



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: FARMACOLOGÍA DE LOS**  
**RECEPTORES IMIDAZOLÍNICOS**

Autores: López Moya, Daniel

Martín Muñoz, David

D.N.I.: 02551825-K y 49007365-T

Tutor: Dr. Luis García García

Convocatoria: Junio 2016

---

## Índice

<b>Resumen</b> .....	3
<b>Introducción</b> .....	3
<b>Hipertensión Arterial</b> .....	3
Tratamiento de la HTA.....	5
Control neurológico de la presión arterial .....	8
Tratamiento de la HTA a nivel central .....	8
<b>Dolor</b> .....	9
Tratamiento del dolor .....	9
<b>Receptores imidazolínicos</b> .....	10
Tipos de receptores imidazolínicos .....	10
<b>Objetivos</b> .....	12
<b>Material y métodos</b> .....	12
<b>Fuentes de información</b> .....	13
<b>Criterios de inclusión</b> .....	13
<b>Discusión de los Resultados</b> .....	13
<b>Receptores I<sub>1</sub></b> .....	13
Modelo QSAR de los ligandos .....	15
Ligandos endógenos .....	16
<b>Receptores I<sub>2</sub></b> .....	16
<b>Receptores I<sub>3</sub></b> .....	17
<b>Conclusiones</b> .....	18
<b>Bibliografía</b> .....	18

---

## **Resumen**

Los receptores imidazolínicos son un tipo de receptores especiales. Pueden ser de tres tipos: I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> e I<sub>3</sub>. Los receptores tipo I<sub>1</sub> se encuentran en las membranas celulares de distintas vísceras, pero fundamentalmente se ubican en la médula rostroventrolateral en el núcleo reticular lateral. Estos receptores están unidos a proteínas G y mediante una cascada de señalización producen un efecto hipotensor por su estímulo conjunto con los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos por parte de fármacos imidazolínicos como la clonidina, o bien mediante ligandos internos o endazolinas. Los receptores tipo I<sub>2</sub> se localizan en las mitocondrias de las neuronas de distintas regiones del sistema nervioso central. Estos receptores no están acoplados a proteínas G pero actúan como moduladores alostéricos de la MAO-A y B, modificando de este modo los niveles de monoaminas siendo estos una potencial diana farmacológica en el tratamiento de enfermedades mentales neurodegenerativas así como del dolor sin producir ningún tipo de dependencia ni tolerancia. Por último, los receptores tipo I<sub>3</sub> se encuentran en las células de los islotes  $\beta$ -pancreáticos modulando la secreción de insulina. Esta acción insulínica se debe a dos mecanismos en función de su dependencia a la glucosa: Mediante cierre de canales de potasio sensibles a ATP (glucosa-independientes) y mediante la modulación de la exocitosis de esta (glucosa-dependientes).

## **Introducción**

### **Hipertensión Arterial**

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad de carácter crónico relacionada con el sistema cardiovascular. Se encuentra definida por unos valores de presión sistólica superiores a 140 mm de Hg y de presión diastólica superiores a 90 mm de Hg. Es una de las enfermedades con mayor morbimortalidad del panorama actual y su relación con la edad está ampliamente demostrada; de tal modo que la prevalencia en España para personas de entre 35 y 65 años se encuentra en un 44,4%, mientras que para la población de edad superior a 65 años aumenta hasta el 67% <sup>1</sup>.

Existen dos tipos de hipertensión: una llamada esencial o idiopática (HTAE), que se da en la mayoría de los casos y cuya etiopatogenia es desconocida y una llamada secundaria cuyo origen está asociado con la presencia de otra patología predominante, entre estas patologías es la que se da a nivel renal la que desarrolla HTA con mayor frecuencia, seguida de endocrinopatías y de coartación aórtica.

---

La HTAE es el resultado de un proceso en el que intervienen dos tipos de factores: los que inician la desregulación de la PA (inductores) y los que determinan la elevación de ésta (efectores).

- Factores inductores:

- Genes: aportan variaciones genéticas debidas a mutaciones y polimorfismos y que se pueden clasificar en 3 grupos diferentes según la información que codifiquen. Las modificaciones debidas a este factor se producen a nivel de las enzimas implicadas en la síntesis de sustancias vasoactivas, en los receptores de estas sustancias o en los péptidos reguladores de la homeostasis cardiovascular.
- Ambiente: dentro de este grupo la clasificación se realiza entre aquellos propios del individuo (endógenos) y los dependientes del medio (exógenos).

Los endógenos se referirán a características como la raza (la negra presenta más casos de HTA), sexo, obesidad y dislipemias. Por otro lado, dentro de los exógenos encontraremos dos subgrupos, uno relacionado con el estilo de vida (factores alimentario y psicosociales además del grado de actividad física) y otro que no (lugar geográfico o nivel sociocultural).

- Interrelación genes-ambiente: un ejemplo de este caso es la relación entre la excreción renal de sodio (según polimorfismo del gen de la aducina  $\alpha$ ) propia del paciente y la ingesta de sal en la dieta.

- Factores efectores:

- Fenotipos intermedios: dentro de esta clasificación englobamos el equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras de origen endotelial, el control renal del volumen del líquido extracelular, el SNS, la contractilidad miocárdica y la estructura de la pared arterial.
- Fenotipos finales: los dos factores reguladores finales de la PA son el gasto cardíaco (GC) y las resistencias periféricas totales (RPT).

