

# Moxonidina: un nuevo simpaticolítico de acción central

J L Tamargo Menéndez

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

*Moxonidina y rilmenidina representan a una familia de fármacos simpaticolíticos de reciente aparición con propiedades antihipertensivas que actúan estimulando los receptores imidazolínicos I-1 localizados en el bulbo.*

*La eficacia antihipertensiva de estos fármacos ha sido confirmada en estudios clínicos y experimentales con efectos favorables sobre la hipertrofia ventricular izquierda y la distensibilidad arterial.*

*El efecto adverso más significativo es la bradicardia, por lo que debe evitarse en pacientes con menos de 50 latidos/minuto. Se puede combinar con otros fármacos excepto con aquellos que inducen bradicardia.*

## Introducción

El aumento del tono simpático está implicado en la génesis y mantenimiento de la hipertensión arterial (HTA), tanto en modelos experimentales (ratas espontáneamente hipertensas, ratas Dahl sensibles a la sal o modelos renales: 1-riñón 1 clip, reducción de masa renal) como clínicos<sup>1-3</sup>. Diversos hallazgos avalan esta afirmación<sup>1-4</sup>: a) en estos modelos experimentales y en pacientes jóvenes con HTA límite aumentan los niveles plasmáticos de noradrenalina y el tráfico nervioso a través de los nervios simpáticos braquial y peroneo; b) en hipertensos aumentan la cantidad de noradrenalina liberada desde los terminales nerviosos simpáticos del corazón y riñón que pasa a la circulación sistémica, así como el cociente de variabilidad de la frecuencia cardíaca, y c) los fármacos simpaticolíticos, la destrucción de centros simpáticos centrales y la denervación renal simpática retrasan el desarrollo de la HTA y previenen las lesiones de los órganos diana en el hipertenso (hipertrofia cardíaca, remodelado vascular).

El exceso de catecolaminas no sólo eleva la presión arterial, sino que ejerce una acción citotóxica directa sobre los órganos diana del paciente hipertenso, participando directamente en la génesis de la hipertrofia cardíaca y del remodelado vascular, en la aparición de arritmias, en diversas anomalías metabólicas (hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina) o en la progresión de la placa aterosclerótica, produce agregación plaquetaria e hipoperfusión renal y facilita los procesos tromboembólicos<sup>1-4</sup>. Aunque ya en 1925 Rountree y Adson demostraron que la simpatectomía controlaba la HTA

grave y revertía la hipertrofia cardíaca, no fue hasta el comienzo de los años sesenta cuando se introdujeron diversos fármacos simpaticolíticos periféricos ( $\alpha$  y betabloqueantes) y centrales ( $\alpha$ -metildopa, clonidina, guanfacina, guanabenz) en el tratamiento de la HTA. Los fármacos simpaticolíticos centrales actuaban estimulando los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos centrales a nivel del núcleo del tracto solitario, estructura que ejerce un importante efecto inhibitorio sobre las neuronas simpatoexcitatorias del área rostral ventrolateral (RVL) bulbar. El resultado es una inhibición de la actividad nerviosa simpática periférica, de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca<sup>5</sup>.

A pesar de su efectividad antihipertensiva y de que preservan la activación simpática durante los ajustes posturales, el ejercicio físico y la hipercapnia, los simpaticolíticos de acción central producían importantes reacciones adversas (sedación, boca seca, impotencia, cefaleas, depresión e hipotensión ortostática), que unidas al hecho de que la supresión brusca del tratamiento producía hipertensión arterial (HTA) de rebote, han conducido a un progresivo abandono de los simpaticolíticos de acción central en el tratamiento del paciente hipertenso<sup>5</sup>.

## Los agonistas de los receptores imidazolínicos

Recientemente ha aparecido una nueva familia de fármacos antihipertensivos, representados por la moxonidina y la rilmenidina. Ambos fármacos son análogos estructurales de la clonidina, presentando en su estructura un grupo imi-

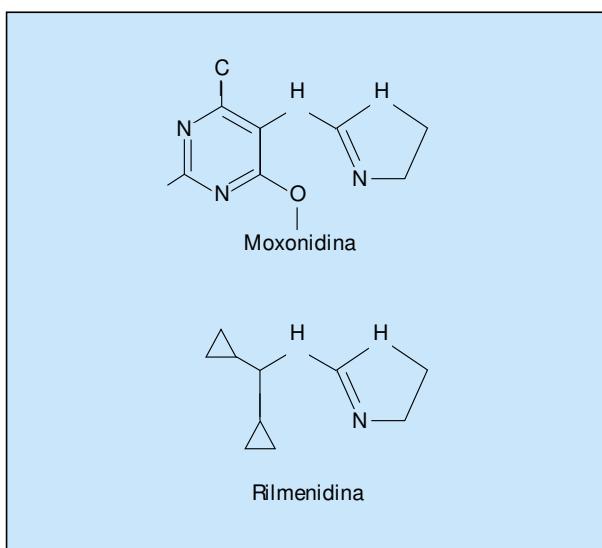


Fig. 1. Estructuras químicas de la moxonidina y la rilmenidina.

dazolina, la moxonidina, y un grupo oxazolina la rilmenidina (fig. 1).

Moxonidina y rilmenidina actúan estimulando específicamente los receptores imidazolínicos  $I_1$  localizados a nivel del núcleo reticularis lateralis del área RVL bulbar<sup>5-17</sup>. Estos receptores están implicados en la regulación del tono simpático y de la presión arterial y su estimulación disminuye el tráfico de impulsos eferentes hacia las neuronas simpáticas periféricas<sup>6</sup>. La selectividad de moxonidina y rilmenidina se basa en tres hechos<sup>5-17</sup>:

1) Los receptores imidazolínicos  $I_1$  centrales se localizan en el área RVL bulbar, pero no en el núcleo del tracto solitario ni en otros núcleos centrales implicados en el control del tono simpático.

2) Presentan mayor afinidad por los receptores  $I_1$  que por los  $\alpha_2$ -adrenérgicos; así en estudios de fijación receptorial, la selectividad  $I_1/\alpha_2$  era de 33 para la moxonidina, 30 para la rilmenidina y 4 para la clonidina.

3) La inyección de agonistas de los receptores imidazolínicos  $I_1$  en el área RVL bulbar reduce la presión arterial, mientras que la inyección de noradrenalina no modifica este parámetro.

## Receptores imidazolínicos $I_1$

### Localización tisular

Los receptores imidazolínicos  $I_1$  son reconocidos de forma específica y selectiva por diversas imidazolinas y algunos imidazoles, pero son insensibles a las catecolaminas. Se localizan en la superficie celular de las neuronas C1 del área RVL bulbar, pues las células gliales sólo expre-

san receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos<sup>18, 19</sup>. También se encuentran receptores imidazolínicos  $I_1$  en regiones hipotalámicas implicadas en el control de la glucemia, en los ganglios basales (putamen, núcleo caudado), hipocampo, sustancia nigra, amígdala y *pallidum*, pero no en el córtex frontal. Estudios de fijación y autorradiográficos utilizando [<sup>3</sup>H]-clonidina, [<sup>3</sup>H]-para-amino-clonidina o [<sup>3</sup>H]-idazoxán han confirmado la ausencia de receptores  $I_1$  y la gran densidad de receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a nivel del *locus coeruleus*, lo que explicaría por qué la incidencia de sedación y boca seca es menor con moxonidina y rilmenidina que con la clonidina<sup>6, 8, 18</sup>. Tampoco se encuentran receptores  $I_1$  en el córtex frontal. A nivel periférico existe un predominio de receptores imidazolínicos  $I_1$  frente a los  $\alpha_2$ -adrenérgicos a nivel de placenta humana, pulmón, hígado y plaquetas. También existe un predominio de receptores  $I_1$  en la membrana basolateral de las células del túbulos distal y en la zona medular externa renal, en las células cromafines de la médula adrenal, en los cuerpos carotídeos y en algunas líneas celulares clonadas (de neuroblastomangioma-células NG108-15, de feocromocitoma-células PC12)<sup>6, 8, 15</sup>. A nivel de los cuerpos carotídeos, los receptores  $I_1$  facilitan la respuesta a la hipoxia, mientras que los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos inhiben su función quimiorreceptora<sup>20, 21</sup>. También existen receptores  $I_1$  en los adipocitos de la grasa marrón que responden a los agonistas  $I_1$  con un aumento de la actividad metabólica<sup>22</sup>. Los puntos de fijación  $I_1$  aumentan en la médula oblongata tras hipoxia prolongada, en las plaquetas de pacientes con depresión y en el riñón de ratas espontáneamente hipertensas o con HTA inducida por angiotensina II; por el contrario, los puntos de fijación disminuyen tras estimulación crónica con moxonidina o rilmenidina<sup>18, 19</sup>.

### Otros subtipos de receptores imidazolínicos

Se han descrito receptores  $I_2$  localizados en la superficie externa de la membrana mitocondrial de diversos tejidos: hepatocitos, túbulos proximal renal, médula adrenal, plaquetas, miometrio, adipocitos y sistema nervioso central (en astrocitos y en el córtex frontal)<sup>8, 9</sup>. Estos receptores parecen asociarse con el punto regulador de las monoaminoxidas (MAO) A y B<sup>23</sup>. Más recientemente, los receptores  $I_2$  se han subdividido en base a su sensibilidad a la amilorida en dos subtipos,  $I_{2A}$  e  $I_{2B}$ <sup>19, 23</sup>. Las principales características de los receptores  $I_1$  e  $I_2$  se resumen en la tabla 1.

