FARMACOLOGIA GENERAL DE LA ZOLERTINA, UN NUEVO AGENTE ANTIHIPERTENSOR[1]

Dres. Horacio Vidrio[3], Rodolfo Rodríguez[3], Enrique Hong[3], José Luis Magaña[3], Roberto Vargas[2, 3] y Efraín G. Pardo[2, 3]

La zolertina, triclorhidrato de 4-fenil –1–[2–(5-tetrazolil) etil] piperazina, disminuyó agudamente la presión arterial de perros y ratas hipertensos no anestesiados y mostró efecto antihipertensivo crónico en perros hipertensos. En estos últimos la droga ejerció una acción sinergística al ser administrada en combinación con reserpina o hidroclorotiazida. La droga produjo hipotensión en perros y ratas anestesiados, no disminuyó el gasto cardiaco en perros íntegros anestesiados y, en la preparación corazón pulmón, disminuyó transitoriamente este parámetro sólo en dosis muy elevadas. En perros y conejos no anestesiados disminuyó en forma poco importante los reflejos vasculares inducidos por el ortostatismo.

En diversas estructuras adrenérgicas la droga antagonizó la respuestas mediadas por receptores alfa, pero no las medidas por receptores beta. El bloqueo ejercido por la zolertina pareció corresponder a un efecto de tipo competitivo, aunque la droga mostró algunas características distintas, tanto a las de los antagonistas competitivos como a los de los no competitivos. La diferencia más sobresaliente con otros antiadrenérgicos fue la de poseer una capacidad importante para antagonizar los efectos de la estimulación simpática. La droga no modificó la transmisión ganglionar ni influyó sobre los niveles de norepinefrina en el corazón. La zolertina disminuyó la excreción de sodio y agua en ratas no anestesiadas que recibieron una carga acuosa. En el perro anestesiado, la droga produjo ligeros decrementos en el flujo plasmático renal, en el sodio filtrado y el sodio excretado, y no modificó la tasa de filtración glomerular. Los cambios observados en el perro coincidieron con una disminución de la presión arterial sistémica. La droga aumentó la sobrevida de perros sujetos a hipotensión hemorrágica prolongada y modificó el patrón de sangrado de los animales.

La zolertina mostró una toxicidad aguda baja en diversas especies animales. La administración repetida de dosis elevadas de la droga produjo en el perro disminución de los niveles de eritrocitos y de hemoglobina en la sangre, efectos no debidos

[1] Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 26 de junio de 1968.
[2] Académico numerario.
[3] Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

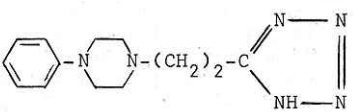
a hemólisis ni a depresión de la hematopoyesis. Los estudios de disposición biológica revelaron que el compuesto se absorbe eficientemente cuando se administra por vía oral, se distribuye en los tejidos siguiendo el patrón de los compuestos anfotéricos, se elimina rápidamente por la orina y se metaboliza extensamente. (GAC. MÉD. MÉX. 98: 1219 1968).

En nuestro laboratorio se han probado un gran número de derivados de fenilpiperazina. Aunque se encontró actividad antiadrenérgica en muchos de ellos, como era de esperarse con base en los datos existentes en la literatura,[1-10] sus propiedades farmacológicas no diferían sustancialmente de las de los agentes bloqueadores ya conocidos, por lo cual se consideraron como de poco interés. Sin embargo, durante estos estudios, algunos derivados tetrazólicos de fenilpiperazina mostraron ser capaces de antagonizar los efectos de la estimulación simpática con mayor efectividad que otros antiadrenérgicos. Este hecho, unido a que mostraron un efecto antihipertensivo considerable en animales hipertensos, dio lugar a que se seleccionara el compuesto más activo del grupo y a que se sometiera a estudios farmacológicos y toxicológicos extensos. A continuación se resumen los estudios llevados a cabo con este compuesto, el triclorhidrato de 4-fenil-1-[2-(5-tetrazolil)etil]piperazina, cuya fórmula aparece a continuación, y al que se ha asignado el nombre genérico de zolertina.

En publicaciones recientes se han comunicado algunos aspectos de la farmacología,[11] la química[12] y la disposición biológica[13] de esta sustancia.