En estudios hemodinámicos llevados a cabo por Lund-Johanssen <sup>2</sup> se ha comprobado que durante las fases iniciales de la HTAE el incremento del gasto cardíaco es de mayor importancia que el de las resistencias periféricas, mientras que en fases avanzadas sucede al revés.

---

Llegados a este punto cabe preguntarse qué repercusiones patológicas conlleva tener unos niveles de tensión arterial prolongadamente elevados. Es decir, ¿a qué se debe el aumento de la morbimortalidad en comparación con los normotensos antes mencionado? El principal problema que acarrea la HTA es el desarrollo favorecido de aterosclerosis y la lesión a nivel funcional y estructural de los parénquimas de los órganos diana (corazón, riñón y cerebro). Estas lesiones se producen debido a factores lesionales mecánicos (cuyo origen se encuentra en la sobrecarga mecánica debida al incremento de la presión de pulso) y a factores humorales (presencia de sustancias vasoactivas, factores de crecimiento y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ). Estos daños pueden originar insuficiencia cardiaca, renal y/o deterioro cognitivo cerebral.

### Tratamiento de la HTA

El tratamiento para la HTA se divide en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Estas últimas corresponden con la máxima adecuación posible a un estilo de vida saludable. Esto supone la introducción regular de ejercicio físico, la reducción en la ingesta de sal, grasas saturadas, pérdida de peso en caso de sobrepeso y abandono del hábito tabáquico.

Entre las medidas farmacológicas encontramos diversos grupos de fármacos cuya utilidad terapéutica se relaciona con esta patología siempre bajo una pauta de principios que habrá que seguir de forma obligatoria (ref. guía española de HTA). Algunos de estos principios son que el tratamiento deberá comenzarse con las dosis más bajas posibles, la respuesta a éste se comprobará a partir de las 4-6 semanas, si la respuesta no es favorable o existen efectos secundarios se optará por cambiar el grupo de fármacos, por lo general la monoterapia será insuficiente, serán fármacos de uso preferible aquellos que permitan una administración diaria y el tratamiento se deberá mantener de forma indefinida.

Grupos farmacoterapéuticos:

- **Diuréticos:** son los agentes de elección en las asociaciones antihipertensivas y un tratamiento de primera línea de forma aislada. De forma general actúan aumentando la excreción renal de  $\text{Na}^+$  y disminuyendo el volumen sanguíneo. Existen tres subgrupos en función del mecanismo de acción que llevan a cabo.
  - **Tiazidas:** inhiben el cotransporte  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  en el túbulo contorneado distal.

---

Su eficacia antihipertensiva es superior a la de los diuréticos del asa. Son de preferencia a menos que el paciente sufra de insuficiencia renal, en cuyo caso se preferirá el uso de diuréticos del asa.

- **Diuréticos del asa de Henle:** inhiben el cotransporte  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$  en la zona medular de la rama ascendente del asa de Henle. Su uso se reserva para pacientes con insuficiencia renal o cardíacas asociadas.
- **Ahorradores de  $\text{K}^+$ :** los fármacos más usados dentro de este grupo son la espironolactona y la amilorida. La espironolactona es un antagonista de los receptores de aldosterona, inhibe la reabsorción de  $\text{Na}^+$  a nivel distal. Los efectos secundarios más frecuentes son hipopotasemia, hiperpotasemia en caso de ahorradores de  $\text{K}^+$  (especialmente en combinación con IECA y ARA II), hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperglucemia e hiperlipidemia.
- **Bloqueadores beta:** su mecanismo de acción incluye la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina, incremento de la sensibilidad a barorreceptores, aumento de la secreción de prostaglandinas y la disminución del calcio libre a nivel del citosol. Los efectos secundarios derivan de su acción sobre el corazón y entre estos se encuentran la bradicardia y la depresión de la conducción AV, lo que puede llegar a desencadenar insuficiencia cardíaca. A nivel pulmonar puede cursar con broncoespasmo si el paciente sufre de EPOC o asma.
- **Antagonistas del calcio:** inhiben los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes del potencial de membrana bloqueando la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior celular. Esto provoca un descenso en el tono contráctil, la resistencia vascular y por tanto la PA. Los efectos secundarios que presentan derivan de principalmente de la vasodilatación cutánea, manifestando principalmente cefalea, sofocos y edemas maleolares.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):** inhiben la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I.

También disminuyen la secreción de aldosterona inducida por la presencia de angiotensina II e impiden la degradación de bradiquinina.

Se considera un tratamiento de primer orden. Se usan en combinación con diuréticos tiazídicos o del asa (diuréticos inducen la activación de secreción de renina). Están especialmente indicados en la HTA asociada a diabetes mellitus debido a su capacidad para reducir las complicaciones macro y microvasculares<sup>3</sup>. Los efectos secundarios que presentan son principalmente tos seca y angioedema.

- **Bloqueantes alfa:** estos fármacos bloquean específicamente los receptores  $\alpha_1$ -postsinápticos. Generan un descenso en los niveles de cLDL y de triglicéridos y asimismo aumentan los de cHDL. Su uso puede provocar la aparición del “síndrome de la primera dosis” que consiste en un descenso brusco de la PA con hipotensión ortostática.
- **Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II):** basan su mecanismo de acción en un antagonismo específico sobre el receptor AT<sub>1</sub>. Su inicio de acción es más gradual que el que presentan los IECA, creyéndose que esto sucede debido a la ausencia del efecto sobre la bradiquinina. A diferencia de los IECA, estos fármacos no causan ni tos ni angioedema y la bajada de PA no se ve acompañada de taquicardia refleja.

