

# Moxonidina en hipertensión arterial resistente a politerapia antihipertensiva

S. Barroso Hernández, N. R. Robles Pérez-Monteoliva, B. Cancho Castellanos,  
V. Martín Hidalgo-Barquero y E. Sánchez Casado

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España

**Objetivo.** La hipertensión arterial grave que precisa politerapia es la causa de consulta más habitual en las Unidades de Hipertensión Arterial. En muchos casos el enfermo ya está politratado de forma adecuada utilizando las familias clásicas de hipotensores recomendados por las diversas guías terapéuticas. En estos casos los agentes centrales de nueva generación pueden tener una de sus indicaciones como tratamiento.

**Material y métodos.** Se han revisado retrospectivamente las historias de 62 pacientes a los que se indicó tratamiento con moxonidina, de los cuales 47 habían realizado tratamiento durante un período superior a 6 meses (edad:  $60,2 \pm 11,3$ ; 21 hombres y 35 mujeres). Todos los pacientes fueron tratados con moxonidina en administración única diaria (generalmente nocturna) a dosis entre 0,2 y 0,4 mg inicialmente con elevación máxima hasta 0,6 mg/día. El efecto clínico y bioquímico del tratamiento se ha valorado tras 6 meses de seguimiento.

**Resultados.** La presión arterial sistólica se redujo significativamente (initial:  $161,6 \pm 26,3$ ; final:  $142,7 \pm 18,6$  mmHg;  $p = 0,00004$ ). Lo mismo ocurrió con la presión arterial diastólica (initial:  $93,4 \pm 12,6$ ; final:  $84,9 \pm 12,1$  mmHg;  $p = 0,0002$ ). La reducción final obtenida fue  $-18,4/-8,2$  mmHg. La reducción final en la presión de pulso fue  $10,1 \pm 20,6$  mmHg. Ocho pacientes presentaron efectos secundarios (el más frecuente, sedación) y uno de ellos interrumpió por esta causa el tratamiento. Alcanzaron una presión arterial  $< 140/90$  mmHg el 34,8 % de los enfermos estudiados, aunque el 67,4 % lograron normalizar su presión arterial diastólica.

**Conclusiones.** La moxonidina demostró ser un fármaco efectivo en las condiciones de trabajo de una Unidad de Hipertensión para reducir la presión arterial en pacientes ya tratados con politerapia.

Palabras clave: hipertensión arterial, moxonidina.

## ***Moxonidine in antihypertensive polytherapy arterial hypertension***

**Objective.** Serious arterial hypertension that requires polytherapy is the most usual cause in the Arterial Hypertension Units. In many cases, the patient is already adequately polytreated, using the classic families of antihypertensive agents recommended by the different therapeutic guides. In this case, the new generation central agents may have one of their indications as treatment.

**Material and methods.** The clinical records of 62 patients who were prescribed treatment with moxonidine have been retrospectively reviewed. A total of 47 had undergone treatment for a period greater than 6 months (age:  $60.2 \pm 11.3$ ; 21 men and 35 women). All the patients were treated with moxonidine with single daily administration (generally at night) at a dose between 0.2 and 0.4 mg initially with maximum elevation until 0.6 mg/day. The clinical and biochemical effect of the treatment was assessed after six months follow-up.

**Results.** The SBP was significantly reduced (initial:  $161.6 \pm 26.3$ ; final:  $142.7 \pm 18.6$  mmHg;  $p = 0.00004$ ). The same occurred with the DBP (initial:  $93.4 \pm 12.6$ ; final:  $84.9 \pm 12.1$  mmHg;  $p = 0.0002$ ). Final reduction obtained was  $-18.4/-8.2$  mmHg. Final reduction in pulse pressure was  $10.1 \pm 20.6$  mmHg. Eight patients had side effects (the most frequent, sedation) and one of them discontinued treatment for this reason. A total of 34.8 % of the patients studied reached an arterial pressure  $< 140/90$  mmHg, although 67.4 % were able to normalize their DBP.

**Conclusions.** Moxonidine was shown to be an effective drug in the work conditions of the Hypertension Unit to reduce arterial blood pressure in patients already treated with polytherapy.

Key words: arterial hypertension, moxonidine.

**Correspondencia:**  
N. Roberto Robles.  
Sección de Nefrología.  
Hospital Infanta Cristina.  
Ctra. de Portugal, s/n.  
06070 Badajoz. España.  
Correo electrónico: nroblesp@meditex.es  
Recibido: 16 de noviembre de 2004.  
Aceptado: 2 de junio de 2005.