FARMACOLOGÍA

Efecto antihipertensivo. El efecto antihipertensivo agudo y crónico de la zolertina se estudió en perros y ratas no anestesiados en los que se había producido hipertensión arterial por diversos procedimientos. En perros, este estado se produjo por la administración crónica de mecamilamina,[14] o bien por la constricción bilateral de las arterias renales. En ratas, la hipertensión se produjo por la constricción de una arteria renal mediante una grapa de plata. Para fines comparativos se emplearon, además, animales normotensos. Todos los perros empleados pertenecían a una colonia de animales entrenados, destinados a estudios crónicos de presión arterial. Las presiones sistólica y diastólica se determinaron indirectamente en una de las patas posteriores mediante un oscilotonómetro de Recklinghausen,



estando el animal parado normalmente. La frecuencia cardíaca se determinó por palpación de una de las arterias femorales. En los experimentos agudos, se hicieron 3 determinaciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en un período de 10 minutos, después de lo cual se administró la zolertina por vía oral en una cápsula de gelatina, y se hicieron determinaciones de los parámetros indicados ½, 1, 1½, 2, 3 y 6 horas después de la administración de la droga. Estos experimentos se llevaron a cabo en 5 perros hipertensos por mecamilamina, en 5 hipertensos renales y en 5 normotensos. En cada animal se probaron cada una de 4 dosis de zolertina — 0.01, 0.1, 1.0 y 10 mg/kg, y se dejó transcurrir cuando menos una semana entre cada prueba. En los experimentos crónicos las tomas de presión arterial y de frecuencia cardíaca se hicieron 3 veces por semana, aproximadamente 24 horas después de la administración de la última dosis de droga. Durante un período de 4 semanas, los animales recibieron únicamente mecamilamina, si pertenecían al grupo de perros con ese tipo de hipertensión, o cápsulas de glucosa, si eran hipertensos renales o normotensos. Al final de este período de control se inició la administración de zolertina en dosis orales diarias de 3 mg por perro y se continuó por espacio de 8 semanas. La administración de zolertina se hizo una vez al día, simultáneamente con la de mecamilamina, en los perros que estaban recibiendo esta última. En otros grupos de perros de los 3 tipos antes mencionados, se llevaron a cabo pruebas similares en las que se administró fenoxibenzamina en dosis de 5 mg/día. En algunos experimentos se valoró el efecto antihipertensivo de mezclas de zolertina e hidroclorotiazida y de zolertina y reserpina. Para ello, se observó la presión arterial de los perros durante períodos sucesivos en que las drogas se administraron juntas o por separado.

En las ratas, la presión arterial se midió en forma indirecta en la cola de los animales no anestesiados. Los experimentos fueron llevados a cabo en grupos de 5 ratas a las cuales, después de una toma inicial de presión arterial, se administró zolertina por intubación gástrica en dosis que variaron entre 0.31 y 100 mg/kg. La presión sistólica se determinó una hora después y se continuó la administración una vez al día durante 4 días. Al quinto día se determinó nuevamente la presión antes y una hora después de la última administración.

La figura 1 muestra el efecto agudo de diversas dosis orales de zolertina sobre la presión arterial de perros hipertensos por mecamilamina, hipertensos renales y normotensos. Las caídas de presión fueron de mayor magnitud y duración en los animales tratados con mecamilamina. Los perros renales mostraron respuestas de magnitud intermedia, mientras que en los normotensos solo se observó hipotensión con la dosis mayor de zolertina. En estos experimentos, la droga produjo aumentos en la frecuencia cardíaca, relacionados en magnitud a la dosis probada. Sin embargo, el grado de taquicardia observado no guardó relación aparente con

