

EFFECTO DE LA CLONIDINA SOBRE EL COMPONENTE NEUROGENICO DE LA PRESION SANGUINEA ARTERIAL

L. Jairo Bonilla, M.D.** y Héctor J. Gómez, M.D., Ph.D.**

Empleando un nuevo y simplificado método experimental para la localización del sitio de acción de los agentes antihipertensivos, se estudió la clonidina (Catapresan^R).

Se demostró su efecto hipotensor, aguda y crónicamente administrada, en ratas normotensas anestesiadas, y su acción sobre la actividad neurogénica central que, por vías simpáticas, contribuye al mantenimiento de la presión sanguínea arterial. Se discute la importancia de esta acción para explicar el efecto antihipertensivo de la clonidina y la participación, en tal efecto, de una acción sobre estructuras simpatomiméticas periféricas.

INTRODUCCION

La clonidina es un derivado imidazólico sintetizado por Stähle en 1962. Experimentalmente se comprobó su acción sobre la presión sanguínea¹⁻³ y fue rápidamente aceptado como agente antihipertensivo. En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones que señalan su utilidad clínica y actualmente se ha generalizado su empleo en el control farmacoterapéutico de la hipertensión arterial. Al lado de las investigaciones clínicas se ha desarrollado un intenso estudio experimental tendiente a definir sus propiedades farmacodinámicas y, más concretamente, el mecanismo de su acción antihipertensiva que aún permanece sin entenderse satisfactoriamente. Los resultados obtenidos permiten sugerir que las acciones agudas de la clonidina pueden suceder, por lo menos, en tres niveles: directamente en sistema cardiovascular^{4,6} sobre sistema neurovegetativo periférico^{7,8}, y a nivel del sistema nervioso central⁹⁻¹⁴.

En este estudio se ha querido evaluar la acción de la clonidina aguda y crónicamente administrada sobre la actividad neurogénica que, a través de la inervación simpática cardiovascular, contribuye al mantenimiento de la presión sanguínea arterial (PSA), y precisar si tal acción se efectúa a nivel central o sobre estructuras simpáticas periféricas.

Considerando que la PSA está mantenida por una actividad neurogénica simpática (componente neurogénico) y por factores no neurogénicos (componente no neurogénico), la administración de un bloqueante ganglionar a dosis máximas, anula la actividad simpática existente determinando

un descenso de la PSA, cuya magnitud permite cuantificar el componente neurogénico.

Se ha medido este descenso de la PSA en ratas normotensas anestesiadas: en un grupo normal que sirvió como control y en grupos pretratados aguda y crónicamente con Clonidina. En los mismos animales se midió el aumento de PSA como respuesta a un estímulo ganglionar farmacológico para indagar sobre la integridad funcional simpática periférica en estos grupos¹⁵.

METODOS

Los experimentos se realizaron en ratas de ambos sexos, con peso de 250 a 300 g. Bajo anestesia general lograda con administración intraperitoneal de etil-uretano (1.2 g/kg), se colocó una cánula endotraqueal, se canuló una vena yugular externa para administración de soluciones; se cateterizó la arteria carótida izquierda para registro directo y continuo de PSA, empleando un transductor Statham y un polígrafo Grass modelo 7. Se registraron presiones arteriales sistólica y diastólica y presión sanguínea media (PSAM) obtenida por integración eléctrica. Los animales se mantuvieron a temperatura constante (37.5°C) durante la experiencia.

Las ratas empleadas se dividieron en 5 grupos de 6 animales cada uno, así:

Control: Ratas que no recibieron clonidina.

Grupo I - Ratas pretratadas con clonidina, una dosis de 50 µg/kg i.v. en el mismo momento de iniciar el experimento.

Grupo II - Ratas pretratadas con una dosis de 50 µg/kg i.p. de clonidina administrada cuatro horas antes de iniciar la experiencia.

Grupo III - Ratas pretratadas con clonidina i.p. a dosis de

* Profesor Asistente de Farmacología.

+ Dirección actual: Farmacología, Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

** Profesor Asociado de Farmacología. Sección de Farmacología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 12 horas por un período de 8 días. La última dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se administró 4 horas antes de la experiencia.

Grupo IV - Ratas pretratadas en forma igual al Grupo III. La última dosis se administró 24 horas antes de la experiencia.

Se seleccionó la dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidina, en atención a la inconsistencia de la respuesta hipotensora con dosis hasta de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en experiencias crónicas preliminares.