Más recientemente se han descrito receptores  $I_3$  que estimularían la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas. La naturaleza de este receptor es desconocida, si bien podría estar

**TABLA 1**  
**Características de los receptores imidazolínicos**

	RECEPTOR I <sub>1</sub>	RECEPTOR I <sub>2</sub>
Ligando	[ <sup>3</sup> H] clonidina	[ <sup>3</sup> H] idazoxán
Afinidad	Moxonidina > fentolamina > clonidina = rilmenidina >> idazosán	Idazoxán = cirazolina > amilorida > rilmenidina
Localización	Membrana celular	Membrana mitocondrial
Distribución	Bulbo, riñón, célula cromafín, cuerpos carotídeos	Telencéfalo, túbulos proximales renales
Función	Inhiben el tono simpático	Regulación de la MAO A y B

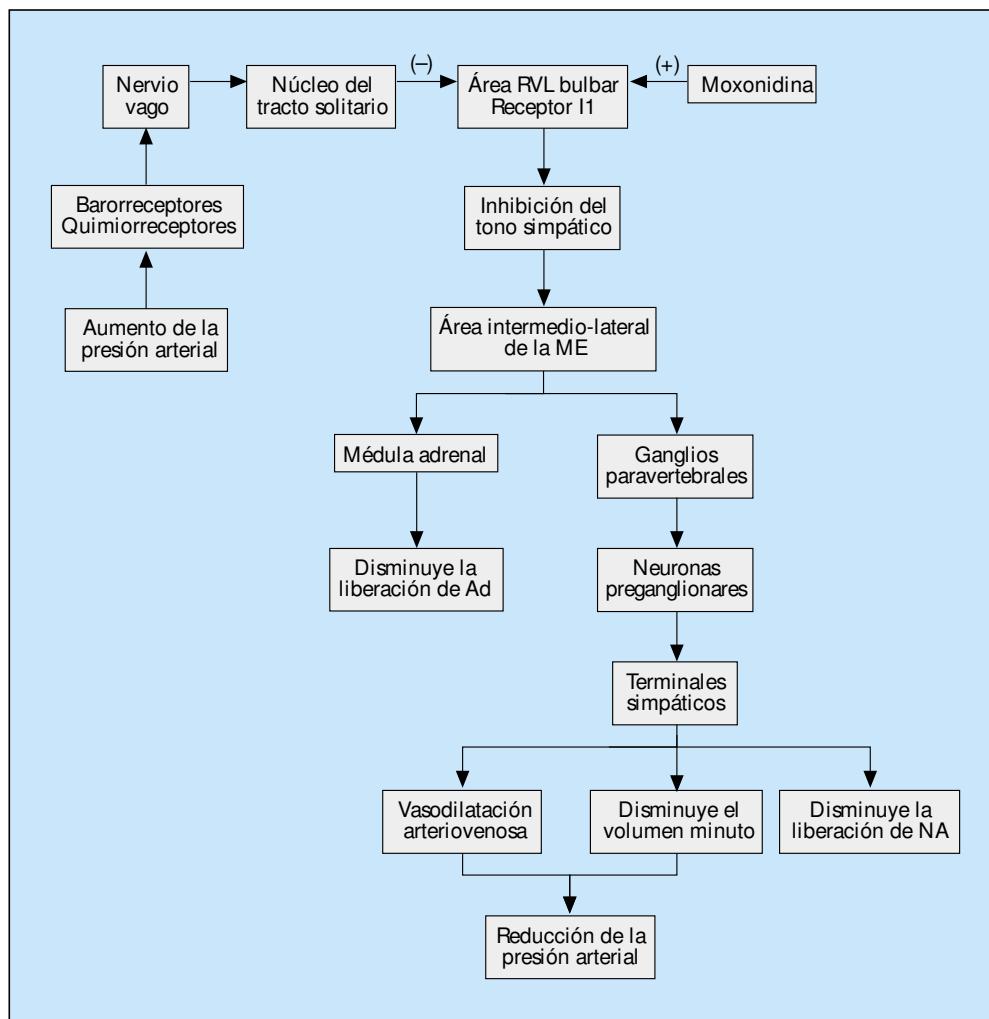
MAO: monoaminoxidasa.

asociado a la estructura de los canales de potasio sensibles a ATP [K(ATP)]<sup>24</sup>.

### Papel del área rostral ventrolateral bulbar en la regulación de la presión arterial

Las neuronas C1 del área RVL bulbar representan la vía eferente final común que participa

en la regulación del tono simpático periférico en respuesta a estímulos somáticos dolorosos, hemorragias, hipotensión arterial, hipercapnia, hipoxia, ejercicio físico, emociones o estrés<sup>23, 25-28</sup>. La información de los cambios de la presión arterial y de los cambios químicos que se producen en la sangre estimula, respectivamente, los barorreceptores y los quimiorreceptores aórticos y carotídeos (fig. 2). Las fibras aferentes de



**Fig. 2. Mecanismo de acción de los agonistas de los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub>.** Ad: adrenalina; I<sub>1</sub>: receptores imidazolínicos I<sub>1</sub>; ME: médula espinal; NA: noradrenalina; RVL: rostroventrolateral.

los barorreceptores y quimiorreceptores del seno carotídeo forman el nervio del seno carotídeo o de Hering, rama del glosofaríngeo, mientras que las del arco aórtico forman el nervio cardioaórtico de Cyon, que se une al nervio de presor aórtico, rama del vago. Ambos nervios alcanzan lateralmente el bulbo y acaban en el núcleo del tracto solitario, que es el primer punto de integración del reflejo. Desde aquí, los axones se proyectan a las áreas ventromedial (depresora) y rostral ventrolateral (presora) bulbares.

En respuesta a un aumento de la presión arterial o a la estimulación de los quimiorreceptores (cuando disminuye el pH o la PCO<sub>2</sub>) se activan los receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos del núcleo del tracto solitario, que a su vez: a) estimulan una vía polisináptica que inhibe las interneuronas gabaérgicas del área caudoventrolateral reticular bulbar y ejercen un potente efecto inhibitorio sobre las neuronas simpatoexcitatorias del área RVL bulbar, y b) aumentan el tono (centro cardioinhibidor) vagal<sup>6, 25-27</sup>. La estimulación de los receptores I<sub>1</sub> localizados en la superficie de las neuronas C1 del área RVL produce una marcada inhibición de las neuronas vasomotoras reticuloespiniales simpáticas excitadoras y un predominio del vagal, que se traducen en vasodilatación arteriovenosa y disminución de la frecuencia, contractilidad y volumen minuto cardíacos. Estos efectos son responsables de que la presión arterial vuelva a sus niveles normales. Lo contrario sucede cuando se presenta una reducción de la presión arterial; en estas condiciones disminuye la inhibición del área RVL bulbar, aumenta el tono simpático y, como consecuencia, se produce un aumento de la presión arterial.

## Farmacología de los agonistas de los receptores imidazolínicos

### Mecanismo de acción

Se han identificado en las membranas de diversos tejidos humanos y de rata proteínas de unión para los derivados imidazólicos de peso molecular muy variable (de 25 a > 85 KD) y estructura proteica desconocida<sup>6-8</sup>. Así, en el córtex frontal humano se expresan dos proteínas inmunorreactivas para imidazolinas, una de 29/30 KD (receptor I<sub>2</sub>) y otra de 45 KD (receptor I<sub>1</sub>); esta última proteína podría proceder de una proteína de mayor peso molecular (167 KD).

Aunque inicialmente el efecto antihipertensivo de moxonidina y rilmenidina se atribuyó a su acción agonista de los receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos presinápticos, hoy sabemos que actúan como agonistas de los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> del área RVL bulbar, por los que presentan una selectividad unas 40 veces superior que por los

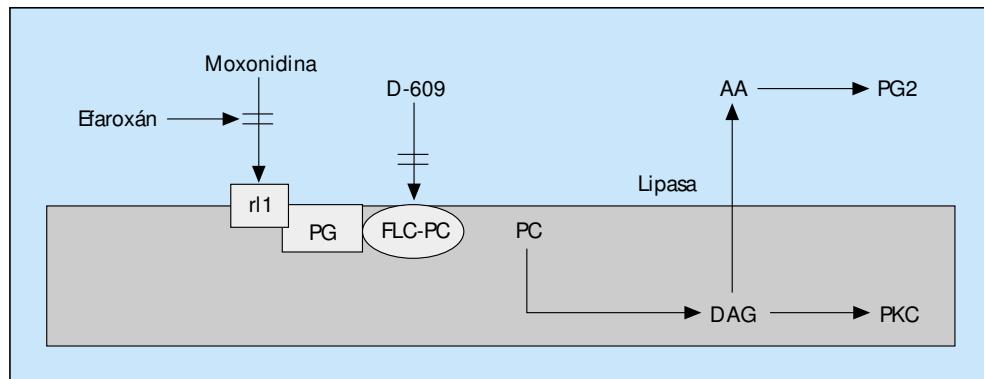
α<sub>2</sub>-adrenérgicos centrales<sup>8, 16, 23</sup>. Sin embargo, la selectividad por los receptores I<sub>1</sub> varía en los diversos tejidos y especies animales, llegando a ser hasta 600 veces mayor a nivel renal<sup>6, 8, 18, 29</sup>. Como consecuencia, a dosis terapéuticas, los agonistas de los receptores I<sub>1</sub> afectan de forma mínima a los α<sub>2</sub>-adrenérgicos del *locus coeruleus*, una región que controla los ciclos sueño-vigilia; esto es importante porque mientras que la estimulación de los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> es responsable de la acción antihipertensiva, la de los α<sub>2</sub>-adrenérgicos lo es de las reacciones adversas centrales (sedación, somnolencia, torpor mental) y la sensación de boca seca típica de la clonidina y fármacos afines.

Moxonidina y rilmenidina presentan también una afinidad 100.000 veces mayor frente a los receptores I<sub>1</sub> que sobre los I<sub>2</sub> localizados en la membrana externa de las mitocondrias<sup>6-8</sup>. Es decir, que el orden de afinidad para ambos receptores es: I<sub>1</sub> > α<sub>2</sub> >> I<sub>2</sub>. Además, los agonistas de los receptores I<sub>1</sub> presentan una afinidad 1.000 veces menor por los receptores-α<sub>1</sub> que por receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos postsinápticos. Rilmenidina y moxonidina no presentan afinidad por los receptores histamínicos, gabaérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos, opíáceos, β-adrenérgicos, dopamínérgicos o muscarínicos.

### Vías de señalización intracelular

Los receptores I<sub>1</sub> son proteínas de membrana de estructura desconocida que se encuentran acoplados a proteínas G. En algunas células (por ejemplo, las cromafines de la médula adrenal), las acciones de la moxonidina no se asocian a cambios en los niveles celulares de AMPc, GMPc o inositol fosfatos<sup>19</sup>; sin embargo, en células pancreáticas, astrocitos, aorta y células cromafines, algunas imidazolinas aumentan el contenido celular de Ca, tanto por aumentar el flujo de entrada como por inhibir el flujo de salida de este catión. Recientemente se ha demostrado que en células PC12 de rata la moxonidina aumenta la liberación de prostaglandina E<sub>2</sub> y de ácido araquidónico y que este efecto se bloquea por el efroxán, un antagonista selectivo de los receptores I<sub>1</sub>.