	INDICACIÓN PREFERENTE	INDICACIÓN POSIBLE	CONTRAINDICACIÓN EVIDENTE	CONTRAINDICACIÓN POSIBLE
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca HTA sistólica aislada Edad avanzada	Diabetes Osteoporosis	Gota	Dislipidemia Embarazo Varón con actividad sexual
Betabloqueantes	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca* Taquiarritmias	Migraña Hipertiroidismo Fibrilación auricular Temblor esencial	Asma bronquial moderada-grave EPOC moderada-grave Bloqueo AV grados 2-3	Arteriopatía periférica Deportistas Actividad física importante Depresión Dislipidemia
Calcioantagonistas	HTA sistólica aislada <sup>1</sup> Edad avanzada <sup>1</sup> Cardiopatía isquémica	Arteriopatía periférica Arteriopatía carotídea Fibrilación auricular <sup>1</sup> HTA por ciclosporina <sup>1</sup> HTA por tacrolimus <sup>1</sup>	Bloqueo AV grados 2-3 <sup>1</sup>	Insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>
IECA	Insuficiencia cardíaca Postinfarto de miocardio Diabetes Nefropatía esblecida en diabetes tipo 1 y nefropatía incipiente en diabetes tipos 1 y 2 Prevención secundaria de ictus (con tiazidas)	Prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares Proteinuria Insuficiencia renal de etiología no diabética <sup>5</sup>	Embarazo Estenosis bilateral de arteria renal Hipertensión	
ARAI	Nefropatía incipiente y establecida secundaria a diabetes tipo 2 Hipertrofia VI Intolerancia a IECA por tos	Insuficiencia cardíaca Postinfarto de miocardio Insuficiencia renal <sup>6</sup> Proteinuria	Embarazo Estenosis bilateral de arteria renal Hipertensión	Edema angioneurótico con IECA
Alfabloqueantes	Hiperplasia benigna de próstata	Dislipidemia	Hipotensión ortostática	Insuficiencia cardíaca

**Tabla 1.** Tabla grupos terapéuticos (antihipertensivos) - indicación

---

### Control neurológico de la presión arterial

El control de la presión arterial a nivel cerebral tiene su fundamento en la existencia del centro vasomotor. Esta región se encuentra en el bulbo raquídeo y es el lugar en el que las aferencias procedentes de los barorreceptores, sinaptan con las eferencias dirigidas hacia la médula rostroventrolateral (MRVL). Los barorreceptores son mecanorreceptores localizados en los senos aórtico y carotídeo que reaccionan frente a la distensión sufrida por las arterias en estos puntos (salida del corazón y llegada al cerebro). Mientras que a nivel de la aorta la presión de disparo de señal es de 95 mm de Hg, a nivel de la carótida este valor disminuye hasta los 60 mm de Hg, lo que le confiere un mecanismo neuroprotector <sup>4</sup>. La señal mecánica recogida por los receptores se transforma en una señal eléctrica que se traslada por los nervios IX y X (craneales) hasta el núcleo del tracto solitario (NTS) y posteriormente a la RVLM.

Tras pasar por este punto, los axones se dirigen hacia la columna gris intermediolateral (IML) toracolumbar, desde donde se terminarán desplazando hacia la médula suprarrenal (liberación de adrenalina) o hacia las arteriolas o vénulas provocando la liberación local de moléculas vasoconstrictoras desde las capas endoteliales.

### Tratamiento de la HTA a nivel central

Existe otro grupo de fármacos cuya actividad hipotensora se debe a la acción ocasionada sobre los receptores  $\alpha_2$  a nivel central. Estos fármacos son agonistas de los receptores presinápticos adrenérgicos de carácter  $\alpha_2$  situados en el tronco cerebral. Esta activación neuronal ocasionará una inhibición en la liberación de noradrenalina en los nervios posganglionares, generándose de este modo una disminución de la PA por efecto sobre el GC (reducción del tono simpático y de la contractilidad del miocardio) y sobre las resistencias periféricas (vasodilatación).

Los fármacos más usados dentro de este grupo son la clonidina y la  $\alpha$ -metildopa, cuyo metabolismo hace que actúe como  $\alpha$ -metilnoradrenalina. Sin embargo, su uso se encuentra actualmente prácticamente descartado debido a los efectos secundarios que producen. Entre estos, los más frecuentes son la xerostomía, la sequedad de boca, dolor en glándulas parótidas, sedación y somnolencia. Si se usan a dosis elevadas pueden desencadenar un síndrome de abstinencia caracterizado por sudoración, palidez, taquicardia, cefaleas e incremento tensional.



---

En la actualidad, se usan más en la prueba diagnóstica de feocromocitoma en caso de que éste desarrolle hipertensión <sup>5</sup>.

## **Dolor**

El dolor es un mecanismo de defensa fruto de la interacción entre el SNC y el SNP mediante el cual el individuo es consciente de una disconformidad fisiológica. El primer paso para determinar la existencia de este fenómeno es realizado por los nociceptores, receptores periféricos que envían señales por medio de neurotransmisores hacia la vía central. Esta vía únicamente se activa cuando se supera el nivel umbral de descarga (muy alto), evitando así la constante sensibilización por mecanismos no lesivos.

