando la síntesis y/o liberación de proteínas angiogénicas.

Los simpaticolíticos centrales con efecto agonista del receptor imidazólico I₁ (Ej.: clonidina), pueden ser utilizados en hipertensos con ansiedad e hiperactividad simpática aunque su uso es limitado por sus efectos adversos.

Los fármacos simpaticolíticos periféricos (Ej.: reserpina) tienen en común deplecionar de noradrenalina las terminaciones simpáticas postganglionares. Actúan en la terminación adrenérgica, a nivel axoplasmático o sobre receptores α_2 presinápticos. Los adrenolíticos presinápticos tienen actualmente un uso clínico terapéutico limitado.

CLASIFICACIÓN

- **Simpaticolíticos de acción Central (Agonistas α_2)**
 - o AMD
 - o Guanabenz
 - o Guanfacina
- **Agonistas α_2 y agonista del rI₁**
 - o Clonidina
- **Agonistas del rI₁ con menor efecto agonista α_2**
 - o Moxonidina
 - o Rilmenidina
- **Simpaticolíticos de acción periférica.**
 - o *Axoplasmáticos:*
 - Reserpina
 - Deserpina
 - Rescinamina
 - Guanetidina
 - Betanidina
 - Debrisoquina
 - Bretilio

Los axoplasmáticos o simpaticolíticos periféricos reducen la NA de las terminaciones nerviosas, disminuyen el reflejo

periférico de vasoconstricción arterial y venosa durante la posición erecta, predisponen a la HO y provocan disfunción sexual, motivo por el cual su uso actual es limitado.

ALFA-METILDOPA

Es un agonista análogo de la DOPA, inhibidor de la dopa-decarboxilasa o decarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Esta enzima decarboxila la DOPA para convertirla en dopamina. También decarboxila otras aminas como el triptofano para convertirlo en 5-hidroxitriptamina o serotonina.

Fue una droga de uso extenso en terapéutica antihipertensiva en la década del 70. Actualmente es considerada como primera elección en las pacientes embarazadas con HTA.

Mecanismo de acción

La AMD se distribuye ampliamente, sufre un proceso de recaptación neuronal y es biotransformada por la DOPA-decarboxilasa a α -metil-dopamina. Este precursor ingresa como si fuera dopamina al gránulo adrenérgico y allí es transformado en α -metil-noradrenalina por la enzima dopamino- β -hidroxilasa (fig. 115-1).

La α -metil-noradrenalina liberada por excitación es un efectivo agonista de los receptores α_2 presinápticos, que cuando se activan inducen un mecanismo de autorregulación negativo, inhibiendo la liberación de noradrenalina con el consiguiente efecto simpaticolítico.

La AMD actúa en el SNC a nivel del núcleo del tracto solitario y del núcleo ambiguo. La respuesta simpática noradrenérgica nace en estos núcleos para alcanzar los centros de control cardiovascular en el bulbo (Ej.: reflejo barorreceptor). La α -metil-noradrenalina, activando receptores α_2 , produce una inhibición simpática central y un efecto antihipertensivo importante, entre otras acciones simpaticolíticas.

Acciones farmacológicas

La AMD reduce la resistencia periférica y la PA. No afecta significativamente la frecuencia cardíaca, el volumen minuto y los reflejos vasomotores. Como interfiere con el funcionamiento del SNS puede producir HO.

La AMD no afecta el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular; aunque ocasiona retención de Na. Además provoca aumento de la prolactina plasmática porque la dopamina en el SNC produce regulación inhibitoria de la secreción de prolactina.

La AMD origina, por decarboxilación, metildopamina en las neuronas dopaminérgicas, que se libera como un falso neurotransmisor, no desarrolla dicha acción inhibitoria y produce signos de parkinsonismo.

Farmacocinética

Se absorbe principalmente por vía oral (50% de la dosis aproximadamente). El efecto hipotensor máximo se desarrolla luego de 4-6 horas. Se une poco a las proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica; la AMD pasa a través de la placenta y se excreta a través de la leche materna.

La AMD se metaboliza formando metabolitos conjugados (metildopa- mono-O-sulfato) en el hígado e intestino, que parecen ser farmacológicamente activos. Se eliminan por filtración glomerular en forma inalterada o por sus metabolitos conjugados. Su vida media plasmática es de 2 horas.