En las células PC12 los receptores I<sub>1</sub> se acoplan a una proteína G, ya que el GTP y sus análogos inhiben la unión de los agonistas imidazolínicos. Como muestra la figura 3, la interacción de la moxonidina y rilmenidina con los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> acoplados a una proteína G activa una fosfolipasa C selectiva para la fosfatidilcolina; como consecuencia, aumentan los niveles de diacilglicerol y fosfocolina a partir de la fosfatidilcolina, pero por una vía independiente de la activación de la fosfolipasa D<sup>29,30</sup>. La acumulación de diacilglicerol, a su vez, activa



**Fig. 3.** Vía de señalización de los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> (rl<sub>1</sub>). DAG: diacilglicerol; FLC-PC: fosfolipasa C activada por fosfatidilcolina (C); PG: proteína G; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; PKC: protein cinasa C. Modificada de Regunathan y Reis<sup>9</sup>.

una lipasa que aumenta la producción de ácido araquídónico y de prostaglandina E<sub>2</sub>, así como la de proteincinasa C<sup>6-8,18</sup>. A favor de esta vía de señalización está el hecho de que las acciones antihipertensivas de la moxonidina a nivel del área RVL bulbar se bloquean por D609 (un inhibidor específico de la fosfolipasa C sensible a la fosfatidilcolina) y efaroxán, un antagonista selectivo de los receptores I<sub>1</sub><sup>18</sup>. El hallazgo de que el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con indometacina suprime el efecto diurético de la moxonidina sugiere que la síntesis de PGE<sub>2</sub> renales participa en esta respuesta.

#### La acción antihipertensora de la moxonidina es de origen central y no periférico

Diversas evidencias experimentales han demostrado que moxonidina y rilmenidina producen su acción antihipertensora a nivel del área RVL bulbar (tabla 2)<sup>6,15,26,27,31-33</sup>.

1) En ratas espontáneamente hipertensas (SHR) la capacidad de diversos derivados imidazolínicos para reducir la presión arterial cuando se

inyectan en el área RVL bulbar se correlaciona muy bien con su afinidad por los receptores I<sub>1</sub> a este nivel. Sin embargo, no existe ninguna correlación entre su potencia antihipertensiva y su afinidad por los receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos centrales; de hecho, los agonistas α<sub>2</sub>-adrenérgicos y las catecolaminas no reducen la presión arterial cuando se inyectan en el área RVL bulbar de ratas SHR.

2) En ratas SHR, la microinyección de dosis muy bajas (4-50 picomoles) de moxonidina en ambas áreas RVL bulbares produce una reducción rápida y dosis-dependiente de la presión arterial, y en menor grado de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, esta acción antihipertensora no aparece cuando el fármaco se inyecta en otras estructuras bulbares (área VL caudal, zonas dorsales al área RVL).

3) La acción antihipertensora se bloquea tras la inyección en el área RVL bulbar de efaroxán, un bloqueante selectivo de los receptores I<sub>2</sub> imidazolínicos, pero no se modifica en presencia de SK&F86466, un bloqueante selectivo de los α<sub>2</sub>-adrenérgicos.

4) La dosis de moxonidina que reduce la presión arterial en un 10% es mucho menor cuando el fármaco se inyecta directamente en el área RVL bulbar (0,01 µg/kg) que cuando se administra por vía intravenosa (iv) (10 µg/kg). Igualmente es casi 1.000 veces inferior cuando se administra por vía intracisternal o directamente en la arteria vertebral, que irriga el área pontomedular ventral, que cuando se inyecta por vía iv. La hipotensión inducida cuando se inyecta en el área RVL bulbar o cuando se administra por vía intracisternal no se inhibe con bloqueantes selectivos de los receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos centrales, pero sí con efaroxán.

5) Los efectos antihipertensivos de la moxonidina se bloquean tras realizar una sección medular a nivel de la primera vértebra cervical, tras la administración de reserpina (vacía los depósitos intraneuronales de diversos neurotransmisores) o de 6-hidroxidopamina (destruye los terminales simpáticos).

**TABLA 2**  
**Evidencia de la acción antihipertensora central de la moxonidina y la rilmenidina**

Ejercen una potente acción antihipertensora cuando se inyectan directamente en el área RVL bulbar
Se correlaciona con la afinidad del fármaco por los receptores I <sub>1</sub> a este nivel
El efecto antihipertensor es más marcado cuando se administra en la arteria vertebral o intracisternal que por vía iv
Su acción antihipertensora se bloquea
Cuando se inyecta efaroxán, un antagonista selectivo de los receptores I <sub>1</sub> , en el área RVL bulbar
Tras sección de la médula espinal o destrucción del SNC

RVL: área rostral ventrolateral; iv: por vía intravenosa; SNC: sistema nervioso central.

## Acciones farmacológicas

### Acción antihipertensiva

**Modelos animales.** En ratas SHR, conscientes o anestesiadas, los agonistas de los receptores  $I_1$  inhiben el tono simpático periférico. Como consecuencia, producen una potente vasodilatación arteriovenosa, que disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, tanto en reposo como durante el ejercicio, mientras que el volumen minuto cardíaco no se modifica<sup>6, 10, 15, 27, 31, 33</sup>. En este modelo, cuando moxonidina o rilmenidina se administran por vía iv, su acción antihipertensiva puede ir precedida de una elevación transitoria de la presión arterial, que ha sido atribuida a la estimulación de los receptores  $\alpha_2$ -periféricos postsinápticos. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza al cabo de 4-6 horas y se mantiene durante 12-36 horas, observándose que no aparece tolerancia a sus efectos en animales tratados crónicamente; más importante, la discontinuación del tratamiento no produce una hipertensión arterial de rebote, algo que sí sucede al suspender el tratamiento con clonidina<sup>34</sup>. El efecto antihipertensivo se acompaña de una reducción de la frecuencia cardíaca, que alcanza su máximo al cabo de una-dos horas, pero que desaparece antes que el efecto antihipertensivo<sup>31</sup>. Finalmente se ha demostrado que en ratas SHR la acción antihipertensora de la moxonidina se potencia cuando los animales reciben una dieta rica en sodio<sup>35</sup>.

En ratas y perros con hipertensión arterial vascular renal (1 riñón-1 clip), un modelo de hipertensión con renina alta, el efecto antihipertensivo de moxonidina y rimenidina es más marcado que en ratas SHR y se acompaña de una reducción de la frecuencia cardíaca que también se recupera antes que la presión arterial<sup>27, 31</sup>.

**Pacientes hipertensos.** Moxonidina y rimenidina producen una acción vasodilatadora arteriovenosa que disminuye las resistencias vasculares periféricas, pero no modifican el volumen minuto cardíaco<sup>10-17, 36-42</sup> (fig. 4). La reducción de la presión arterial se consigue con una dosis al día, siendo el valor del índice T/P de 0,7<sup>36</sup>. Este efecto antihipertensivo se correlaciona con una reducción tanto de los niveles plasmáticos de noradrenalina<sup>15, 31, 37</sup> como de la actividad nerviosa simpática muscular<sup>41</sup>, lo que confirma su acción simpaticolítica (fig. 5). Los agonistas de los receptores  $I_1$  no modifican el perfil circadiano de la presión arterial ni su regulación en respuesta a cambios posturales, ejercicio o hipocapnia, pero sí suprime la activación simpática producida durante el estrés psicológico<sup>15, 31, 42</sup>. En tratamientos crónicos, la incidencia de hipertensión postural con rilmenidina no llega al

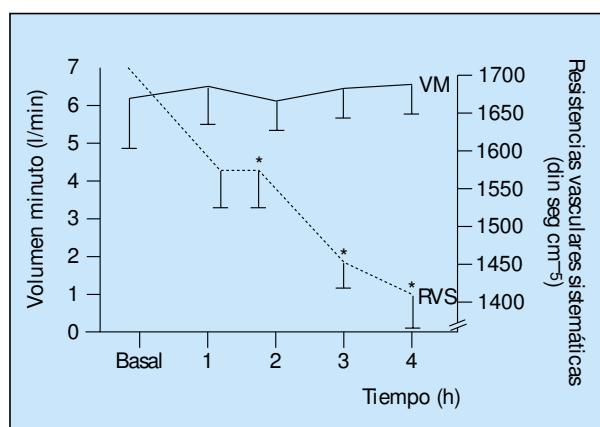


Fig. 4. Cambios producidos por la moxonidina sobre el volumen minuto (VM) y las resistencias vasculares sistémicas (RVS). \*  $p < 0.05$ . Modificada de Mitrovic et al<sup>37</sup>.

1 %, lo que ha sido relacionado con un aumento en la sensibilidad de los barorreceptores<sup>43</sup>. En hipertensos tratados crónicamente con rimenidina se observa una reducción de las resistencias vasculares periféricas y de la velocidad de la onda del pulso y un aumento de la distensibilidad de la arteria braquial, efectos que persisten incluso un mes después de suspender el tratamiento<sup>44</sup>; esta mejoría de la distensibilidad arterial explicaría no sólo las acciones antihipertensivas del fármaco, sino que disminuye el estrés de la pared ventricular y contribuye a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda del hipertenso. Finalmente, y a diferencia de lo observado con los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -centrales, la supresión brusca del tratamiento no se acompaña de HTA de rebote como sucedía con la clonidina, sino de una lenta regresión hacia los valores tensionales existentes antes de iniciar el tratamiento, que se alcanzan al cabo de 72 horas<sup>36-40</sup>.

