

CLONIDINA

HORACIO VIDRIO *

AUNQUE los factores que intervienen en la etiología de la hipertensión arterial esencial son múltiples, y tienen una importancia variable en cada paciente individual, es indudable que la reducción de los niveles de presión arterial lograda por mecanismos inespecíficos, influye favorablemente en el curso de la enfermedad hipertensiva. Los agentes antihipertensores introducidos a la terapéutica en los últimos años, ejercen su efecto por los mecanismos farmacológicos más diversos. Así, la reserpina actúa reduciendo los niveles hísticos de catecolaminas, la guanetidina y la betanidina interfiriendo con la transmisión periférica de impulsos simpáticos, la metildopa modificando el proceso de síntesis de la norepinefrina, y la hidralazina y quizá la hidroclorotiazida ejerciendo una relajación directa del músculo liso vascular. La utilidad clínica de estos diversos medicamentos está limitada

fundamentalmente por la frecuencia con que producen efectos colaterales indeseables, cuya naturaleza está en gran parte ligada a su mecanismo de acción antihipertensora. La disponibilidad de un fármaco como la clonidina, ‡ que disminuye la presión arterial por un mecanismo distinto al que poseen los agentes hasta ahora conocidos, pudiera por lo tanto representar una importante adición al armamentario terapéutico en este campo.

La clonidina es un derivado imidazólico relacionado estructuralmente con la nafazolina y la tetrahidrozolina, sustancias utilizadas como vasoconstrictores de la mucosa nasal, y con las cuales comparte su capacidad para estimular los receptores alfa adrenérgicos. Este efecto se traduce por aumento de la presión arterial, que se puede observar después de su administración intravenosa en el perro, el gato, el conejo, la rata y el hombre, así como por una contracción de la membrana nictitante

* Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.

‡ Nombre comercial: *Catapresan*.

del gato y de la tira de aorta de conejo. A diferencia de lo que ocurre con otros agonistas alfa adrenérgicos, las acciones estimulantes de la clonidina se siguen de efectos depresores, entre los que sobresale la disminución sostenida de la presión arterial. Este efecto, que señaló la posible utilidad de la droga como antihipertensor, es aparentemente debido a una depresión de los centros vasomotores, como lo indican el que no se presente en el animal con sección medular o pretratado con reserpina, el que ocurra después de la inyección en la cisterna magna o en la arteria vertebral, y el que se acompaña de disminución de los impulsos nerviosos eferentes del simpático.

Los cambios de presión arterial, tanto inmediatos como tardíos cursan con disminución clara del gasto cardiaco. Los estudios llevados a cabo en el perro y en el hombre para esclarecer el mecanismo de este fenómeno, indican que es debido principalmente a disminución de la frecuencia cardiaca, ya que la fuerza contráctil del miocardio no se modifica. Si bien los estudios hemodinámicos generales indican que la clonidina disminuye la presión arterial y el gasto cardiaco sin alterar la resistencia periférica total, la medición de estos parámetros en el humano en posición ortostática, señala que en esas condiciones sí ocurre clara disminución de la resistencia periférica. Es posible que la sobreactividad simpática existente en el ortostatismo se vea marcadamente inhibida por la droga y que esta acción conduzca a reducción de la resistencia periférica.

La clonidina no afecta la velocidad de filtración glomerular ni el flujo plasmático renal y reduce en forma moderada la resistencia vascular del riñón. La droga produce una clara retención de sodio, al parecer por aumento de la reabsorción tubular del ion, consecutiva a la disminución de la presión renal de perfusión. Un efecto importante del compuesto imidazólico, que quizá contribuya a su acción antihipertensora es la reducción de los niveles de renina que produce tanto en la sangre de la vena renal de perros como en la sangre periférica de sujetos hipertensos bajo tratamiento con la droga. Esta acción se manifiesta aún en presencia de una baja presión renal de perfusión, que normalmente constituye un estímulo para la producción de renina, y posiblemente sea una manifestación de disminución de la influencia del simpático sobre el sistema secretor de renina.

Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia de la clonidina para reducir la presión arterial en pacientes hipertensos. En la mayoría de estas pruebas el uso del fármaco por sí solo, únicamente permite un control satisfactorio de las cifras tensionales en pacientes con hipertensión discreta o moderada. En casos más graves, se requiere la asociación de la clonidina con un diurético como la clorftalidona. Mediante esta combinación, y empleando dosis relativamente altas del compuesto imidazólico, se han obtenido resultados mejores que los logrados con guanetidina-hidroclorotiazida, pargilina-hidroclorotiazida y metildopa-hi-

droclorotiazida, si se considera el porcentaje de pacientes que responden en forma adecuada al tratamiento con cada uno de estos regímenes.

Los estudios experimentales iniciales mostraron que los efectos farmacológicos de la clonidina se presentaban con dosis extraordinariamente bajas, lo cual condujo a que en las primeras pruebas clínicas el compuesto se usara en dosis reducidas, en general menores de 1 mg. por día. En los estudios más recientes, sin embargo, se han utilizado dosis diarias de hasta 3.6 mg., con los resultados arriba anotados. Tal como ocurre con otros agentes antihipertensores, las dosis de este medicamento se deben ajustar de acuerdo con la respuesta observada y serán en general más altas en los casos más graves de hipertensión.

Los principales efectos colaterales producidos por la clonidina son somnolencia y xerostomía, síntomas cuya incidencia es elevada al iniciarse el tratamiento, pero que disminuye al continuar éste por tres o cuatro semanas. Como ha sido señalado anteriormente, la droga es capaz de inducir retención de sodio, efecto que se traduce en la clínica por aumento del peso corporal y que puede ser revertido mediante la combinación con diuréticos. Se ha señalado que la acción antinatriurética de la clonidina puede en ocasiones enmascarar su efecto antihipertensor y

llevar a una aparente resistencia al medicamento.

En resumen, la clonidina es un nuevo fármaco que disminuye la presión arterial fundamentalmente a través de inhibir la actividad de los centros vasomotores. Posee, por lo tanto, un mecanismo de acción distinto al de otros agentes antihipertensores. Los resultados de numerosas pruebas clínicas indican que la droga es capaz de controlar satisfactoriamente los niveles de presión arterial en casos de hipertensión discreta o moderada. Los casos más graves requieren asociación con diuréticos. Los principales efectos colaterales de esta droga, somnolencia y xerostomía, aunque frecuentes, suelen desaparecer después de algunas semanas de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Hoefke, W. y Kobinger, W.: *Pharmakologische Wirkungen des 2-(1,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline-Hydrochlorid, einer neuen antihypertensiven Substanz*. *Arzneim. Forsch.* 16:1038, 1966.
2. Schmitt, H. y Schmitt, H.: *Localization of the hypotensive effect of Catapresan*. *Europ. J. Pharmacol.* 6:1, 1969.
3. Villalpando, J., Skramme, D., Chávez, B. y Serrano, P.: *Estudio clínico a largo plazo y determinación seriada de catecolaminas urinarias con el nuevo antihipertensivo ST-155*. *Arch. Inst. Cardiol. Méx.* 38:841, 1968.
4. Onesti, G., Schwartz, A. B., Kim, K. E., Paz-Martínez, V. y Swartz, C.: *Antihypertensive effect of clonidine*. *Circulat. Res.* 28, supl. II:53, 1971.