En todos los experimentos se logró la estabilización del nivel de PSA, durante los primeros 20 minutos. Una vez obtenido un valor inicial estable de PSAM, se registró y midió la respuesta al estímulo ganglionar producido por 0.1 mg/kg de yoduro de dimetil fenilpiperazinio (DMPP), administrado por vía endovenosa. En experimentos preliminares se encontró que esta dosis era submáxima. Después de la respuesta al DMPP y cuando la PSA había retornado al nivel inicial, o muy cerca de él, se registró y midió la respuesta producida por una dosis de 10 mg/kg de bromuro de hexametonio, administrada por vía endovenosa. Esta dosis de hexametonio fue suficiente para producir un bloqueo ganglionar completo en un grupo control de 5 ratas, tomando como evidencia la pérdida de respuesta presora a una dosis de 0.1 mg/kg i.v. de bitartrato de nicotina.

Se empleó el test de Student para el análisis estadístico considerando significativos los valores experimentales con $P < .05$.

RESULTADOS

Efecto Hipotensor de la Clonidina

Todos los animales tratados con clonidina mostraron cifras de PSA más bajas que las del grupo control; la diferencia fue altamente significativa al comparar el grupo control con los grupos I, II, III ($P < .01$). En el Grupo I se registró el mayor efecto hipotensor de la clonidina; en estos animales al administrar la droga se evidenció una fugaz pero franca respuesta presora, seguida inmediatamente de un descenso progresivo y marcado de la PSA, la cual se estabilizó 25 ó 30 minutos después en su más bajo nivel. Este grupo no mostró diferencia significativa en el nivel de hipotensión al compararlo con el Grupo III, que fue pretratado crónicamente y recibió una dosis de clonidina 4 horas antes de la experiencia; pero sí mostró diferencia significativa ($P < .05$) con el Grupo II que solamente recibió una dosis de clonidina 4 horas antes de la experiencia. El nivel de presión del Grupo IV, pretratado crónicamente y que no recibió clonidina en las 24 horas que precedieron a la experiencia, no fue significativamente diferente del grupo control ($P > .05$) pero sí lo fue de los grupos I, II, y III ($P < .01$) (Cuadro 1).

Respuestas al Hexametonio

En el grupo control la administración del hexametonio

determinó una rápida, marcada y significativa ($P < .01$) caída de la PSA (Cuadro 1). En todos los animales tratados con clonidina esta respuesta fue significativamente menor ($P < .01$) al compararse con el grupo control y su magnitud, al igual que el grado de hipotensión antes descrito, varió en relación con el número de dosis de clonidina administradas y el tiempo transcurrido entre la última dosis y el momento de la experiencia. En el Grupo I, 30 minutos después de administrada la única dosis de clonidina y bajo la acción hipotensora de ella, prácticamente no hubo respuesta al hexametonio. En el Grupo III, pretratado crónicamente y que había recibido una dosis de clonidina 4 horas antes, la respuesta al hexametonio fue pequeña pero significativa ($P < .01$). El Grupo II, que solamente recibió una dosis de clonidina 4 horas antes de la experiencia, mostró una moderada y significativa ($P < .01$) respuesta al hexametonio sin diferencia significativa del Grupo III, pero significativamente menor de los Grupos I y IV. En el Grupo IV que no recibió clonidina en las 24 horas anteriores a la experiencia, a pesar del tratamiento crónico, la respuesta al hexametonio fue franca y significativamente mayor a la de los grupos I, II y III (Cuadro 1).

Respuestas al DMPP

En el grupo control la respuesta al DMPP fue un rápido y temporal incremento de la PSA; el cambio en PSAM fue de 40.2 ± 2.8 mm Hg (Cuadro 1). Todos los animales pretratados con clonidina mostraron una respuesta franca al DMPP ($P < .01$) pero esta fue significativamente menor a la del control ($P < .05$). La magnitud de la respuesta fue bastante similar en los grupos que recibieron clonidina; el tipo de tratamiento influyó muy poco en ella. Solamente hubo diferencia significativa entre los valores de los grupos III y IV ($P < .05$); el Grupo III con una dosis de clonidina 4 horas antes de la experiencia, mostró la menor respuesta y el Grupo IV que no recibió clonidina en las últimas 24 horas mostró la mayor respuesta.

DISCUSION

En las condiciones experimentales anotadas la clonidina muestra una franca y marcada actividad hipotensora que se manifiesta en forma progresiva inmediatamente después de una dosis endovenosa y alcanza su mayor valor pasados 25 a 30 minutos; 4 horas más tarde continúa presente una acentuada acción hipotensora, que tiende a desaparecer en 24 horas. Treinta minutos después de una dosis parenteral de clonidina el nivel de PSAM alcanza valores iguales al obtenido con un bloqueo total. En este momento, el hexametonio ya no produce hipotensión, hecho que sugiere que existe una ausencia de la actividad simpática. En forma semejante es evidente una reparación de dicha actividad neurogénica simpática a medida que transcurre el tiempo después de una dosis y, a las 24 horas, cuando la presión casi llega a su nivel inicial, la respuesta al hexametonio se ha recuperado francamente. Podemos presumir que el grado de hipotensión depende del grado de compromiso de la actividad neurogénica simpática.