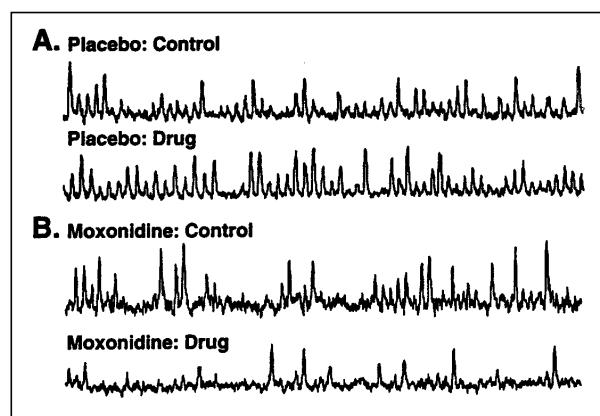


Fig. 5. Registros microneurográficos obtenidos en el nervio peroneo de pacientes hipertensos en situación control y tras el tratamiento con moxonidina (0,4 mg/día). Tomado de Wenzel et al<sup>41</sup>.

## Efectos cardíacos

En pacientes hipertensos, los agonistas de los receptores  $I_1$  no modifican la contractilidad ni los parámetros electrofisiológicos cardíacos; la frecuencia cardíaca o no se modifica o disminuye discretamente ( $\sim 6$  latidos/min)<sup>36, 37</sup>. Por tanto, los cambios observados en la función cardíaca (por ejemplo, el aumento de la fracción de eyección) serían secundarios a su acción vasodilatadora.

En ratas SHR y en pacientes hipertensos, los agonistas de los receptores  $I_1$  revierten la hipertrofia ventricular y normalizan los signos de fibrosis cardíaca intersticial y la microarteriopatía coronaria, efectos que se acompañan de un aumento de la reserva y del flujo sanguíneo coronario máximo<sup>13, 15, 31, 45-49</sup>; estos hallazgos sugieren que estos fármacos podrían revertir el remodelado de las arterias coronarias en el paciente hipertenso<sup>46</sup>. En ratas con hipertensión DOCA-sal, la rilmenidina también revierte la hipertrofia y el contenido de colágeno cardíaco<sup>49</sup>. En pacientes tratados durante seis-doce meses, moxonidina y rilmenidina producen una regresión de la hipertrofia cardíaca similar a la producida por una formulación retardada de nifedipino<sup>50, 51</sup>. Estos efectos han sido atribuidos no sólo a su acción antihipertensora, sino también a su capacidad para inhibir el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Dado que reducen la precarga y la postcarga, pero no alteran la frecuencia cardíaca, moxonidina y rilmenidina disminuyen las demandas miocárdicas de  $O_2$ ; por otro lado, aumentan el flujo coronario endocárdico, tanto por una acción directa vascular como por disminuir la presión telediastólica ventricular. Como consecuencia, los agonistas de los receptores  $I_1$  podrían ejercer propiedades antianginosa<sup>31, 36</sup>.

También exhiben propiedades antiarrítmicas, suprimiendo las arritmias inducidas en modelos de isquemia-reperfusión coronaria, de intoxicación digitalica o tras activación simpática central o periférica<sup>52-55</sup>. Asimismo inhiben las arritmias ventriculares inducidas en el perro por halotano-adrenalina y en el conejo tras la administración intracerebral de bicuculina<sup>55</sup>. Este efecto antiarrítmico, que aparece a dosis a las cuales apenas si se modifica la presión arterial, se ha atribuido a la inhibición del tono simpático cardíaco y/o central. En los modelos de isquemia-reperfusión coronaria, los efectos antiarrítmicos de la moxonidina se acompañan de un aumento en la supervivencia de los animales<sup>52</sup>, quizás atribuible a que moxonidina y rilmenidina disminuyen las demandas miocárdicas de  $O_2$  y ejercen un efecto antiisquémico directo. La frecuencia cardíaca está regulada por el tono vegetativo, de tal forma que el tono parasim-

pático tiende a aumentar, mientras que el simpático tiende a disminuir la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En pacientes hipertensos, los agonistas de los receptores  $I_1$  aumentan la variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (origen vagal) y disminuyen la de baja frecuencia (de origen simpático). Este perfil de bloqueo del tono simpático y aumento del tono vagal, unido a la ausencia de efectos proarrítmicos, convierte a los agonistas de los receptores  $I_1$  en una alternativa muy interesante en pacientes hipertensos con arritmias asociadas<sup>15</sup>. Las acciones vasodilatadoras, antianginosa y antiarrítmicas, unidas a su capacidad para inhibir la activación neurohumoral (ver más adelante) convierte a los agonistas de los receptores  $I_1$  en fármacos con utilidad potencial en pacientes con insuficiencia cardíaca. En hipertensos con disfunción ventricular leve o moderada la moxonidina diminuye las resistencias vasculares periféricas, la presión arterial, los niveles plasmáticos de noradrenalina y las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar, a la vez que aumenta la fracción de eyección<sup>56</sup>. En este estudio se observó una hipotensión transitoria a la dosis más alta y en los pacientes más graves, que fue atribuida a la rápida absorción del fármaco. En pacientes con cardiomiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III, la moxonidina (0,4 mg/día) reduce la presión arterial, la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio, la presión capilar pulmonar y los niveles plasmáticos de noradrenalina, a la vez que aumenta ligeramente la fracción de eyección<sup>57</sup>. Sin embargo, el estudio MOXOM que analizaba los efectos de la moxonidina (0,2-0,6 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV) ha sido recientemente suspendido al comprobarse un aumento de la mortalidad en el grupo activo.

## Efectos bioquímicos y neurohumorales

En preparaciones vasculares y en riñones aislados, moxonidina y rilmenidina disminuyen la liberación de [ $^3$ H]-noradrenalina<sup>58</sup> y en ratas SHR y en pacientes hipertensos disminuyen la actividad nerviosa simpática muscular esquelética, un marcador director de la inhibición de la actividad simpática periférica<sup>41, 56</sup>. En pacientes hipertensos reducen los niveles plasmáticos de noradrenalina, adrenalina y del péptido natriurético auricular en reposo y durante el ejercicio, mientras que los niveles de dopamina no se modifican; también reducen los niveles plasmáticos de angiotensina II y aldosterona en reposo, pero no durante el ejercicio o el estrés mental<sup>15, 31, 37</sup>. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, la monoxidina (0,4 mg) disminuye de forma significativa los niveles plasmáticos de noradrenalina y angiotensina II,

tanto en reposo como durante el ejercicio<sup>31, 56, 57</sup>. Es decir, que en estos pacientes los agonistas de los receptores I<sub>1</sub> producen una importante inhibición neurohumoral, tanto del sistema simático como del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Moxonidina y rilmenidina no alteran los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos, colesterol, potasio o ácido úrico, ni agravan el broncoespasmo en hipertensos con asma o broncopatía obstructiva crónica<sup>13, 31, 36-40, 59</sup>. Tampoco modifican los niveles de electrolitos ni producen retención hidrosalina<sup>36-40</sup>. En voluntarios sanos aumentan inicialmente la liberación de hormona del crecimiento, pero no modifica los niveles de gonadotropinas, hormonas tireotropa (TSH), ACTH o prolactina<sup>31, 36, 60</sup>.

#### Efectos renales

Existe una correlación entre los niveles de presión arterial y la excreción renal de Na, habiéndose demostrado que la efectividad de los fármacos antihipertensivos disminuye cuando la excreción de Na está inhibida. Esto es lo que sucedía con los simpaticolíticos centrales de primera generación ( $\alpha$ -metildopa). De hecho, la estimulación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos renales produce vasoconstricción renal y aumenta la reabsorción proximal de Na, tanto por un efecto tubular directo proximal como por antagonizar las acciones renales de la vasopresina. En ratas normotensas o SHR, la estimulación de los receptores I<sub>1</sub> renales inducida tras la administración renal o intracisternal de moxonidina o rilmenidina inhibe el tono simpático renal y produce un aumento del flujo sanguíneo renal, de la diuresis y de la excreción renal de sodio, aunque la de potasio apenas se modifica<sup>61, 62</sup>. En ratas con nefrectomía unilateral este efecto se ha atribuido a la estimulación de los receptores I<sub>1</sub> localizados en el túbulo contorneado proximal que inhibe el transportador Na-H y disminuye la reabsorción de Na y agua<sup>61-63</sup>. Otros posibles mecanismos que podría estar implicados en este efecto diurético serían<sup>61-64</sup>:

- 1) La inhibición del tono simpático central, que reduciría la activación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos renales responsables de la retención de sodio y agua.
- 2) La liberación de prostaglandinas a nivel renal, ya que el efecto natriurético de moxonidina y rilmenidina se bloquea con indometacina.
- 3) La liberación de péptidos natriuréticos auriculares, que aumentan la concentración intracelular de GMPc produciendo vasodilatación y natriuresis.
- 4) La reducción de los niveles de vasopresina. Sin embargo, en pacientes hipertensos moxonidina y rilmenidina no modifican el flujo sanguíneo renal o la velocidad de filtración glomerular ni producen una acción diurética<sup>15, 31</sup>. Tampoco

producen retención hidrosalina ni modifican el aclaramiento de ácido úrico o de creatinina en pacientes con nefropatías leves, y no deterioran la función renal incluso tras un año de tratamiento<sup>15, 31, 36-40</sup>. En modelos animales, la moxonidina inhibe el desarrollo de esclerosis glomerular en ratas hipertensas y en ratas normotensas nefrectomizadas y previene el deterioro de la función renal y reduce la proteinuria en ratas obesas espontáneamente hipertensas<sup>65</sup>.

#### Efectos metabólicos

*Ingesta alimenticia.* Las ratas obesas espontáneamente hipertensas (SHROB) representan un modelo experimental del síndrome X metabólico humano, ya que son genéticamente obesas e hipertensas y presentan hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia<sup>66-68</sup>. En este modelo, la moxonidina (8 mg/día durante tres meses) no sólo controla la presión arterial, sino que reduce la ingesta de alimentos y el aumento de peso. La moxonidina también controla la presión arterial y reduce el peso corporal en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) obesas, pero no modifica el peso en las que no lo son, lo que descarta un efecto tóxico inespecífico o un efecto anorexígeno del fármaco. La moxonidina también reduce la ingesta en ratas alimentadas con dietas hipercalóricas (suplementadas con grasa y fructosa), pero no en las que reciben una dieta normal<sup>66-68</sup>. Igualmente, en ratas SHR sensibles a la sal, la moxonidina normaliza la presión arterial y reduce la ingesta de alimentos y el peso de estos animales al valor observado en ratas SHR controles<sup>66</sup>. El papel de la estimulación de los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> en la inhibición de la ingesta alimenticia queda demostrado al comprobar que el idazoxán aumenta la ingesta alimenticia en ratas saciadas. Todos estos resultados sugieren que los agonistas de los receptores I<sub>1</sub> no sólo controlan la hipertensión arterial, sino que también mejoran el cuadro metabólico en estos animales y que podrían tener un papel importante en el tratamiento de los pacientes hipertensos obesos. Es necesario comprobar si estos efectos se confirman en hipertensos con historia familiar de obesidad.