Usos terapéuticos

Si bien la AMD puede utilizarse como droga de cuarta o quinta elección en hipertensos de difícil manejo, su principal uso actual está prácticamente limitado al tratamiento de la HTA inducida por el embarazo debido a su propiedad de no alterar el flujo útero-placentario.¹ Puede usarse también en combinación con otras drogas, especialmente diuréticos.

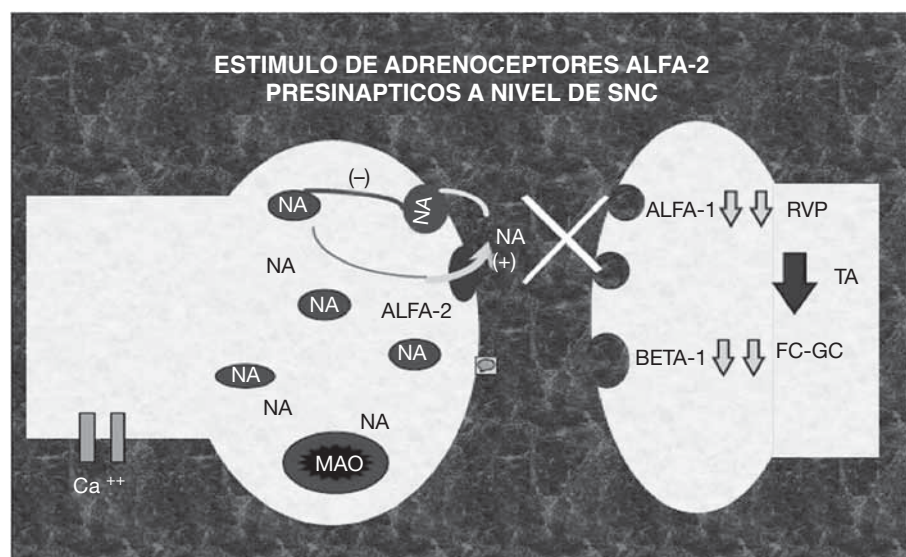


Figura 115-1. Mecanismo de acción de los agonistas alfa centrales: Alfa Metildopa y Clonidina.

La AMD es probablemente una de las drogas de mayor uso como antihipertensivo en la década del 70, pero no ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular ni evitar el accidente cerebrovascular.²

La AMD interfiere en la síntesis o secreción de las proteínas placentarias o sobre las células endoteliales alterando las proteínas angiogénicas, que resultan una verdadera complicación en la PE; este efecto sería independiente de su acción antihipertensiva.³⁻⁴

Efectos adversos

SNC: el efecto adverso más común es la sedación, aunque con el uso prolongado, tiende a desaparecer por tolerancia farmacológica. También se observó disminución de la memoria y dificultad en la concentración, también astenia, cefalea, vértigo y debilidad generalizada.

Aparato cardiovascular: la HO es frecuente y en general se acompaña de bradicardia. Puede observarse retención de sodio y agua y edemas que pueden agravar una IC latente.

Efectos hematológicos: luego de 6-12 meses de tratamiento puede aparecer una prueba de Coombs positivo, que no indica una necesidad imprescindible de suspender el tratamiento. Raramente puede aparecer anemia hemolítica, debiendo en estos casos suspenderla; también puede provocar leucopenia (granulocitopenia) reversible. La anemia hemolítica puede aparecer con más frecuencia en pacientes con deficiencia genética de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.

Reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad: el tratamiento prolongado puede producir fiebre y eosinofilia por hipersensibilidad. Esta reacción puede acompañarse con alteraciones de la función hepática, incremento de fosfatasa alcalina y más raramente ictericia colestásica o hepatocelular. Estas reacciones son reversibles si el tratamiento se suspende rápidamente.

Otros efectos adversos: náuseas, vómitos y sequedad de boca, urticaria, rash cutáneo, hiperqueratosis, congestión nasal, pueden ocurrir con el uso crónico, como así también ginecomastia, galactorrea e hiperprolactinemia. Ocasionalmente puede observarse también impotencia sexual, signos de parkinsonismo y depresión psíquica. Los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con AMD deben controlarse la función hepática y las transaminasas cada 2-3 meses. Esta contraindicada con el empleo de drogas que inhiben la monoaminooxidasa debido a la posibilidad de crisis hipertensivas.