CUADRO 1

Efectos de la Clonidina sobre la Presión Sanguínea Media y su Modificación por DMPP y Hexametonio

	CLONIDINA 50 µg/kg/día				
	CONTROL	Tratamiento Agudo		Tratamiento Crónico	
		Grupo I 0*	Grupo II 4hr*	Grupo III 4hr*	GRUPO IV 24hr*
PSAM	98.2 ± 39**	56.0 ± 1.0	69.7 ± 4.9	59.7 ± 4.2	89.8 ± 2.9
Incremento por DMPP	40.2 ± 2.8	27.5 ± 5.2	27.5 ± 4.3	22.7 ± 1.4	30.2 ± 3.1
Descenso por Hexametonio	46.7 ± 3.3	1.2 ± 0.8	12.0 ± 2.8	7.8 ± 1.4	34.0 ± 2.0

* Tiempo transcurrido entre la administración de la última dosis de Clonidina y el momento de la experiencia.

** Cada entrada es el valor promedio ± E.S. (en mm Hg) de seis ratas anestesiadas en cada grupo.

Para significancia estadística de estos datos, ver texto.

La persistencia de la respuesta al DMPP en los animales que recibieron clonidina, aún en aquellos que no mostraron respuesta al hexametonio, indica que el proceso de conducción y transmisión postganglionar está presente y sugiere que la Clonidina disminuye la actividad simpática actuando principalmente en una estructura preganglionar, o sea centralmente. En este trabajo se demuestra por primera vez que la clonidina administrada crónicamente disminuye la PSA actuando principalmente sobre el sistema nervioso central. La acción central producida por la administración aguda de clonidina ya había sido informada por varios investigadores⁹⁻¹².

La observación de que la clonidina, administrada tanto aguda como crónicamente, a las dosis usadas en este estudio disminuye la respuesta al DMPP nos hace pensar que esta droga también disminuye la actividad simpática por alguna acción localizada a nivel postganglionar. Esta observación está de acuerdo con el trabajo de Armstrong y Boura¹⁶ y el de Starke et al.⁷. Estos últimos encontraron que la clonidina produce un bloqueo parcial pero específico de la liberación de noradrenalina en el terminal adrenérgico, por un mecanismo distinto al de los anestésicos locales y a las drogas de tipo guanetidina.

Antonaccio y Robson⁸ por el contrario encontraron que la clonidina administrada agudamente no modifica la respuesta al DMPP. Estos resultados difieren de los informados en este trabajo, discrepancia que quizás se pueda explicar por el hecho de que aquellos investigadores usaron dosis más bajas de clonidina (30 µg/kg) y un animal de experimentación diferente (perro). Estos últimos autores⁸ encontraron sin embargo, que la clonidina produce una inhibición específica de los receptores muscarínicos ganglionares.

Es muy probable que el efecto hipotensor de la clonidina

se deba principalmente a una disminución de la actividad simpática a nivel central, posiblemente debido a su bien conocido efecto estimulante de los receptores adrenérgicos alfa¹⁷. A este efecto sobre sistema nervioso central puede tal vez sumarse una acción periférica, quizás menos importante, a nivel de ganglio o en el terminal adrenérgico.

La clonidina, junto con alfametildopa e hidralazina son los únicos antihipertensores disponibles actualmente, que poseen un efecto hemodinámico renal favorable, o sea, ni disminuyen el flujo sanguíneo renal, ni la tasa de filtración glomerular¹⁸. El efecto depresor de la actividad de la renina plasmática^{19,20} es otra característica importante de la clonidina. Los efectos indeseables conocidos de la Clonidina en el hombre son sequedad de las mucosas orales y sedación. La bradicardia que se presenta es el factor limitante para incrementar la dosis. Su efectividad aumenta notablemente cuando se combina con un diurético. Esta droga, por consiguiente, debe considerarse como una adición valiosa al armamentario terapéutico antihipertensor.