*Tolerancia a la glucosa.* En ratas SHR y en ratas obesas SHROB, la moxonidina reduce los niveles de glucosa y de colesterol y mejora la hipertriglyceridemia y la resistencia a la insulina (**tabla 3**)<sup>66-68</sup>; además reduce la insulinemia en ayunas y durante la prueba de tolerancia a una sobrecarga oral de glucosa disminuye el área bajo la curva de glucemia en ~50%. Las ratas alimentadas con fructosa presentan hipertensión arterial, taquicardia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hipertriglyceridemia;

TABLA 3  
Efectos metabólicos de la moxonidina en ratas obesas espontáneamente hipertensas

PARÁMETRO	CONTROLES	MOXONIDINA
Presión arterial (mmHg)	127 ± 3	99 ± 5*
Peso corporal (g)	630 ± 7	410 ± 17*
Ingesta (g/día)	25 ± 1	13 ± 1,3*
Triglicéridos (mg/dl)	600 ± 53	178 ± 39
Tolerancia a la glucosa		
Glucemia máxima (mg/dl)	225 ± 30	151 ± 26
Retorno a la basal (min)	> 240	120

\* p < 0,05.

en este modelo, moxonidina y rilmenidina reducen la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia y revierten la resistencia a la insulina<sup>68, 69</sup>. De nuevo estos hallazgos sugieren que los agonistas de los receptores I<sub>1</sub> podrían ser de utilidad en el tratamiento de la HTA asociada a alteraciones metabólicas como el síndrome X. Todos estos resultados podrían explicarse porque moxonidina y rilmenidina estimulan los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> del hipotálamo lateral y periventricular, que regulan los niveles de insulina, la ingesta y el peso corporal. Sin embargo, éste no puede ser el único mecanismo ya que sus efectos metabólicos también se observan en ratas SHR en las que la moxonidina no modifica la ingesta o el peso del animal. En ratas SHR se ha demostrado que la estimulación de los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub><sup>70-72</sup>:

- 1) Inhibe el tono simpático. La disminución del tono  $\beta_1/\beta_3$ -adrenérgico reduce la lipólisis en el tejido graso y los niveles de ácidos grasos libres circulantes, la del tono  $\beta_2$  inhibe la gluconeogénesis y la gluconeogénesis hepática y la del tono  $\alpha_2$ -adrenérgico aumenta la liberación de insulina inducida por la glucosa.
- 2) Aumenta la liberación basal de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas, un efecto que podría estar mediado a través del bloqueo de los canales de K sensibles a ATP; ello produciría una progresiva despolarización del potencial de membrana y un aumento de la entrada de Ca en la célula, que facilita la secreción de insulina. El hallazgo de diversos compuestos con estructura imidazolínica que aumentan la liberación de insulina en células  $\beta$ -pancreáticas sugiere la posibilidad de utilizar en un futuro los fármacos con una alta y selectiva afinidad por los receptores I<sub>3</sub> para reducir la glucemia.
- 3) Aumenta el transporte de glucosa hacia el músculo esquelético estimulado por la insulina. Esto podría explicarse a través de su acción vasodilatadora de la musculatura esquelética y/o de la autofosforilación del receptor de la insulina.

**Ensayos clínicos.** En un estudio doble ciego, comparativo con placebo, realizado en 228 pacientes<sup>73</sup>, se observó que la moxonidina (0,2 mg/día durante seis semanas) reducía en un 20% la glucemia en los pacientes hipertensos que presentaban cifras de glucemia superiores a 115 mg/dl al comienzo del tratamiento (170 ± 53 mg/dl frente a 134 ± 27 mg/dl, p < 0,05). En otro estudio doble ciego controlado frente a placebo se ha demostrado que en pacientes hipertensos obesos con resistencia a la insulina, la moxonidina (0,4 mg/día durante ocho semanas) aumentaba la captación periférica de glucosa (p = 0,002) y mejoraba el índice de sensibilidad a la insulina determinado mediante el clamp de glucosa (p = 0,013), a la vez que los niveles plasmáticos de glucosa e insulina disminuían<sup>74</sup>. En pacientes hipertensos obesos con hipertrigliceridemia, la rilmenidina normaliza los niveles de presión arterial, reduce los niveles de insulina tras sobrecarga oral de glucosa y el área bajo la curva de glucemia (p < 0,05) y los niveles de triglicéridos (p > 0,05), pero no modifica la insulinemia basal. Además, en hipertensos diabéticos el tratamiento crónico con rilmenidina controla la presión arterial, pero no modifica los requerimientos de insulina<sup>15, 59</sup> ni ejerce un efecto deletéreo sobre la función renal<sup>75</sup>.

Todos estos hallazgos convierten a los agonistas de los receptores I<sub>1</sub> en una posible alternativa terapéutica en hipertensos obesos con dieta hipercalórica, intolerancia a la glucosa e hiperlipidemia<sup>76</sup>.

#### Otras acciones

A diferencia de la clonidina, rilmenidina y moxonidina no prolongan el tiempo de sueño inducido por barbitúricos y en estudios controlados frente a placebo no producen sedación ni modifican las pruebas psicométricas de atención, psicomotoras o aritméticas<sup>42, 77, 78</sup>. En conductores de automóviles tampoco modifican la actividad psicomotora e incluso disminuyen el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial<sup>31, 36, 77</sup>.

La expresión de receptores I<sub>1</sub> e I<sub>2</sub> aumenta en diversos procesos neurodegenerativos<sup>79</sup>. La proteína inmunorreactiva de 45 kDa (posible receptor I<sub>1</sub>) aumenta en el cerebro de suicidas y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, mientras que disminuye en pacientes con tumores gliales o adenomas hipofisarios; por el contrario, la proteína de 29/30 kDa (posible receptor I<sub>2A</sub>) disminuye de forma paralela en el cerebro de suicidas y adictos a opiáceos, pero aumenta en pacientes con enfermedad de Alzheimer, tumores gliales o adenomas hipofisarios. Sin embargo, no se han encontrado cambios en ambas proteínas en pacientes alcohólicos o con enfermedad de Parkinson, aunque en pa-

cientes con enfermedad de Huntington disminuye la densidad de receptores  $I_2$  plaquetarios. La mejoría de la depresión producida por fármacos antidepresivos (imipramina, inhibidores de las MAO) se acompaña de una disminución de la densidad de receptores  $I_1$  y de un aumento en la de los receptores  $I_2$ . Estos hallazgos han llevado a proponer que los receptores  $I_1/I_2$  podrían representar dianas terapéuticas para la acción de los fármacos antidepresivos e incluso se ha propuesto que moxonidina y rilmenidina podrían ejercer una cierta acción antidepresora. Los agonistas de los receptores  $I_1$ , aplicados por vía tópica disminuyen la presión intraocular, siendo bloqueado este efecto por idazoxán o en animales previamente simpatectomizados. Estos hallazgos sugieren su posible interés en pacientes hipertensos con hipertensión intraocular o historia previa de glaucoma<sup>80</sup>.

También se ha descrito que los agonistas de los receptores  $I_1$  ejercen un efecto neuroprotector en diversos modelos animales. La rilmenidina reduce el área de infarto focal isquémico en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media y retraza la degeneración neuronal en un modelo de isquemia cerebral global<sup>81, 82</sup>. Estos efectos son independientes del bloqueo de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, de cambios en el flujo sanguíneo cerebral o de la estimulación de los receptores  $I_1$ , ya que éstos no existen en el córtex cerebral. Por el contrario, parecen estar mediados a través de la estimulación de receptores  $I_2$  localizados en la superficie de las mitocondrias de los astrocitos; la estimulación de los receptores  $I_2$  aumentaría la entrada de Ca y su posterior acumulación en los astrocitos, evitando así que el Ca se acumule a nivel de las neuronas corticales<sup>83</sup>. Otros mecanismos involucrados en el efecto neuroprotector las imidazolinas se han relacionado con su capacidad para<sup>23</sup>: a) inhibir la expresión de la NO sintasa, con una cierta especificidad por la isoforma inducible; b) inhibir la liberación neuronal de aminoácidos excitatorios (ácidos glutámico y aspártico), y c) aumentar los niveles de poliaminas en las neuronas de las zonas de penumbra, quizás como consecuencia de que la agmatina (posible agonista endógeno de los receptores  $I_1$ ) se biotransforma en putrescina por acción de la agmatinasa.

### Características farmacocinéticas (tabla 4)

#### Moxonidina

Se absorbe de forma muy rápida y casi completa por vía oral (biodisponibilidad ~90%) y alcanza concentraciones plasmáticas máximas (1-2,3 ng/ml) al cabo de 0,5-1 horas<sup>15, 31, 84, 85</sup>,

**TABLA 4**  
**Características farmacocinéticas**

PARÁMETRO	MOXONIDINA	RILMENIDINA
Biodisponibilidad (%)	90	100
T <sub>máx</sub> (h)	0,5-1	1,5
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	1-2,3	3
Unión a proteínas (%)	7	< 10
Vol. distribución (l/kg)	1,8	5
Metabolismo		
hepático (%)	20	< 10
Eliminación renal (%)	90	65
Aclaramiento renal (ml/min/kg)	7-11	8
Semivida (h)	2-4	8,5

sin embargo, el máximo efecto antihipertensivo aparece dos-cuatro horas más tarde. Se une en un 7 % a proteínas plasmáticas y presenta un amplio volumen de distribución (1,8 l/kg). El 10%-20 % del fármaco se biotransforma en el hígado en metabolitos que presentan sólo un 10 % de la potencia de la moxonidina. El 90%-96 % de la dosis administrada se elimina por vía renal (70 % sin biotransformar) al cabo de 24 horas. El aclaramiento renal de la moxonidina (7-11 ml/min/kg) es cuatro-siete veces superior a la velocidad de filtración glomerular, lo que indica que el fármaco se elimina también por un proceso de excreción tubular activo.