## Introducción

La hipertensión arterial pese a tratamiento combinado es la causa más frecuente de consulta en una Unidad de Hipertensión Arterial. Con independencia de los estudios encaminados a confirmar si existe refractariedad o a investigar sus posibles causas (y con ello los posibles orígenes identificables de la hipertensión que padece el paciente) el objetivo principal de la consulta es

reducir las cifras de presión arterial que presenta el enfermo. Puesto que el paciente habitualmente está politratado antes de acudir a consulta la elección de un nuevo fármaco para combinar en el tratamiento no es siempre una decisión fácil, sobre todo si tenemos en cuenta que la mayoría de los estudios de eficacia de los agentes antihipertensivos se hacen en condiciones ideales lejanas de la práctica clínica habitual y a enorme distancia de la situación a que nos estamos refiriendo<sup>1</sup>. El uso de agentes centrales en el tratamiento de la hipertensión arterial ha decaído por sus efectos secundarios y por la aparición de fármacos más seguros y mejor tolerados. En los últimos años se han introducido nuevos fármacos hipotensores de acción sobre el sistema nervioso central, los cuales actúan sobre los receptores imidazólico, que modulan la actividad del sistema nervioso simpático, en lugar de actuar directamente sobre éste. Estas sustancias, de las cuales sólo la moxonidina está disponible en España, han demostrado poseer menores efectos secundarios que los agentes centrales clásicos sin perder eficacia hipotensora<sup>2,3</sup>.

El objetivo de este estudio ha sido valorar la eficacia de la moxonidina como hipotensor en pacientes con hipertensión arterial no controlada con tratamiento combinado con otros agentes antihipertensivos en condiciones de práctica clínica real en una Unidad de Hipertensión Arterial.

## Pacientes y métodos

Se han revisado las historias de 62 enfermos tratados consecutivamente con moxonidina en nuestra unidad por hipertensión arterial resistente a otros tratamientos. Se incluyeron en el estudio 47 pacientes que habían recibido tratamiento con moxonidina durante un período superior a los 6 meses (edad media:  $60,2 \pm 11,3$ ; 17 hombres y 29 mujeres). De ellos, 6 (12,8%) fueron tratados con moxonidina como quinto fármaco, 14 lo recibieron añadido como cuarto fármaco (29,8%) y 27 como tercer fármaco (por problemas de contraindicación o efectos secundarios de otros antihipertensivos ya utilizados). Treinta y nueve de ellos (83%) estaban recibiendo simultáneamente diuréticos, el resto de medicaciones ha sido recogido en la tabla 1. El resto de los enfermos no han sido incluidos en la valoración de los resultados del tratamiento, pero sí en la cuantificación de los efectos secundarios en los casos en que no se perdió el seguimiento (en total 55 enfermos). Los otros 15 enfermos no han sido incluidos por pérdida de seguimiento (7 casos), interrupción por efecto secundario (1 caso), modificación de tratamiento concomitante (3 casos) y falta de algún dato en el seguimiento (4 casos).

**TABLA 1**  
**Medicación concomitante**

Diuréticos	39 (83,0 %)
Betabloqueantes	14 (29,8 %)
IECA/ARA	45 (95,7 %)
Calcioantagonistas	39 (83,0 %)
Alfabloqueantes	3 (6,4 %)

IECA/ARA: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina.

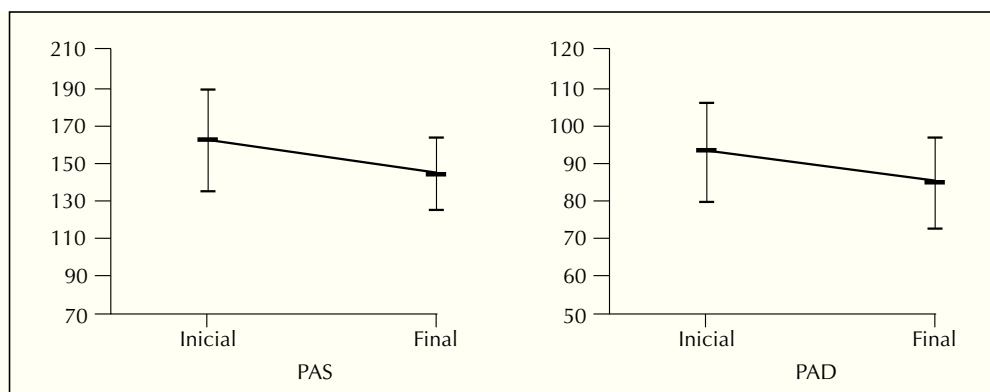
Los pacientes fueron tratados con moxonidina en dosis inicial entre 0,2 y 0,4 mg/día en dosis única diaria administrada generalmente por la noche (93,7%). Al final del tratamiento los enfermos estaban a dosis entre 0,4 y 0,6 mg/día, siendo esta última dosis poco frecuente ( $n = 2$ , 4,25 % de los pacientes); en este caso se administraba en dos tomas).