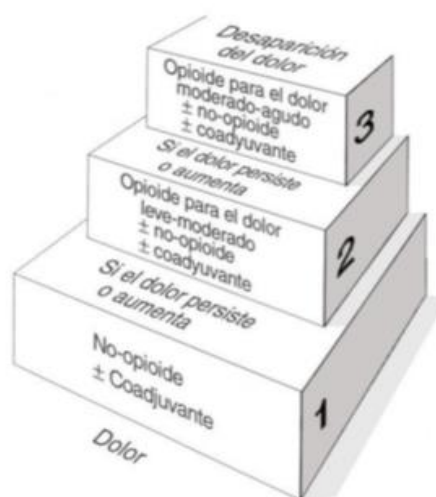
Los nociceptores se activan por lo general por la presencia de diversos mediadores que ejercerán una acción excitatoria o inhibitoria de las terminaciones nerviosas aferentes. El resultado de esta activación es la modificación de la permeabilidad iónica y como consecuencia la generación de un potencial de acción con su correspondiente impulso nervioso capaz de viajar hacia el SNC desencadenando así la cascada del dolor. Entre los mediadores más frecuentes encontramos prostaglandinas, sustancia P, serotonina, catecolaminas y bradicinina <sup>6</sup>.

### Tratamiento del dolor

La OMS presentó en 1986 una escalera terapéutica del dolor, también conocida como 'Escalera analgésica'. Mediante esta escala pretendieron generar la medicación adecuada según el grado de dolor sufrido.

La escalera se divide en 3 segmentos según la intensidad del dolor y su progresión. La progresión se sucede desde fármacos no opioides hasta combinaciones de opioides en función del grado de dolor.

Los fármacos más utilizados como analgésicos de primer orden son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El mecanismo de acción supone la inhibición de las enzimas presentes en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos (COX-1 y COX-2).



**Figura 1.** Escalera analgésica de la OMS

---

Generalmente, la inhibición enzimática de los AINES es reversible, sin embargo, algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico que son capaces de unirse de forma irreversible <sup>7</sup>.

Cuando la sensación de dolor es superior o el paciente no presenta mejoría ante el tratamiento recibido se emplean fármacos opioides. La regulación que ejercen sobre el dolor se debe principalmente a la reducción de la actividad bioeléctrica y de la sensibilidad de esta frente a diferentes estímulos y a la reducción del neurotransmisor presente en esa neurona (ya sea activador o inhibidor indistintamente). Estos efectos neuronales aparecen como consecuencia de la activación de diferentes proteínas G que generarán cambios en la conductancia iónica así como modificaciones en la expresión de ciertas proteínas nucleares <sup>8</sup>.

### **Receptores imidazólicos**

Refiriéndonos al tema principal de nuestro estudio, los receptores de imidazolininas son sitios de unión de moléculas con estructura de imidazolinina o derivados de estas, en inglés *imidazoline binding sites* (IBS) <sup>9</sup>. Estos receptores ya han sido descritos a nivel ultraestructural con exactitud por multitud de estudios bioquímicos y fisiológicos, incluso clonados en el caso del receptor IRAS-1 (análogo de estos); pero no han podido ser determinadas sus vías de señalización con exactitud <sup>10</sup>, aunque se conozcan segundos mensajeros derivados de su actividad hipotensora <sup>11</sup>. Estos receptores están localizados en los mamíferos en células del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP)

La primera aparición en el ámbito científico de estos receptores fue a mediados de los años 70, cuando se definió la actividad hipotensora de la clonidina. Esta se intentó reproducir mediante la inoculación de noradrenalina en el cerebro de una rata y no se consiguió, de lo que se dedujo que existían otras vías de señalización y otras dianas terapéuticas sobre las que actuaba la clonidina.

#### Tipos de receptores imidazólicos

Existen 3 tipos de receptores imidazólicos: I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> e I<sub>3</sub>.

- Los receptores tipo I<sub>1</sub> son una familia de receptores que se encuentran unidos a proteínas G y que presenta alta afinidad por la noradrenalina así como por fármacos como la clonidina. Estos receptores cuando entran en contacto con su ligando producirán una cascada de señalización que provocará una reacción de hipotensión.

---

Estos receptores se encuentran ubicados en las membranas plasmáticas de las células del cerebro, riñón, hígado y páncreas <sup>12</sup>, pero los que producen esta actividad antihipertensiva se localizan fundamentalmente en la médula rostroventrolateral (RVLM) <sup>10</sup> en el núcleo reticular lateral (NRL) <sup>12</sup>.

Tras no conseguirse la reproducción del efecto hipotensor de la clonidina mediante la inoculación de noradrenalina antes nombrada, surgió la teoría imidazolinica <sup>13</sup>, la cual defendía la presencia de dichas nuevas vías de señalización. Esta entraba en conflicto con la ya existente teoría noradrenérgica, que sostenía que el efecto de la clonidina venía mediado por una interacción con los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos exclusivamente. Mientras que la imidazolinica era sostenida por un número pequeño de experimentos abiertos a múltiples interpretaciones, la teoría noradrenérgica tenía distintos argumentos de peso a su favor, entre los cuales se encontrarían:

1. El efecto de los fármacos como la clonidina se ve bloqueado cuando se administran antagonistas del receptor  $\alpha_2$  adrenérgico
2. El efecto de los fármacos como la clonidina se ve suprimido en ratas GM deficientes de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos
3. El efecto de fármacos únicamente afines a los receptores imidazolinicos era inexistente.