La semivida plasmática de la moxonidina es de dos-tres horas, pero su acción antihipertensiva persiste durante 24 horas<sup>31, 36, 86</sup>. Esta discrepancia se explica por la alta liposolubilidad del fármaco, que le permite atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica y tras penetrar en el área RVL bulbar queda allí retenido por un proceso de atrapamiento iónico. La semivida aumenta al disminuir la velocidad de filtración glomerular, pasando a 3,5 horas cuando el aclaramiento de creatinina es de 30-60 ml/min a 6,9 horas cuando disminuye por debajo de 30 ml/min<sup>86</sup>. Las características farmacocinéticas no se modifican cuando el fármaco se administra con alimentos o de forma repetida, lo que confirma que en estas condiciones no existen problemas de acumulación del fármaco. Tampoco parece necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes sometidos a hemodiálisis<sup>31</sup>.

#### Rilmenidina

Se absorbe de forma rápida y completa por vía oral (biodisponibilidad ~100%), lo que indica que no sufre biotrasnformación hepática y alcanza concentraciones plasmáticas máximas (3 ng/ml) al cabo de 1,5 horas<sup>87, 88</sup>. Se une en < 10 % a proteínas plasmáticas y presenta un amplio volumen de distribución (5 l/kg). El fármaco se elimi-

na por vía renal, 65 % sin biotransformar, siendo su semivida plasmática de 8,5 horas. La velocidad de aclaramiento renal (8 ml/min/kg) de nuevo indica que el fármaco se elimina también por un proceso de excreción tubular activo. Estas características farmacocinéticas no se modifican en el paciente hipertenso.

La semivida de la rilmenidina aumenta al disminuir la velocidad de filtración glomerular, aumentando hasta 34 horas en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min y hasta 42 horas cuando el fallo renal es grave<sup>89, 90</sup>, en estos pacientes se evitará la rilmenidina o si fuera necesario se administrará cada 48 horas. Por el contrario, no es necesario readjustar la dosis en ancianos, en pacientes con hepatopatías o sometidos a hemodiálisis.

### Interacciones medicamentosas

Moxonidina y rimenidina no presentan interacciones con fármacos hipoglucemiantes (insulinas, sulfonilureas), digoxina, nitratos, hidroclorotiazida, hipolipidemiantes, antirreumáticos, broncodilatadores, antígotos, antiulcerosos o extractos tiroideos<sup>15, 31, 91</sup>. Sin embargo, la moxonidina potencia la depresión de las funciones cognitivas producidas por lorazepam y los efectos depresores centrales del alcohol, sedantes e hipnóticos<sup>31, 91</sup>. Los antidepressivos tricíclicos pueden antagonizar parcialmente el efecto antihipertensivo de la rilmenidina<sup>92</sup> y se recomienda no asociar la rimenidina con el alcohol. Puesto que apenas se biotransforman, no sería de esperar que moxonidina y rilmenidina presenten interacciones con fármacos que alteran la actividad microsomal hepática. Moxonidina y rimenidina se eliminan por leche materna, donde puede alcanzar concentraciones similares a las plasmáticas, por lo que se recomienda no administrar ambos fármacos a mujeres durante el período de lactancia<sup>15, 31</sup>.

### Reacciones adversas

Los resultados observados en 5.142 pacientes hipertensos incluidos en ensayos clínicos (3.628 en tratamiento con moxonidina y 1.514 con placebo) y en más de 62.000 hipertensos incluidos en estudios de farmacovigilancia confirman que la moxonidina es un fármaco bien tolerado<sup>93, 94</sup>. Más aún, la incidencia de reacciones adversas no es superior a la de otros fármacos antihipertensivos con los que se ha comparado. En estudios controlados frente a placebo se demostró que un 32,1 % de los pacientes tratados presentaban alguna reacción adversa (26,3 % en el grupo placebo), siendo las más frecuentes: sequedad de la boca, somnolencia, mareos, cefaleas y fatiga. Sin embargo, sólo el 3,6 % discontinuó el tratamiento a causa

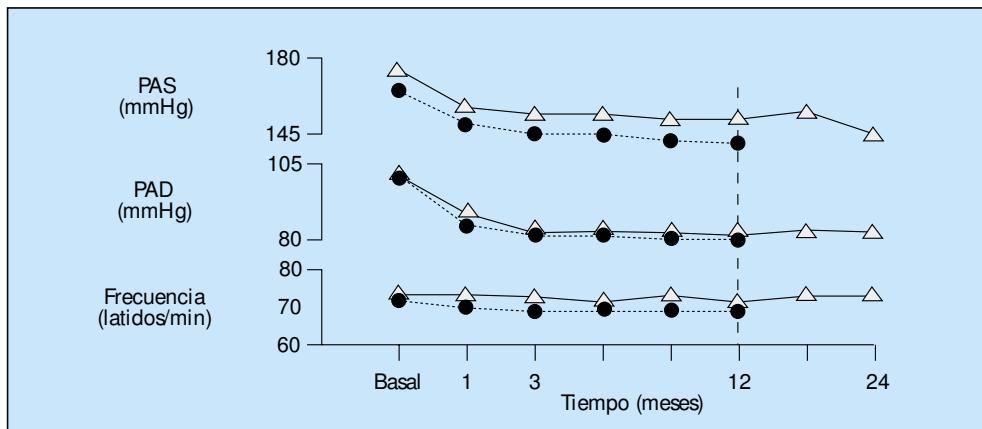
de reacciones adversas (2,4 % en el grupo placebo). La sensación de la boca disminuye a lo largo del tratamiento, desde un 13 % a las tres semanas de tratamiento hasta un 2,6 % al cabo de tres-doce meses. La fatiga aparece en un 4,8 % de los sujetos al comienzo del tratamiento, pero disminuye a un 1,7 % a los tres-doce meses. En estudios controlados frente a placebo, el tratamiento con rilmenidina se asocia a una incidencia de reacciones adversas similar a la del placebo<sup>15, 38, 95</sup>. La incidencia total es de un 4%-10 % e incluyen boca seca, fatiga, insomnio, mareos, cefaleas, diarreas y erupciones cutáneas<sup>96</sup>. Del mismo modo, estudios comparativos con clonidina<sup>96</sup> y α-metildopa<sup>97</sup> han demostrado que la incidencia de reacciones adversas es significativamente menor con rilmenidina. En un estudio farmacoepidemiológico que incluía 18.235 pacientes (más de 35.000 prescripciones) la incidencia de reacciones adversas fue del 5 %-8 % y sólo un 3,2 % de los pacientes discontinuó el tratamiento por reacciones adversas relacionadas con el fármaco<sup>98</sup>. Sin embargo, en el grupo tratado con 2 mg de rilmenidina aparecía bradicardia y la incidencia de boca seca que fue significativamente más frecuente en el grupo placebo.

### Contraindicaciones

Moxonidina y rimenidina están contraindicadas en pacientes con bradicardia (< 50 latidos/min), enfermedad del seno, angina inestable, depresión grave o insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min) y ante la ausencia de datos clínicos se recomienda evitar su uso durante el embarazo y en niños.

### Utilidad antihipertensiva de los agonistas de los receptores I<sub>1</sub>

La actividad antihipertensiva de la moxonidina y la rilmenidina ha sido analizada en diversos estudios abiertos, controlados frente a placebo o comparativos frente a otros fármacos antihipertensivos. Ambos fármacos son útiles en pacientes con HTA asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes, hiperlipidemia, asma o broncopatía obstructiva crónica o hiperuricemia y podrían representar una nueva alternativa en el tratamiento de pacientes obesos con síndrome metabólico asociado<sup>9-17, 31, 76</sup>. Dado que moxonidina y rilmenidina reducen las resistencias vasculares periféricas por un mecanismo diferente al de los diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina I<sub>1</sub> y bloqueantes de los canales del Ca, sería de esperar un efecto antihipertensivo, al menos aditivo, cuando se combinen. Los pocos estudios realizados así lo confirman<sup>7-16</sup>.



**Fig. 6. Cambios producidos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con moxonidina durante 1 (círculos negros) o 2 años (triángulos).**

### Moxonidina

Estudios realizados en pacientes con HTA leve o moderada han demostrado que la administración de moxonidina (0,2-0,8 mg una vez al día) durante uno-dos años produce una reducción de la presión arterial significativamente superior a la del placebo<sup>9-17</sup>. Su efecto antihipertensivo alcanza valores estables al cabo de tres-cuatro semanas, se mantiene a lo largo del tratamiento y no se acompaña de cambios en la frecuencia cardíaca (fig. 6).

Los estudios comparativos demuestran que la moxonidina (0,2-0,4 mg/día) presenta una eficacia antihipertensiva similar a la de hidroclorotiazida (25 mg/día), atenolol (50-100 mg/día), nifedipino de liberación retardada (20-40 mg/día), prazosina (2-3 mg/día), clonidina (0,3 mg/día), enalapril (5-10 mg/día) o captoprilo (25-50 mg/día)<sup>36, 99-104</sup>. En pacientes en los que en monoterapia no se consigue controlar la presión arterial, la moxonidina puede asociarse con antagonistas del calcio, IECA, hidroclorotiazida (25 mg/día) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina I<sub>1</sub>. Esto permite aumentar el porcentaje de pacientes con la presión controlada hasta casi el 80%<sup>102</sup>.

La acción antihipertensiva de la moxonidina no guarda relación con el sexo (20,6/11,3 mmHg en el hombre frente a 18,3/10,4 mmHg en la mujer), la edad (18,1/10,5 mmHg a los 50 años frente a 21,1/11,6 mmHg por encima de 60 años) o la masa corporal (reduce la presión arterial 20,1/11,4 mmHg en pacientes con un índice de BROCA superior a 1,3 y 17,7/9,8 mmHg en aquéllos con un índice menor de 1,175). Sí guarda relación con el nivel de presión arterial previa, observándose que la reducción de ésta era de 11,2/10,1 mmHg en pacientes con una presión arterial sistólica <160 mmHg y de 26,7/12 mmHg en aquéllos con cifras > 170 mmHg<sup>36</sup>. En pacientes con una velocidad de filtración glomerular (VFG) entre 30-60 ml/min la reducción de la presión arterial es de

8,1/16,9 mmHg, mientras que la reducción era de 14,3/10,6 mmHg en aquéllos en los que la VFG era < 30 ml/min<sup>86</sup>.