La comparación de las variables continuas se realizó mediante la prueba de la "t" de Student para datos relacionados. Para las variables de frecuencia se utilizó la prueba de Chi cuadrado. En la comparación de resultados entre grupos se ha utilizado el análisis de la varianza. Para el estudio estadístico se utilizó el programa informático GST.

## Resultados

La presión arterial sistólica (PAS) se redujo de forma significativa a los 6 meses de seguimiento (inicial:  $161,6 \pm 26,3$ ; final:  $142,7 \pm 18,6$  mmHg;  $p=0,00004$ ). Lo mismo ocurrió con la presión arterial diastólica (PAD) (inicial:  $93,4 \pm 12,6$ ; final:  $84,9 \pm 12,1$  mmHg;  $p=0,0002$ ). La reducción final obtenida fue  $18,4 \pm 27,1$  para la PAS y  $8,2 \pm 13,4$  mmHg para la presión arterial diastólica (PAD). La presión arterial media (PAM) se redujo  $11,6 \pm 16,4$  mmHg (fig. 1). La respuesta de la presión arterial (PA) en los pacientes tratados con más o menos de tres fármacos concomitantemente con la moxonidina han sido recogidas en la tabla 2. Como se puede apreciar, aunque la PA en origen es similar hay diferencias significativas en la PAS y PAD final, así como en el descenso de la PAD, pero no en el descenso de la PAS. La presión de pulso se redujo significativamente (inicial:  $68,1 \pm 23,4$ ; final:  $57,8 \pm 13,8$  mmHg;  $p=0,002$ ) La reducción final en la presión de pulso fue  $10,1 \pm 20,6$  mmHg. Se calculó el cociente PP/PAM, pero no se detectaron diferencias al final del estudio (inicial:  $0,58 \pm 0,19$ ; final:  $0,58 \pm 0,17$ ). No hubo alteraciones metabólicas detectables (tabla 3).

El 67,4 % de los pacientes consiguieron un control óptimo de su PAD (<90 mmHg) y un 34,8 % de la PAS (<140 mmHg). Solamente el 34,8 % de los pacientes alcanzaron una PA <140/90 mmHg al final del tratamiento.



**Fig. 1. Evolución de la presión arterial. Tanto presión arterial sistólica (PAS) como presión arterial diastólica (PAD) se redujeron significativamente después del tratamiento.**

Nueve pacientes (16,4 %) presentaron efectos secundarios, pero sólo en un caso hubo de suspenderse el tratamiento a causa de ello (1,8%). Los efectos secundarios han sido recogidos en la tabla 4.

## Discusión

La moxonidina ha sido efectiva como tratamiento combinado de diversos escalones de tratamiento hipertensivo en pacientes cuya PA no había sido controlada con la combinación de tres o más fármacos o en aquellos casos (siempre en politerapia) en los cuales otros fármacos habían ocasionado problemas de intolerancia. La razón de la elección de la moxonidina para el tratamiento de los pacientes recogidos en el estudio es su pertenencia a un grupo farmacológico poco utilizado: los agonistas de receptores imidazólicos. Los estimulación de los receptores  $I_1$ -imidazólicos produce un efecto vasodepresor que reduce la PA<sup>4-6</sup>. Esta acción es independiente de los receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos que regulan directamente la PA<sup>7</sup>. De esta manera este fármaco actúa por una vía independiente y por un mecanismo de acción diferente de los otros fármacos habitualmente disponibles para el tratamiento de la hipertensión arterial

y, por tanto, puede ser usado ya como complemento en el caso de resistencia, ya como alternativa terapéutica, en los casos de intolerancia a otros fármacos. La efectividad parece superior en los pacientes con menor número de hipotensores, pero probablemente esto debe valorarse en el contexto de un grupo de pacientes, frecuente, por otra parte, en las Unidades de Hipertensión, con hipertensión arterial muy grave pese al uso combinado de tratamientos múltiples<sup>1</sup>. La reducción de la PA ha sido sin duda escasa en el grupo de pacientes con mayor número de fármacos introducidos previamente, pero un descenso similar al observado en este estudio garantiza una reducción significativa de la morbilidad cardiovascular<sup>8</sup>.