Tras varios estudios, se evidenció que existía una relación entre los receptores imidazolinicos y los adrenérgicos, quedando patente la interdependencia de estos en presencia de un fármaco de estructura imidazolinica: mientras el fármaco se une al receptor adrenérgico, inhibiendo la secreción de NA de la neurona presináptica produciendo un feedback negativo; se une al receptor  $I_1$ , estimulando la salida de NA de la neurona presináptica, provocando un aumento de esta en la hendidura sobreestimulando a su vez el receptor  $\alpha_2$  <sup>14</sup>.

- Los receptores tipo  $I_2$  son una familia de receptores caracterizados por tener una alta afinidad frente a imidazolininas y guanidinas, y una afinidad menor por las imidazolidinas (tipo clonidina). Existen dos tipos de estos receptores en función de su sensibilidad a la amilorida: 2a y 2b. Estos receptores estarán ubicados en las mitocondrias de neuronas presentes en el núcleo arcuato, putamen, glóbulo pálido, glándula pineal (en estos en gran proporción), corteza cerebral, tálamo, hipocampo y amígdala (en estos últimos en una proporción inferior).

---

Así mismo, estos receptores no están acoplados a proteínas G, pero actúan como sitios de modulación alostérica de la MAO A y B, cuyos ligandos inhiben la actividad de estas enzimas influyendo positivamente en los niveles de monoaminas. Por ello, se está demostrando que son una potencial diana farmacológica en el tratamiento de enfermedades mentales neurodegenerativas así como para la modulación del dolor.

Del mismo modo, se conoce además que estos receptores están involucrados en la reducción de la temperatura corporal, en la antinocicepción (tanto en dolores agudos como crónicos), en el control central noradrenérgico, en el control del eje hipotálamo-adrenal, así como en la regulación de la motilidad del intestino delgado.

- Los receptores tipo I<sub>3</sub>, cuya importancia y función está siendo investigada actualmente más exhaustivamente, se encuentran en las células de los islotes β-pancreáticos y su función es la modulación de la secreción de insulina <sup>10</sup>.

## **Objetivos**

Los objetivos que se persiguen mediante la realización de este trabajo de revisión bibliográfica serán:

- Describir los receptores imidazolínicos, su estructura, localización y acciones en el organismo en comparación con otros receptores con acciones y/o localización similares
- Describir la farmacología desarrollada y aplicada sobre los receptores imidazolínicos, así como su utilización habitual en terapéutica humana.
- Describir las aplicaciones alternativas que puede tener la farmacología de los receptores imidazolínicos, así como las perspectivas de futuro que pueden tener dichos fármacos en el tratamiento de otras patologías.

## **Material y métodos**

Se trata de una revisión sistemática en la que se describen las principales características de los trabajos referidos al ámbito de las ciencias de la salud, en concreto a aquellos que trataban de temas tales como la hipertensión y su farmacología, los receptores imidazolínicos: tipos, estructura y ubicación; y su farmacología, así como de los últimos avances y aplicaciones en terapéutica referidos a estos receptores.

Este análisis parte de una revisión previa de trabajos publicados en las principales bases de datos bibliográficas disponibles en Internet, concretamente en PubMed/MEDLINE.

---

## **Fuentes de información**

Para la búsqueda realizada en PubMed/MEDLINE, se utilizaron descriptores MeSH distribuidos en 2 bloques: hipertensión y receptores imidazolínicos. En el apartado de hipertensión, se incluyeron términos referidos a los distintos tipos de la enfermedad así como a su tratamiento. Para el apartado de los receptores imidazolínicos, la búsqueda se centró en la localización de documentos de tipo *review*, que nos permitieran obtener una visión más global del tema estudiado.

Un ejemplo de búsqueda empleando descriptores MeSH en este sistema sería este: Animals, Antihypertensive Agents/pharmacology, Blood Pressure/physiology, Humans, Imidazoline Receptors, Oxazoles/pharmacology, Receptors, Adrenergic, alpha/physiology, Receptors, Drug/drug effects, Receptors, Drug/metabolism, Receptors, Drug/physiology

## **Criterios de inclusión**

Las referencias resultantes se limitaron a aquellas que solamente reunían los datos solicitados que se buscaban para la revisión, intentando evitar tomar artículos únicamente formados por el abstract y excluyendo comunicaciones a congresos. En caso de encontrar un artículo repetido en distintas publicaciones se incluyó aquel publicado en una revista con mayor impacto o aquel publicado más recientemente.

Los estudios fueron revisados por ambos componentes del trabajo extrayendo la información en una base de datos común, que se ha plasmado de forma sucinta en los resultados. Los desacuerdos generados, así como su análisis y tratamiento fueron resueltos mediante la discusión.

## **Discusión de los Resultados**

### **Receptores I<sub>1</sub>**

Llegados a este punto podemos diferenciar entre dos grandes grupos terapéuticos capaces de actuar a nivel central. Por un lado encontramos los agonistas  $\alpha$  adrenérgicos, cuya actuación se debe principalmente a la estimulación de los receptores  $\alpha_2$ . En el otro extremo encontramos los agonistas de los receptores imidazolínicos, fármacos que pueden actuar sobre tres niveles diferentes en función de donde se encuentren.