SUMMARY

Using a new and simplified experimental method for determining the site of action of antihipertensive agents, clonidine (Catapresan^R) was studied. Its hypotensive effect, when giving acute and chronically, was shown in normotensive anesthetized rats. And also its action on the central neurogenic activity that through the sympathetic pathways contributes to maintain arterial blood pressure. The importance of this central action to explain the antihipertensive effect of clonidine and the participation of a possible peripheral sympathomimetic activity are discussed.

REFERENCIAS

1. Grauber, W. y Wolf, M.: Consideraciones críticas sobre el mecanismo de acción del clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenilamina)-2-imidazolina *Arzneimittel-Forsch.* 16: 1055-1058, 1966.
2. Michel, D., Zimmermann, W., Nassehi, A., y Seraphim, P.: Primeras observaciones sobre el efecto antihipertensivo del clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenilamina)-2-imidazolina, en el hombre. *Dtsch Med Wschr* 91: 1543-1547, 1966.
3. Lisalo, E. y Laurila, S.: A clinical trial with a new antihypertensive drug, ST 155 (Catapresan). *Curr Ther Res* 9: 358, 1967.
4. Nayler, W.C., Price, J.M., Swann, J.B., McInnes, I., Race, D. y Lowe, T.E.: Effect of the hypotensive drug ST 155 (Catapres) on the heart and peripheral circulation. *J Pharmacol Exp Ther* 164: 45-59, 1968.
5. Wermuth, C.G., Schwartz, J., Leclerk, G., Garnier, J.P., y Rouot, B.: Clonidine conformation and hypothesis on its interaction with an alpha adrenergic receptor. *Chem Ther* 8: 115, 1973.
6. Shaw, J., Hunyor, S.N. y Korner, P.I.: The peripheral circulatory effects of clonidine and their role in the production of arterial hypertension. *Eur J Pharmacol* 14: 101, 1971.
7. Starke, K., Wagner, J. y Schümann, H.J.: Adrenergic neuron blockade by clonidine. Comparison with guanethidine and local anesthetics. *Arch Int Pharmacodyn* 195: 291-308, 1972.
8. Antonaccio, M.J. y Robson, R.D.: The effect of clonidine on adrenergic nerve function in vagotomized animals *J. Pharmacol Exp Ther* 184: 631-640, 1973
9. Sattler, R.W. y Van Zweiten, P.A.: Acute hypotensive action of 2-(2,6-dichlorophenylamine)-2-imidazoline hydrochloride (ST-155) after infusion into the cat's vertebral artery. *Eur J Pharmacol* 2: 9-13, 1967.
10. Schmitt, H. y Schmitt, H.: Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2,6-dichlorophenylamine)-2-imidazoline hydrochloride (Catapres). *Eur J Pharmacol* 2: 147-148, 1967.
11. Rand, M.J. y Wilson, J.: Mechanisms of the pressor and depressor action of ST-155 2-(2,6-dichlorophenylamine)-2-imidazoline hydrochloride (Catapres). *Eur. J Pharmacol* 3: 27, 1968.
12. Shaw, J., Hunyor, S.N. y Korner, P.I.: Sites of central nervous actions of clonidine on reflex autonomic function in the unanesthetized rabbit. *Eur J Pharmacol* 15: 66, 1971.
13. Kobinger, W. y Walland, A.: Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamine)-2-imidazoline hydrochloride. *Eur J Pharmacol* 2: 155-162, 1967.
14. Schmitt, R., Fenard, S. and Schmitt, H.: Action of beta-receptors blocking drugs on inhibitors effects of clonidine on sympathetic centers. *J Pharm* 2: 381, 1971.
15. Gómez, H.J., Gómez, B. y Bonilla, L.J.: Effect of methyl dopa on the neurogenic component of the arterial blood pressure. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 4: 373-382, 1972.
16. Armstrong, J.M. y Boura, A.L.A.: Effects of clonidine and guanethidine on peripheral nerve function in the pithed rat. *Brit J Pharmacol* 47: 850-852, 1973.
17. Häusler, G.: Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypotensive action of clonidine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 278: 231-246, 1973.
18. Onesti, G., Schwartz, A.B., Kim, K.E., Swartz, C. y Brest, A.N.: Pharmacodynamic effects of a new antihypertensive drug Catapres (ST-155). *Circulation* 39: 219-228, 1969.
19. Brod, J., Horbach, L., Just, H., Rosenthal, J. y Nicolescu, R.: Acute effects of clonidine on central and peripheral haemodynamics and plasma renin activity. *Europ J Clin Pharmacol* 4: 107-114, 1972.
20. Onesti, G., Schwartz, A.B., Kim, K.E., Paz-Martínez, V., y Swartz, C.: Antihypertensive effect of clonidine. *Circ Res* 28, 29 (Suppl 2): 53-69, 1971.