### Rilmenidina

En estudios comparativos con placebo, la rilmenidina (1-2 mg/día) disminuye de forma significativa la presión arterial<sup>38-40</sup>. Su acción aparece al cabo de una hora, aumentando la duración de sus efectos con la dosis (10-12 horas tras 1 mg, 14-17 horas tras 2 mg).

Los estudios comparativos demuestran que la rilmenidina (1-2 mg/día) presenta una eficacia antihipertensiva similar a la de hidroclorotiazida (25 mg/día), atenolol (50-100 mg/día), nifedipino de liberación retardada (40 mg/día), prazosina (2-3 mg/día), clonidina (0,3 mg/día), α-metildopna (750 mg/día) o captoprilo (50-100 mg/día)<sup>42, 51, 96, 97, 105-108</sup>. En 2.625 pacientes de más de 60 años con patología asociada (diabetes, angina, insuficiencia cardíaca o renal y dislipidemia), el tratamiento con rilmenidina (1-2 mg/día) durante un año normalizaba la presión arterial diastólica en el 68 % de los pacientes<sup>59</sup>; este efecto antihipertensivo se acompañaba de una significativa reducción en los niveles plasmáticos de colesterol y de triglicéridos, que era más marcada en los pacientes con hiperlipide-mia. En ancianos la eficacia de la rilmenidina fue similar a la de 25 mg de hidroclorotiazida<sup>107</sup>, observándose que no producía hipotensión ortostática y que tras la supresión del tratamiento no aparecía efecto rebote<sup>95, 96, 109</sup>.

### Dosificación

La dosis inicial de moxonidina es de 0,2 mg una vez al día, que puede aumentarse al cabo de cuatro semanas hasta 0,4 mg, en una-dos dosis diarias. En estudios frente a placebo no existían diferencias en su efectividad antihipertensiva si la dosis del fármaco se administraba en una o dos tomas al día. La dosis máxima re-

comendable es de 0,6 mg, si bien en pacientes con insuficiencia renal, la dosis máxima será de 0,4 mg. La moxonidina no debe administrarse en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina sea <30 ml/min.

La dosis de rilmenidina es de 1 mg/día, administrada por la mañana; esta dosis puede aumentar hasta 2 mg/día si fuera necesario. En pacientes cuya VFG sea <20 ml/min se debe administrar a la dosis de 1 mg cada 48 horas.

## Conclusiones

Recientemente ha aparecido una nueva familia de fármacos simpaticolíticos con propiedades antihipertensivas, representados por moxonidina y rilmenidina, que actúan estimulando específicamente los receptores imidazolínicos I<sub>1</sub> localizados a nivel del área RVL bulbar. En modelos animales y en pacientes hipertensos controlan la presión arterial y reducen la hiperfisiología cardíaca, a la vez que mejoran la distensibilidad arterial. Ambos fármacos son útiles en pacientes con HTA asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes, hiperlipidemia, asma, broncopatía obstructiva crónica o hiperuricemia, y podrían representar una nueva alternativa en el tratamiento de pacientes obesos con síndrome metabólico asociado. En estudios comparativos su eficacia es comparable a la de otros antihipertensivos y los estudios de farmacovigilancia demuestran que son fármacos que mejoran drásticamente el perfil de seguridad y eficacia de los antiguos agonistas de los receptores α<sub>2</sub>-adrenérgicos centrales a los que deberían reemplazar en el momento actual.

## Bibliografía

- Sever P, Julius S, eds. Sympathetic nervous system overactivity as a contributor of cardiovascular morbidity. *J Human Hypertens* 1997; 11 (suppl 1):1-45
- Heinz K, Barenbrock M, Hausberg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999;17 (suppl 3):S1-S14.3.
- Aranda P, Armario P, Bragulat E, et al. El sistema nervioso simpático en la HTA. Importancia de su control terapéutico, 1999. Madrid: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, 1999; 1-55.
- Rupp H, Dhalla N, Maisch B, Brilla C, eds. The excess of catecholamine syndrome- from cause to therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 (suppl 1):213-283.
- Tamargo J, Delpón E. Bloqueantes alfa-adrenérgicos. En: Rodicio J, Romero JC, Ruilope LM, eds. Tratado de hipertensión (2.<sup>a</sup> ed). Madrid: 1993; 601-609.
- Reis DJ, Bousquet P, Parini A, eds. The imidazoline receptor: pharmacology, functions, ligands, and relevance to biology and medicine. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763: 1-707.
- Ernsberger P, Friedman J, Koletsky RJ. The I<sub>1</sub>-imidazole receptor: from binding to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1997; 15 (suppl 1):S9-S24.
- Göthert M, Molderings GJ, Reis DJ, eds. Imidazoline receptors and their endogenous ligands. Current concepts and therapeutic potential. The New York Academy of Sciences. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 881.
- Head G, Musgrave I, Gundlach A, eds. Imidazoline receptors. *J Autonomic Nervous System* 1998; 72:1-210.
- Johnson S, Johnson FN, eds. Moxonidine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:411-498.
- Van Zwieten PA, Hamilton CA, Julius S, Prichard BNC, eds. The I<sub>1</sub>-imidazoline receptor agonist moxonidine: a new antihypertensive. Londres: Royal Soc Medicine Press Ltd, 1996; 1-78.
- Brunner H, Van Zwieten PA, eds. Imidazoline receptors linking the brain and the cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (suppl 3):S1-S60.
- Tamargo J, Delpón E. Nuevos grupos de fármacos antihipertensivos en desarrollo. *Cuadernos Latinoamericanos de Hipertensión* 1999; 3:173-197.
- Papp G, Ollivier JP, eds. I<sub>1</sub>-imidazoline-receptor antagonists: a new concept in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 1):S1-S48.
- Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors. *Drugs* 1999; 58:799-812.
- Bousquet P, Reid J, eds. Imidazoline receptors in a comprehensive approach to hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl 2):S1-S67.
- Julius S, Van Zwieten P, eds. The importance of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1999; 17 (suppl 3):S1-S54.
- Ernsberger P. The I<sub>1</sub>-imidazoline receptor agonist moxonidine: molecular, cellular and organismic actions. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:441-462.
- Regunathan S, Reis DJ. Imidazoline receptors and their endogenous ligands. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36:511-544.
- Kou YR, Ernsberger P, Cragg PA, et al. Role of α<sub>2</sub>-adrenergic receptors in the carotid body response to isocapnic hypoxia. *Respir Physiol* 1991; 83:353-364.
- Sun M-K. Central neural organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Prog Neurobiol* 1995; 47:157-234.
- Mory G, Tesson F, Combes GM, et al. Evidence for a role for imidazoline I<sub>1</sub> binding site in rat brown adipocytes. *Ann NY Acad Sci* 1995; 763:398-400.
- Molderings G. Imidazoline receptors: basic knowledge, recent advantages and future prospects for therapy and diagnosis. *Drugs Future* 1997; 22:757-772.
- Chan S, Brown A, Scarpello K, et al. The imidazoline site involved in control of insulin secretion: characteristics that distinguish it from I<sub>1</sub>- and I<sub>2</sub>-sites. *Br J Pharmacol* 1994;112:1.065-1.070.
- Reis DJ. Neurons and receptors in the rostroventrolateral medulla mediating the antihypertensive actions of drugs acting at imidazole receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (suppl 3):S11-S18.
- Haxhiu MA, Dreshaj IA, Schäfer SG, et al. Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by I<sub>1</sub>-imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 1):S1-S8.
- Sannajust F, Head G. Involvement of imidazoline-prefering receptors in regulation of sympathetic tone. *Am J Cardiol* 1994; 74:7A-19A.
- Bricca G, Dentenwill M, Molines A, et al. Rilmenidine selectivity for imidazoline receptors in human brain. *Eur J Pharmacol* 1989; 163:373-377.
- Separovic D, Kester M, Ernsberger P. Coupling of I<sub>1</sub>-imidazoline receptors to diacylglyceride accumulation in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Mol Pharmacol* 1996; 49:668-675.
- Separovic D, Kester M, Hashiu MA, et al. Activation of phosphatidylcholine-selective phospholipase C by I<sub>1</sub>-imidazoline receptors in PC12 cells and rostral ventrolateral medulla. *Brain Res* 1997; 749:335-339.
- Crisp P, Faulds D. Moxonidine. *Drugs* 1992; 44:993-1.012.