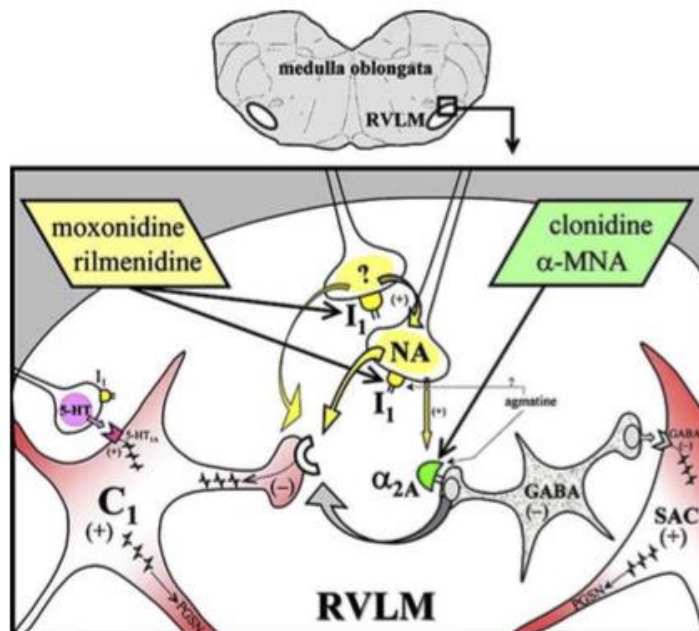
En primer lugar discutiremos la actividad de los diferentes agonistas de los receptores I<sub>1</sub>, cuyo interés reside en la disminución de la PA.

Cabe reseñar que algunas de las moléculas con afinidad por los receptores imidazolínicos también la presentan por los receptores  $\alpha_2$ , siendo ambas actividades sinérgicas y no exclusivas de uno u otro receptor.

El primer fármaco de estructura imidazolínica que salió al mercado y cuya afinidad por este tipo de receptores fue demostrada, fue la clonidina; sin embargo, se comprobó que la afinidad que esta molécula presentaba por los receptores  $\alpha_2$  era al menos igual a la mostrada por los receptores de imidazolininas, no consiguiéndose una selectividad marcada por estos receptores.

Por tanto, los únicos fármacos cuyo uso como antihipertensivos está actualmente aprobado y cuya actividad se debe fundamentalmente a la relación con receptores  $I_1$  son: la rilmenidina y la moxonidina. El mecanismo de acción de estos fármacos se debe al agonismo que presentan sobre los receptores  $I_1$  del área C1 de la médula rostroventrolateral, esta activación imidazolínica desencadena un aumento en la liberación de catecolaminas sobre esta región. Estas catecolaminas activarán los receptores  $\alpha_2$  con la consiguiente inhibición de las neuronas presinápticas del área RVLM

10.



**Figura 2.** Esquema que representa la conexión entre los receptores  $I_1$  y los  $\alpha_2$  en RVLM.

Sin embargo, su acción no se limita exclusivamente a la disminución del nivel de catecolaminas en sangre, también reducen la secreción de renina y de hormona antidiurética además de aumentar los niveles de péptido auricular natriurético (ANP) <sup>15</sup>.

---

Por tanto, los agonistas de estos receptores llevarán a cabo funciones como: incrementar el flujo de sangre a nivel renal, aumentar la excreción de  $K^+$ , desencadenar una natriuresis asociada con la inhibición en la reabsorción de  $Na^+$  y una diuresis marcada <sup>10</sup>. Además de lo mencionado hasta ahora, lo que los hace más interesantes en su comparación con los agonistas adrenérgicos es que a diferencia de estos preservan la sensibilidad de los barorreflejos arteriales, lo que mejora las condiciones del paciente respecto a la hipotensión ortostática <sup>16</sup>. Tampoco podemos dejar de señalar que, gracias a las funciones que llevan a cabo sobre el metabolismo ayudan, a controlar el perfil lipídico disminuyendo el nivel de triglicéridos y de LDL.

Por último, se ha observado que el uso en terapia de estas moléculas revierte parcialmente la hipertrofia ventricular izquierda sin modificar el gasto cardíaco <sup>17</sup>.

Tanto la moxonidina como la rilmenidina presentan una vida media no demasiado larga, mientras que la del primero es de únicamente 2 horas la del segundo se amplía hasta las 8. Sin embargo, el tiempo de acción de ambas moléculas en el organismo se puede prolongar hasta las 24 horas <sup>16</sup>. La eliminación de ambos fármacos se produce por vía renal (hasta un 50% puede eliminarse por esta vía sin sufrir ningún tipo de modificación) lo que lleva a grandes variaciones en la farmacocinética de aquellos pacientes que sufran de alguna patología a este nivel <sup>5,8,7</sup>.

#### Relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) de los ligandos

Los resultados de los diferentes estudios llevados a cabo para determinar la relación estructura-actividad (QSAR) de los ligandos  $I_1$  han concluido que la afinidad de las moléculas por esta clase de receptores aumenta si: se incrementan la lipofilia ( $\log D_{pH7.4}$ ), la refractividad molar y el valor del momento dipolar y además de esto disminuye la carga del nitrógeno en la región heterocíclica. Además, también se determinó que orbitales moleculares más ocupados electrónicamente y una mayor lipofilia eran importantes en la evaluación de la selectividad  $I_1$  frente a  $\alpha_2$  <sup>10</sup>.

Los estudios realizados con la intención de identificar los enlaces existentes entre los ligandos y los receptores hipotetizan sobre la posibilidad de que los de tipo  $I_1$  cuenten con cinco enlaces diferentes entre los que se incluyen: uno de tipo enlace de hidrógeno, dos de carácter hidrofóbico, uno debido al anillo aromático y por último uno de tipo iónico.