En los estudios realizados hasta ahora la moxonidina ha demostrado ser eficaz como agente hipotensor tanto a corto como a largo plazo<sup>9, 10</sup>, actúa esencialmente produciendo una reducción de las resistencias vasculares periféricas, aunque su uso se acompaña de una reducción de la frecuencia, e incluso se ha descrito la supresión de episodios de taquiarritmia<sup>11-13</sup>. Nuestros datos confirman estas observaciones previas y atestiguan la eficacia del fármaco incluso en condiciones difíciles como son los enfermos que requieren múltiples medicamentos para conseguir el control de su PA. No obstante, es preciso recordar que los datos se han recogido retrospectivamente y de forma abierta, y esto sin duda puede inducir un sesgo observacional no deseado que debe ser tenido en cuenta.

**TABLA 2  
Comparación de resultados entre grupos (ANOVA)**

	< 4 FÁRMACOS	≥ 4 FÁRMACOS	SIGNIFICACIÓN
PAS1	160,9 ± 26,3	162,6 ± 27,0	ns
PAS2	137,0 ± 17,2	150,9 ± 17,7	p=0,01
PAD1	92,6 ± 14,7	94,8 ± 8,8	ns
PAD2	80,9 ± 9,7	90,6 ± 13,0	p=0,006
PP1	68,3 ± 21,6	67,8 ± 26,6	ns
PP2	56,1 ± 12,4	60,3 ± 15,5	ns
ΔPAS	23,9 ± 27,4	10,1 ± 25,1	ns
ΔPAD	11,7 ± 13,9	3,1 ± 11,8	p=0,034

Todos los valores en mmHg; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso.

**TABLA 3  
Cambios en bioquímica**

	BASAL	TRAS TRATAMIENTO
Glucemia	119,6 ± 38,9	122,0 ± 36,0
Colesterol	206,1 ± 40,2	207,3 ± 45,0
Triglicéridos	127,5 ± 64,8	139,8 ± 96,3
Urat	7,2 ± 2,5	7,1 ± 2,8

Todos los valores en mg/dl. Ninguna diferencia es significativa.

**TABLA 4**  
**Efectos secundarios**

Sedación	3
Edema maleolar	1
Sequedad de boca	1
Ulceras orales	1
Aumento de peso	1
Flush	1
Mareos	1

Habitualmente el conocimiento del que se dispone sobre la eficacia de los fármacos disponibles en terapéutica antihipertensiva procede de ensayos aleatorizados realizados en condiciones ideales con pacientes sin complicaciones, que presentan hipertensión arterial leve o moderada, los cuales frecuentemente no reciben ningún tratamiento o no son controlados con un solo fármaco y, para colmo, son tratados con un fármaco, o dos, como máximo, a lo largo del ensayo. Es evidente que éstas no son las condiciones habituales de los enfermos tratados en unidades de hipertensión arterial donde abundan los pacientes mayores con lesiones orgánicas secundarias a su problema tensional y con hipertensión arterial grave que requiere varios fármacos para su control<sup>1</sup>. De las dificultades de control en este tipo de enfermos es buena muestra las diferencias de respuesta observadas en el grupo de enfermos tratados que recibían un mayor número de fármacos antihipertensivos inicialmente. En estas condiciones, que son aquellas en las que se ha realizado nuestro estudio, la moxonidina parece ser una elección terapéutica efectiva para conseguir el control de la presión arterial. Evidentemente la generalización de estos datos a otros ambientes de ejercicio debe realizarse con las mismas limitaciones y precauciones de cualquier otro estudio cuyas condiciones puedan diferir del ejercicio médico habitual de quien lo consulta.

Los resultados de los estudios realizados hasta ahora sugieren que la moxonidina carece de los efectos secundarios que hicieron infrecuente el uso de los agentes centrales clásicos<sup>14, 15</sup>. Una diferencia importante con la clonidina es que no parece tener efecto rebote, uno de los principales problemas que podía ocasionar el uso de ésta<sup>16, 17</sup>. 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 controlados. Frente a placebo, los efectos indeseables manifestados más frecuentemente fueron sequedad de boca (8,9 %), somnolencia (7,3 %) y cefalea (5,9 %)<sup>17</sup>. Nuestros resultados parecen ser algo peores que los previamente descritos en estos estudios con una tasa de efectos secundarios superior, pero con un espectro de

manifestaciones clínicas muy similar. Sin embargo, hubo una muy baja tasa de suspensión del fármaco por causa de efectos indeseados.