CLONIDINA

Mecanismo de acción

La clonidina es un derivado imidazólico que actúa como agonista α_2 -adrenérgico selectivo. Su acción antihipertensiva se

debe a la estimulación de los receptores α_2 -adrenérgicos centrales y los α_1 , desconociéndose aún por medio de que receptor se producen los diferentes efectos del fármaco. También actúa periféricamente, presentando una respuesta dual con un incremento transitorio de la PA durante la administración endovenosa seguido del efecto hipotensor durante la administración crónica (fig. 115-1). La resistencia vascular periférica disminuye durante el tratamiento crónico, permaneciendo intacto el reflejo cardiovascular. Debido a esto, en raras ocasiones se produce HO.

Acciones farmacológicas

Son similares a la AMD. Produce descenso de la PA, disminución del volumen minuto y bradicardia sinusal (este efecto también puede ser originado debido a un estímulo parasimpático central).

El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular no se alteran, aunque puede producir retención de agua y sodio.

La clonidina puede ser especialmente útil para tratar las reacciones hipertensivas de la mujer menopaúsica, en las que el uso de estrógenos esté contraindicado y en el tratamiento de los síntomas cardiovasculares de la supresión del alcohol y el tabaco en pacientes adictos crónicos.

Farmacocinética

La clonidina se absorbe bien por vía oral y tiene una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente un 50%. Se metaboliza a nivel hepático (50%) y tiene una vida media promedio de 12 horas. El comienzo de su acción antihipertensiva es entre los 30 y 60 minutos y alcanza la concentración plasmática máxima entre las 3 y las 5 horas luego de su administración oral. Se elimina en un 65% por vía renal en forma inalterada y un 20% por vía biliar. Entre el 40% y el 60% de la dosis oral se excreta en 24 horas. La vida media de eliminación reportada es variable y se ha encontrado entre las 6 y las 24 horas, extendiéndose hasta 41 horas en pacientes con disfunción renal.

Efectos adversos

Los eventos adversos más frecuentes son la sedación (aproximadamente 50% de los pacientes experimentan este efecto en el inicio del tratamiento), sequedad bucal y de otras mucosas (nasal y ocular), bradicardia sinusal (que puede ser sintomática e intensa), bloqueo auriculo-ventricular (por depresión en la velocidad de conducción) y disfunción sexual.

La suspensión brusca del tratamiento crónico con clonidina puede ocasionar un efecto "rebote" con síntomas como taquicardia, dolor abdominal, temblores, crisis hipertensivas, cefaleas y sudoración intensa.

Ocasionalmente la clonidina puede agravar o desencadenar cuadros de depresión. Los antidepresivos tricíclicos pueden interferir y anular el efecto antihipertensivo de la clonidina.

Los agonistas α_2 adrenérgicos poseen un efecto diurético moderado que depende de la disminución de la liberación de la hormona antidiurética, inhibición de la liberación de renina y aumento en la liberación del factor natriurético atrial. Poseen un efecto relajante muscular moderado que parece depender de inhibición de las motoneuronas medulares; por este mecanismo reducen la rigidez muscular por narcóticos, y por enfermedades que cursan con hipertonia muscular.

Contraindicaciones y advertencias: su uso está contraindicado en la hipotensión y la enfermedad del nódulo sinusal. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia vasculo-cerebral, coronaria, o con historia de depresión, enfermedad de Raynaud, tromboangitis obliterante y en pacientes con embarazo. Puede tener efectos depresores del sistema nervioso central, produciendo somnolencia, por lo que debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran un estado de alerta.

No se debe administrar durante el periodo de lactancia ni en pacientes con porfiria. En pacientes con infarto de miocardio reciente se debe tener extrema precaución y en casos de insuficiencia renal crónica es conveniente ajustar la dosis. Para evitar una HTA de rebote no se debe suspender el medicamento en forma brusca. Se debe tener precaución con la ingestión de alcohol u otros depresores del SNC. Los adultos mayores son más sensibles a los efectos hipotensores. Puede disminuir o inhibir el flujo salival, lo que favorece el desarrollo de caries, enfermedad periodontal y candidiasis oral.