---

Por otro lado, los receptores tipo I<sub>2</sub> parecen presentar únicamente cuatro posibles enlaces con los ligandos, entre estos: dos serían de carácter hidrofóbico, uno debido al anillo aromático y el último de tipo iónico <sup>14</sup>.

### Ligandos endógenos

Los ligandos de origen endógeno de los receptores imidazolinicos, también llamados CDS (sustancias desplazadoras de clonidina) comprenden moléculas como: agmatina, compuestos derivados de la β-carbolina y ácido imidazolo-4-acético-ribótido (IAA-RP). La agmatina es una poliamina cuyo origen se encuentra en la descarboxilación de la L-arginina. Se une con la misma afinidad a receptores α<sub>2</sub> que a I<sub>1</sub> e I<sub>2</sub>. Parece actuar como antagonista o agonista inverso frente a estos receptores, presentando efectos también sobre los receptores NMDA y sobre la NO sintasa. Estos fenómenos explican su implicación en respuestas frente al estrés, analgesia y neuroprotección <sup>18</sup>.

El IAA-RP es agonista de los receptores I<sub>1</sub> e I<sub>3</sub> en la médula adrenal y en el tejido pancreático. Mientras que los derivados de las β-carbolinas (harmina y harmalina) actúan como sustratos de los receptores I<sub>1</sub> e I<sub>2</sub>, manifestando efectos sobre la presión arterial similares a los mostrados por la clonidina <sup>10</sup>.

### **Receptores I<sub>2</sub>**

Los receptores I<sub>2</sub> son mitocondriales y se encuentran en la MAO-A y B. Median en la actividad de estas enzimas por modulación alostérica. La activación de estos receptores conlleva la inhibición de la enzima, aumentando así la presencia de monoaminas como las catecolaminas y la serotonina. Se ha visto que la estabilidad de estas moléculas es de gran importancia en el alivio del dolor <sup>19,20</sup>, sobre todo si este es de carácter neuropático <sup>21</sup>. Los ligandos más estudiados son BU224 (2-(4,5-dihidroimidaz-2-il)-quinolina), RS-45041 (4-cloro-2-(imidazolin-2-il) isoindolina), 2-BFI (2-(2-benzofuranil)-2-imidazolina), CR-4056 (presentan mayor afinidad sobre MAO-A) y la línea LSL con 60101 (2-(2-benzofuranil) imidazol) y 61122 (mayor afinidad sobre MAO-B) <sup>9</sup>.

Hasta ahora, la mayoría de estudios realizados con esta familia de ligandos han sido sobre modelos animales con inducción de dolor neuropático, siendo bastante efectivos en estas condiciones (disminución de la alodinia y la hiperalgesia mecánica <sup>22</sup>).



---

Del mismo modo, el ligando CR-4056 ha demostrado gran efectividad en el alivio del dolor posoperatorio y dolor en las articulaciones (relacionado tanto con nocicepción como con mecanismos neuropáticos). Otro ligando de estos receptores, BU224 (antagonista) ha demostrado atenuación de las respuesta nociceptivas en neuronas situadas a nivel del cuerno dorsal. Esto provoca una inhibición de respuestas en fibras C.

Sin embargo, no son únicamente estos efectos antinociceptivos los que generan mayor entusiasmo sobre su uso futuro como potenciales analgésicos sino la poca capacidad que presentan para inducir tolerancia.

En estudios CCI (dolor neuropático inducido) y CFA (inflamación inducida) tanto 2-BFI como CR4056 han demostrado no generar tolerancia como tampoco adicción <sup>9</sup>. Relacionando con otros campos de interés en el uso de estas moléculas deberíamos señalar la posibilidad de disociar el dolor en sus componentes sensoriales y efectivas. Ensayos realizados midiendo el comportamiento escape/evasión han demostrado que estos ligandos serían efectivos sobre la componente sensorial ya que elevan este parámetro.

Por último, tras realizar un uso combinado con diferentes opioides (morfina y tramadol) se vio que el uso de estos compuestos prevenía el desarrollo de tolerancia a éstos, además de mejorar ampliamente los resultados antinociceptivos. Sin embargo, no todos los ligandos demostraron poseer este efecto. El BU224 (presenta menor eficacia que los demás) no mejoró la analgesia generada por la morfina en monoterapia <sup>23</sup>.

### **Receptores I<sub>3</sub>**

La acción insulínica mediada por los receptores I<sub>3</sub> se debe a dos mecanismos en función de su dependencia con respecto a la glucosa.

- El primer grupo modula la secreción de insulina gracias al cierre de canales de K<sup>+</sup> sensibles a ATP (K<sub>ATP</sub>), lo que produce una despolarización que favorece la entrada de Ca<sup>2+</sup> en la célula generando así la salida de insulina. Este mecanismo es glucosa independiente. Un ejemplo dentro de este grupo es el RX871024.
- El segundo grupo de ligandos del receptor I<sub>3</sub> son de tipo glucosa dependientes y no afectan a los K<sub>ATP</sub>. Modulan directamente la exocitosis de insulina.

---

Estudios llevados a cabo con harmina han mostrado que además de la activación de los receptores I<sub>3</sub> otros mecanismos simultáneos pueden estar involucrados en la secreción de insulina. En este caso concreto, esta β-carbolina potencia el ratio de excreción de insulina mediante la activación de receptores de rianodina <sup>16</sup>.