El efecto metabólico de los fármacos antihipertensivos es un elemento de preocupación desde hace tiempo. La moxonidina reduce en ratas la glucemia tras sobrecarga de glucosa, siendo más efectiva en las ratas obesas, donde además produce una reducción de la insulinemia<sup>19-21</sup>. En los estudios clínicos la moxonidina ha mostrado un efecto neutro o beneficioso sobre el metabolismo de glúcidios 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<sup>22</sup>. También se ha descrito la mejoría de los resultados de la prueba de sobrecarga oral de glucosa tras tratamiento con moxonidina en hipertensos esenciales<sup>23</sup>. Los resultados de nuestro estudio no confirman estos datos previos, pero sí que garantizan la neutralidad metabólica del fármaco puesto que no se han detectado modificaciones en los parámetros bioquímicos evaluados. Una vez más, la diferencia entre la práctica clínica, enfermos politratados la mayoría de los cuales recibían diuréticos y/o betabloqueantes, y los estudios reglados, donde el enfermo sólo recibe el fármaco en experimentación, aparece en nuestros resultados y, probablemente, los explica.

La moxonidina ha demostrado ser un fármaco eficaz para la reducción de la PA en pacientes politratados atendidos en una Unidad de Hipertensión Arterial. Este fármaco presenta un buen perfil de seguridad y escaso número de efectos secundarios, así como un efecto neutro sobre el síndrome metabólico.

## Bibliografía

1. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García Robles M, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
2. Robles NR. Agentes centrales en hipertensión arterial: Regreso al futuro. *Nefrología*. 2000;20:302-10.
3. Enrsberger P, Friedman JE, Kotlesky RJ. The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 1997;15(Suppl 1):S9-S23.
4. Enrsberger P, Westbrooks KL, Christen MO, Schäfer SG. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I1-imidazoline receptor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(Suppl 4):S1-S10.
5. Buccafusco JJ, Lapp CA, Westbrooks KL, Enrsberger P. Role of medullary I1-imidazoline and a2-adrenergic receptors in the antihypertensive responses evoked by central administration of clonidine analogs in conscious spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol Exp Ther*. 1995;273:1162-71.
6. Enrsberger P, Damon TH, Graff LM, Christen MO, Schäfer SG. Moxonidine, a centrally-acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I1-imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;264:172-82.
7. Enrsberger P, Graves ME, Graff LM, Zakieh N, Nguyen P, Collins LA, et al. I<sub>1</sub>-imidazoline receptors: definition, cha-

- raterization, distribution and transmembrane signalling. Ann NY Acad Sci. 1995;763:22-42.
8. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Ihijs L, Dend Mond E, Boissel JP, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly. Lancet. 2000;355:865-72.
  9. Prichard BNC, Graham BR. Effective antihypertensive therapy: blood pressure control with moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27(Suppl 3):S38-S48.
  10. Crisp P, Faulds D. Moxonidine. *Drugs.* 1992;44:993-1012.
  11. 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.* 1988;61:72D-5D.
  12. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drug Ther.* 1991;5: 967-72.
  13. Rupp H, Dhalla KS, Dhalla NS. Mechanisms of cardiac cell damage due to catecholamines: significance of drugs regulating central sympathetic outflow. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24(Suppl 1):16-24.
  14. Ziegler G, Gemeinhardt A. ZNS-Effekte von Moxonidin einem neuem zentralnervös wirkender Antihypertensivum, in vergleich zu Clonidin und Placebo. *Klin Wochenschr.* 1988;66(Suppl XIII):41-2.
  15. Schmidt U, Frerick H, Kraft K, Schenk N, Low-Kroger A. Hypertension: a possible risk in road traffic. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20(Suppl 4):S50-6.
  16. Thoelen MJMC, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA. Discontinuation syndrome after continuous infusion of clonidine in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sci.* 1981; 28:2103-9.
  17. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27:147-52.
  18. Schachter M, Luszick J, Jäger B, Verboom C, Söhlke E. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Safety.* 1998;19:191-204.
  19. Enrsberger 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.* 1996;10: 275-82.
  20. Enrsberger P, Kotlesky RJ, Baskin JZ, Foley M. Refeeding hypertension in obese SHR. *Hypertension.* 1994;24: 699-705.
  21. Tsoli E, Chan SL, Morgan NG. The imidazoline II receptor agonist, moxonidine, inhibits insulin secretion from isolated rat islets of Langerhans. *Eur J Pharmacol.* 1995;284: 199-203.
  22. 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.* 1995;5(Suppl 1):19-27.
  23. Almazov VA, Shlyakhto EV, Blagosklonnaya YV, Krasilnikova EI, Vinniv TV, Ageeva VV, et al. Insulin resistance and arterial hypertension. The influence of moxonidine and metformin therapy. [Abstract]. *J Hypertens.* 2000;18(Suppl 2):S12.