32. Gómez R, Ernsberger P, Feinland G, et al. Rilmenidine lowers arterial pressure via imidazole receptors in brainstem C1 area. *Eur J Pharmacol* 1991; 195:181-191.
33. Armah B. General pharmacology of the novel centrally acting antihypertensive agent moxonidine. *Drug Res* 1988; 38:1.426-1.434.
34. Jarrot B, Lewis S, Doyle A, et al. Effects of continuous infusions (10 days) and cessation of infusions of clonidine and rilmenidine (S 3341) on cardiovascular and behavioral parameters os spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 1988; 61:39D-44D.
35. Mervaala EM, Malmberg L, Teravainen TL, et al. Influence of different dietary salts on the cardiovascular and renal effects of moxonidine in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356:107-114.
36. Prichard BNC, Owen Cl, Graham BR. Pharmacology and clinical use of moxonidine, a new centrally acting sympatholytic antihypertensive agent. *J Human Hypertens* 1997; 11 (suppl 1):S29-S45.
37. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 1991; 5:967-972.
38. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, et al. Dose and concentration-effect relations for rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61:60D-80D.
39. Dollery C, Davies D, Duchier J, et al. Dose and concentration effect relations for rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61:60D-66D.
40. Laragh J, ed. Imidazoline receptors: a novel approach to hypertension-the contribution of rilmenidine. *Am J Cardiol* 1994; 74:1A-65A.
41. Wenzel RR, Spieker LE, Qui S, et al. Moxonidine decreases muscle sympathetic nerve activity (MSA) in patients with untreated hypertension. *Hospitalis* 1997; 67:1-20.
42. Panfilov V, Morris A, Donnelly R, et al. Comparative effects of rilmenidine and atenolol on test of autonomic function and mental and dynamic exercise in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl 2):S44-S47.
43. Harron D. Antihypertensive drugs and baroreflex sensitivity: effect of rilmenidine. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3C): 57S-62S.
44. N'Guyen A, Levy B, Stama R, et al. Noninvasive study of cardiac structure and function after rilmenidine for essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61:72D-75D.
45. Mall G, Greber D, Gharebaghi H, et al. Effects of nifedipine and moxonidine on cardiac structure in spontaneously hypertensive rats (SHR)-stereological studies in myocytes, capillaries, arteries and cardiac interstitium. *Basic Res Cardiol* 1991; 86 (suppl 3):33-44.
46. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, et al. Effect of one-year treatment with rilmenidine on systemic hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:36-42.
47. Motz W, Vogt M, Scheler S, et al. Hypertensive coronary microcirculation effects of the imidazoline receptor agonist moxonidine. *Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5 (suppl 1): 28-32.
48. Echstädt H, Ritcher W, Bäder W, et al. Demonstration of hypertrophy regression with magnetic resonance tomography under the new adrenergic inhibitor moxonidine. *Cardiovasc Drug Ther*. 1988; 3 (suppl 2):582-587.
49. Callens F, Peolaggi F, Swynghedauw B. Remodelling of the heart in DOCA-salt hypertensive rats by propranolol and by the alpha-2 agonist, rilmenidine. *J Hypertens* 1989; 7:947-954.
50. Hüttig J, Mitrovic V, Bahavar H, et al. Vergleich der wirkungen von moxonidin und nifedipine auf die links ventrikuläre funktion bei monotherapie der essentiellen hypertension. *Herz Kreislauf* 1992; 24:132-136.
51. Sadowski Z, Szewd H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled (versus nifedipine) study. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl 3):S55-S62.
52. Lepran I, Papp J. Effect of moxonidine on arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 1):S16-S24.
53. Mammoto T, Kamabayashi T, Hayashi Y, et al. Antiarrhythmic of rilmenidine on adrenaline-induced arrhythmia via central imidazoline receptors in halothane anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 117:1.744-1.748.
54. Roegel J, Yannoulis N, De Jong W, et al. Preventive effect of rilmenidine on the occurrence of neurogenic ventricular arrhythmias in rabbits. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl 3): S39-S43.
55. Roegel J, Yannoulis N, De Jong W, et al. Inhibition of centrally induced ventricular arrhythmias by rilmenidine and idazoxan in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1996; 354:598-605.
56. Swedberg K. Effects of moxonidine in hemodynamics and sympathetic activation in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997; 24:28.
57. Mitrovic V, Strasser R, Walenta W, et al. Haemodynamic and neurohormonal effects of a single oral dose of the imidazoline I<sub>1</sub> receptor agonist moxonidine in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and heart failure. *Eur J Clin Res* 1996; 8:149-161.
58. Molderings GH, Gentrich F, Göthert M. Pharmacologic characterization of the imidazole receptor which mediates inhibition of noradrenaline release in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 344:630-638.
59. Pillion G, Fevereiro B, Codis P, et al. Long-term control of blood pressure by rilmenidine in high-risk populations. *Am J Cardiol* 1994; 74:58A-65A.
60. Mill G, Gödde-Salz E, Heidemann HT, et al. Effects of a new alpha2-adrenergic agonist moxonidine on anterior pituitary hormone secretion in comparison of clonidine and GHRH. *Acta Endocrinol* 1989; 120 (suppl 1):80-88.
61. Allan DR, Penner SB, Smyth DD. Renal imidazoline preferring sites and solute excretion in the rat. *Br J Pharmacol* 1993; 108:870-875.
62. Penner SB, Smyth DD. Central and renal I<sub>1</sub>-imidazoline preferring receptors: two unique sites mediating natriuresis in the rat. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8 (suppl 1):43-48.
63. Bidet M, Poujeol P, Parini A. Effects of imidazolines on Na transport and intracellular pH in renal proximal tubule cells. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1.024:173-178.
64. Jackson HC, Griffin IJ, Nutt DJ. The effects of idazoxan and other  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonists on food and water intake in the rat. *Br J Pharmacol* 1991; 104:258-262.
65. Irzyniec T, Mall G, Greber D, et al. Beneficial effect of nifedipine and moxonidine on glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats: a micromorphometric study. *Am J Hypertens* 1992; 5:437-443.
66. Ernsberger P, Koletsy RJ, Collins LA, et al. Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 (suppl 1): 275-282.
67. Rosen P, Ohly P, Gleichman H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. *J Hypertens* 1997; 15 (suppl):S31-S38.
68. Rossen P, Rossen R. The rationale for sympathetic modulation in NIDDM and the insulin resistance syndrome. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:429-439.
69. Penicaud L, Berthault MF, Morin J, Dubar M, Ktorza A, Ferre P. Rilmenidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *J Hypertens* 1998; 16 (suppl):S45-S49.
70. Berdeu D, Gross R, Ribes G, et al. Effects of imidazolines and derivatives on insulin secretion and vascular resistance in perfused rat pancreas. *Eur J Pharmacol* 1994; 254: 119-125.
71. Henriksen EJ, Jacobs S, Fogt OL, et al. The antihypertensive agent moxonidine enhances muscle glucose transport in insulin-resistant rats. *Hypertension* 1997; 30:1.560-1.565.

72. Lee K, Groh WJ, Blair TA, et al. Imidazoline compounds inhibit K<sub>ATP</sub> channels in guinea pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 1995; 285:309-312.
73. Kaan EC, Brückner R, Frohly P, et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders. *Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5 (suppl 1):19-27.
74. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (suppl 3):S29-S33.
75. Mpoy M, Van der Leene B, Ketelslegers J, et al. Treatment of systemic hypertension in insulin-treated diabetes mellitus with rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61:91D-94D.
76. Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. *Lancet* 1998; 351:152-153.
77. MacPhee GJ, Howie CA, Eliot HL, et al. A comparison of the haemodynamic and behavioural effects of moxonidine and clonidine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:262-267.
78. Piletz JE, Ernsberger P, Halaris A. Psychopharmacology of imidazoline and  $\alpha_2$ -adrenergic receptors: implications for depression. *Crit Rev Neurobiol* 1995; 9:29-66.
79. García-Sevilla J, Escrivá P, Guimón J. Imidazoline receptors and human brain disorders. En: *Imidazoline receptors and their endogenous ligands*. Ann NY Acad Sci 1999; 881:392-409.
80. Campbell WR, Potter DE. Centrally mediated ocular hypertension: potential role of imidazoline receptors. *Ann NY Acad Sci* 1995; 763:463-485.
81. Maiesse K, Pek L, Berger S, et al. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:53-63.
82. Yu A, Fishman W. Imidazoline receptor agonist drugs: a new approach to the treatment of systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:98-111.
83. Ozog MA, Wilson JK, Dixon SJ, Cechetto DF. Rilmenidine elevates cytosolic free calcium concentration in suspended cerebral astrocytes. *J Neurochem* 1998; 71:1.429-1.435.
84. Weimann HJ, Rudolph M. Clinical pharmacokinetics of moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 4): S37-S41.
85. Schaefer HG, Toublanc N, Weimann H-J. The pharmacokinetics of moxonidine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:481-490.
86. Hirsch H, Hutt JJ, Plänitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:245-253.
87. Genissel P, Bromet N, Fourtillan J, et al. Pharmacokinetics of rilmenidine in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1988; 61: 47D-52D.
88. Singlas G, Ehrhardt J, Zetch P, et al. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988; 61:54D-59D.
89. Aparicio M, Dratwa M, Fillastre J, et al. Pharmacokinetics of rilmenidine in patients with chronic renal insufficiency and in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:43-50.
90. Lins R, Daelemans R, Dratwa M, et al. Acceptability of rilmenidine and long-term surveillance of plasma concentrations in hypertensive patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1989; 87:41S-45S.
91. Sides GD, Leschinger MI, Walenta R, et al. The tolerability and adverse event profile of moxonidine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:491-499.
92. Mahieu F, Paraire M, Brisgand B, et al. Effects sur la pression artérielle et la vigilance d'un nouvel alpha-2 agoniste, la rilmenidine: influence d'un prétraitement par l'imipramine. *Arch Mal Coeur* 1988; 81:325-328.
93. Schachter M, Luszick J, Jäger B, et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Safety* 1998; 19:191-203.
94. Jäger B, Verbpp C, Brunner H. The clinical efficacy of moxonidine in hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:463-471.
95. Beau B, Mahieu F, Paraire M, et al. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61:95D-102D.
96. Fillastre J, Letac B, Galinier F, et al. A multicenter double-blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1988; 61:81D-85D.
97. UK Working Party on Rilmenidine. Rilmenidine in mild to moderate essential hypertension: a double-blind, randomized, parallel-group, multicenter comparison with methyldopa in 157 patients. *Curr Ther Res* 1990; 47:194-211.
98. Lucioni R. Pharmaco-epidemiologic evaluation of rilmenidine in 18,235 hypertensive patients. *Presse Med* 1995; 24:1.857-1.864.
99. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27:147-152.
100. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 4):S42-S44.
101. Prichard B, Simmons R, Rooks J, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 4):S45-S49.
102. Frei M, Kuster L, Gordosch P, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 1): 25-28.
103. Küppers H, Jäger B, Luszick J, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:93-97.
104. Kraft K, Vetter H. 24-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 1): S29-S35.
105. Florentini C, Guillet C, Guazzi M. Etude multicentrique en double aveugle comparant la rilmenidine 1 mg et l'hydrochlorothiazide 25 mg chez 244 patients. *Arch Mal Coeur* 1989; 82 (suppl V):29-46.
106. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, et al. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (suppl 2):S34-S39.
107. Dalloccchio M, Gosse P, Grollier G, et al. La rilmenidine, a nouvel antihypertenseur dans le traitement de première intention de l'hypertension artérielle essentielle: étude multicentrique en double aveugle contre atenolol. *Presse Med* 1991; 20:1.261-1.271.
108. Reid J, Panfilov V, McPhee G, et al. Clinical pharmacology of drugs acting on imidazoline and adrenergic receptors. *Ann NY Acad Sci* 1995; 763:673-678.
109. Pelemans W, Verhaeghe J, Creytens G, et al. Efficacy and safety of rilmenidine in elderly patients- comparison with hydrochlorothiazide. *Am J Cardiol* 1994; 74:51-57.