## **Conclusiones**

En base a los objetivos anteriormente propuestos, se puede concluir que:

- Los receptores imidazolínicos son de 3 tipos: I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> e I<sub>3</sub>. La estructura de estos se ha descrito a nivel fisiológico y bioquímico recientemente y tienen localizaciones muy diferentes, estando localizado el primero en la médula rostroventrolateral (RVLM) en el núcleo reticular lateral (NRL); el segundo en el núcleo arcuato, putamen, glóbulo pálido, glándula pineal fundamentalmente; y el tercero en los islotes β-pancreáticos. Así mismo, estos receptores tienen función hipotensora, moduladora del dolor y reguladora de la secreción y sensibilidad a la insulina respectivamente
- Los fármacos más comúnmente utilizados en la terapéutica aplicada a estos receptores serán los destinados a actuar sobre los tipo 1 y 2. Se está trabajando en nuevos fármacos con mayor selectividad y especificidad para evitar la aparición de reacciones adversas a esta medicación o para actuar frente a patologías más específicas.
- Fundamentalmente, las herramientas farmacoterapéuticas empleadas sobre los receptores imidazolínicos se centran en tratamiento de patologías relacionadas con la hipertensión, ya que evitan la aparición de reacciones adversas tales como la hipotensión ortostática, depresión respiratoria o la bradicardia y favorecen la disminución de la reabsorción de Na<sup>+</sup> <sup>11</sup>. Así mismo, las perspectivas de son bastante optimistas ya que se prevé que pueden convertirse en los sustitutos de los analgésicos opioides convencionales que tantas reacciones adversas tales como la dependencia o la tolerancia generan.

## **Bibliografía**

1. Abad Cardiel M, Valero Ulloa A, García-Donaire JA, Martell-Clarós N. Estudio del paciente remitido a la unidad de HTA en función de su edad, laboral o no, desde el servicio de urgencias. In 20ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; 2015.
2. Lund-Johansen P, Omvik P. Hemodynamic patterns of untreated hypertensive disease. In Hypertension. Pathophysiology, diagnosis, and treatment.; 1995. 323-342.

- 
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*. 1998; 317: 713-720.
  4. Robles Cabrera A, Michel Chávez A, Callejas Rojas R, Malamud Kessler C, Delgado G, Estañol Vidal B. Los barorreflejos arteriales cardiovagal, cardiosimpático y vasosimpático y el control neural de la presión arterial a corto plazo. *Revista Neurol*. 2014; 59: 508-516.
  5. Sánchez-García A, Sáiz J, Flórez J. Farmacología de la hipertensión arterial, la insuficiencia vascular periférica y la angiogénesis. In Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5th ed.: Elsevier Masson 771-786.
  6. Romera E, Perena MJ, Perena MF, Rodrigo MD. Neurofisiología del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2000; 7: 11-17.
  7. Feria M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. In Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5th ed.: Elsevier Masson 421-427.
  8. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 5th ed.: Elsevier Masson 523-527.
  9. Bektas N, Nemutlu D, Arslan R. The imidazoline receptors and ligands in pain modulation. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015; 47: 472-478.
  10. Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline Antihypertensive Drugs: Selective I1-Imidazoline Receptors Activation. *Cardiovascular Therapeutics*. 2012; 30: 209-216.
  11. Kaan EC, Christen MO, Löw-Kröger A, Mest HJ, Molderings GJ, Schäfer SG. Why imidazoline receptor modulator in the treatment of hypertension? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995; 12: 659-672.
  12. Bousquet P, Feldman J, Tibirica E, Bricca G, Grenney HD, Stutzmann J, et al. Imidazoline receptors. A new concept in central regulation of the arterial blood pressure. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 47S-50S.
  13. Guyenet PG. Is the hypotensive effect of clonidine and related drugs due to imidazoline binding sites? *Am J Physiol*. 1997; 273: 1580-1584.

- 
14. Nikolic K, Danica A. Pharmacophore Development and SAR Studies of Imidazoline Receptor Ligands. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2012; 12: 1542-1555.
  15. Mukkadam-Da , Mukkadam-Daher S, Gutkowska J. Atrial Natriuretic Peptide Is Involved in Renal Actions of Moxonidine. *Hypertension*. 2000; 35: 1215-1220.
  16. Head GA, Mayorov DN. Imidazoline Receptors, Novel Agents and Therapeutic Potential. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2006; 4: 17-32.
  17. Z. S. Regression of left ventricular hypertrophy in hipertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: A double-blind, randomized, controlled (versus nifedipine) study.. *J. Hypertens Suppl*. 1998; 16: 555-562.
  18. Halaris A, Piletz JE. Relevance of Imidazoline Receptors and Agmatine to Psychiatry: A Decade of Progress. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1009: 1-20.
  19. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci*. 2006; 27: 348-54.
  20. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PS, Park GY, Pae CU. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise. *Current Neuropharmacology*. 2009; 7: 331-336.
  21. Pliego LA. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el manejo del dolor de la neuropatía diabética. *Neurología Argentina*. 2010; 2: 180-188.
  22. Ferrari F, Fiorentino S, Mennuni L, Garofalo P, Letari O, Mandelli S, et al. Analgesic efficacy of CR4056, a novel imidazoline-2 receptor ligand, in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pain Res*. 2011; 4: 111-125.
  23. Sampson C, Zhang Y, Del Bello F, Li JX. Effects of imidazoline I2 receptor ligands on acute nociception in rats. *Neuroreport*. 2012; 23: 73-77.