Sobredosis: en casos de sobredosis se puede presentar HTA temprana, seguida de hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, hipotermia, somnolencia, disminución o ausencia de reflejos, debilidad, irritabilidad y miosis. La depresión del SNC suele ser mayor en niños que en adultos. Las sobredosis pueden provocar defectos reversibles de la velocidad de conducción de las fibras del Haz de His, arritmias, apnea, coma y convulsiones. Los signos y síntomas de la sobredosis generalmente se presentan entre 30 minutos a 2 horas después de la primera toma. En niños se han producido signos de toxicidad con dosis desde 0,1 mg de clonidina.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de clonidina. El lavado gástrico puede estar indicado después de ingestas recientes o de grandes cantidades de clonidina; la administración de carbón activado y/o un agente catártico pueden ser útiles. Las medidas de soporte pueden incluir sulfato de atropina para la bradicardia, líquidos intravenosos y/o agentes vasopresores para la hipotensión y vasodilatadores para la HTA. La naloxona puede ser útil como coadyuvante en el manejo de depresión respiratoria, hipotensión y/o coma inducidos por clonidina; la PA debe ser monitorizada ya que la administración de naloxona ha provocado ocasionalmente HTA paradójica.

Interacciones farmacológicas

El uso simultáneo con antidepresivos tricíclicos o anoréxicos, con excepción de la fenfluramina, puede disminuir los efectos hipotensores de la clonidina. El uso simultáneo con la fenfluramina puede incrementar los efectos hipotensores. La indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden antagonizar los efectos antihipertensivos de la clonidina mediante la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas o por retención de sodio y líquido. La clonidina incrementa las concentraciones plasmáticas de algunos inmunosupresores como la ciclosporina. Los efectos terapéuticos de la levodopa también pueden ser inhibidos por la clonidina.

MOXONIDINA Y RILMENIDINA

El SNS desempeña un papel central en la fisiopatología no sólo de la HTA y otras enfermedades cardiovasculares, sino también en trastornos metabólicos, incluyendo alteraciones de la homeostasis de lípidos y glucosa.

La moxonidina y la rilmenidina actúan principalmente a través de su acción sobre receptores α_1 (fig. 115-2). La biología molecular de la proteína del α_1 , ya ha sido caracterizada. Estos fármacos tienen menos efectos colaterales que otras drogas del mismo grupo debido a una reducción de su efecto α_2 .

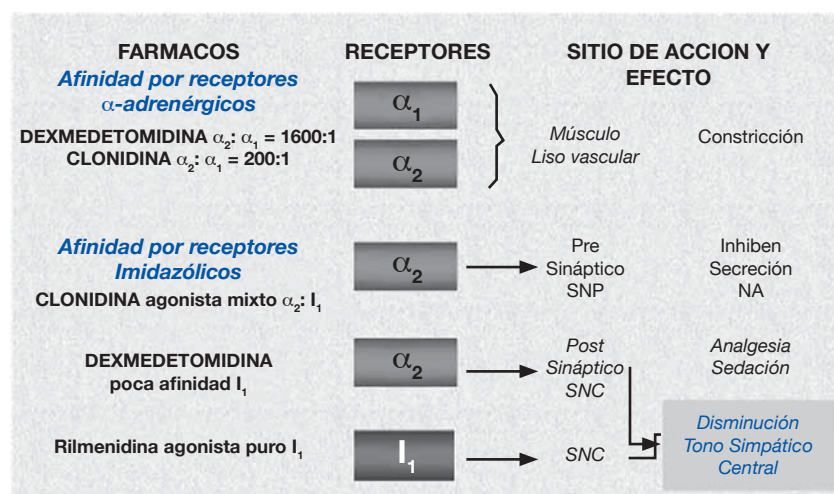


Figura 115-2. Los agonistas α_2 actúan sobre receptores pre y post sinápticos con localización en el SNC y periférico; median sus acciones principalmente por proteínas G inhibitorias (G_i) fijadoras de nucleótidos de guanina, cuya activación produce reducción de los niveles de AMPC. Un segundo mecanismo mediado por proteínas G involucra la apertura de canales, en especial de potasio.

Sin embargo, ensayos clínicos con moxonidina parecerían demostrar un efecto favorecedor del desarrollo de IC con esta droga.⁵ Estudios realizados con formas de liberación sostenida de este fármaco demuestran una asociación entre la misma y morbimortalidad precoz en pacientes con IC.⁶

La rilmenidina podría resultar una droga útil en el tratamiento de la HTA asociada a trastornos metabólicos.

Bibliografía sugerida

1. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:688-694.
2. Mah GT, Tejani AM, Musini VM. Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4).
3. Khalil A, Jauniaux E, Harrington K, Muttukrishna S. Placental production and maternal serum and urine levels of inhibin A and activin A are modified by antihypertensive therapy in hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:924-931.
4. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One* 2008;3:e2766.
5. Edwards LP, Brown-Bryan TA, McLean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther* 2012;30:199-208.
6. Sica DA. Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:399-405.