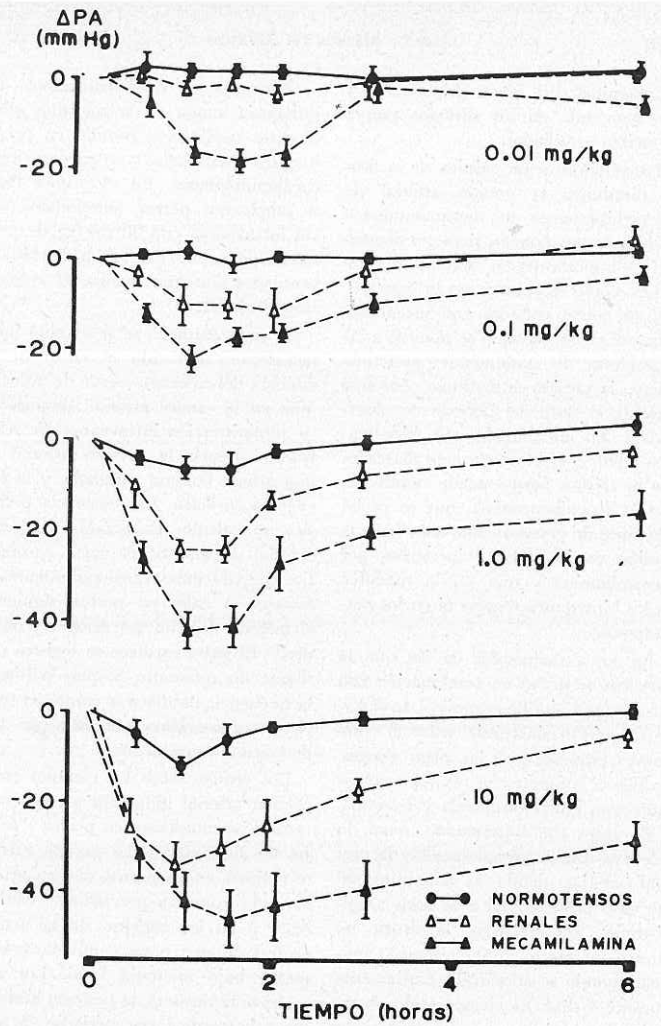


FIG. 1. Respuestas de la presión arterial a la administración de diversas dosis orales de zolertina en perros normotensos, hipertensos renales, e hipertensos por mecamilamina, no anestesiados. Cada punto representa la media de 5 experimentos. Las líneas verticales representan los errores standard. Las dosis de zolertina empleadas aparecen en el segmento correspondiente. Las abscisas representan el tiempo en horas después de la administración de la droga; las ordenadas, los cambios en la presión arterial media en mmHg.

la magnitud del efecto hipotensor, y fue semejante en los diversos grupos de perros estudiados.

La administración crónica de la droga disminuyó la presión arterial de perros hipertensos por mecamilamina y de hipertensos renales, pero no mostró efectos importantes en animales normotensos, como se muestra en la figura 2. En los perros tratados con mecamilamina, el efecto máximo se observó a las 3 semanas de tratamiento; posteriormente, la presión se mantuvo constante durante el resto del período de observación. En los animales con hipertensión renal, el efecto fue menos marcado. En la misma figura puede observarse que la fenoxibenzamina, que se probó con fines de comparación, solo bajó la presión en los perros hipertensos por mecamilamina y que no la modificó en los hipertensos renales ni en los normotensos.

En los experimentos en los que la zolertina se probó en combinación con otros agentes antihipertensivos, se observó un efecto sinergístico entre el compuesto tetrazólico y las otras drogas. La figura 3 muestra los resultados obtenidos con hidroclorotiazida y zolertina.

En ratas con hipertensión renal, la zolertina disminuyó agudamente la presión arterial, siendo la magnitud del descenso proporcional a la dosis administrada. Sin embargo, la droga no mostró un efecto antihipertensivo residual cuando se administró diariamente durante 4 días. El efecto agudo observado después de esta administración repetida fue menor que el registrado inicialmente.

Otros efectos cardiovasculares. La influencia aguda de la zolertina sobre el gasto cardíaco se estudió en perros íntegros anestesiados y en preparaciones cardiopulmonares. En el primer caso, se emplearon perros anestesiados por vía intravenosa con 30 mg/kg de pentobarbital y 100 mg/kg de barbital y ventilados con una bomba de respiración artificial.

El gasto cardíaco se determinó indirectamente siguiendo el curso de la dilución del colorante verde de indocianina en la sangre arterial, después de su administración intravenosa. Se registraron además la presión arterial de una arteria femoral canulada, y la frecuencia cardíaca. La resistencia periférica se calculó dividiendo la presión arterial media por el gasto cardíaco. Las preparaciones cardiopulmonares se llevaron a cabo en perros, siguiendo el método descrito por Krayer y Méndez.[15] El gasto cardíaco se registró mediante un rotámetro Shipley-Wilson, y la frecuencia cardíaca se contó del trazo electrocardiográfico obtenido de una derivación conveniente.

Los efectos sobre los cambios en la presión arterial inducidos por el ortostatismo se estudiaron en perros y conejos no anestesiados. La presión arterial se registró, en los perros, de una arteria carótida primitiva previamente canulada,[16] y en los conejos, de la arteria central de una oreja canulada agudamente bajo anestesia local. Los animales se llevaron de la posición horizontal a la vertical por períodos de uno o dos minutos, y se observaron los efectos de los cambios de postura sobre

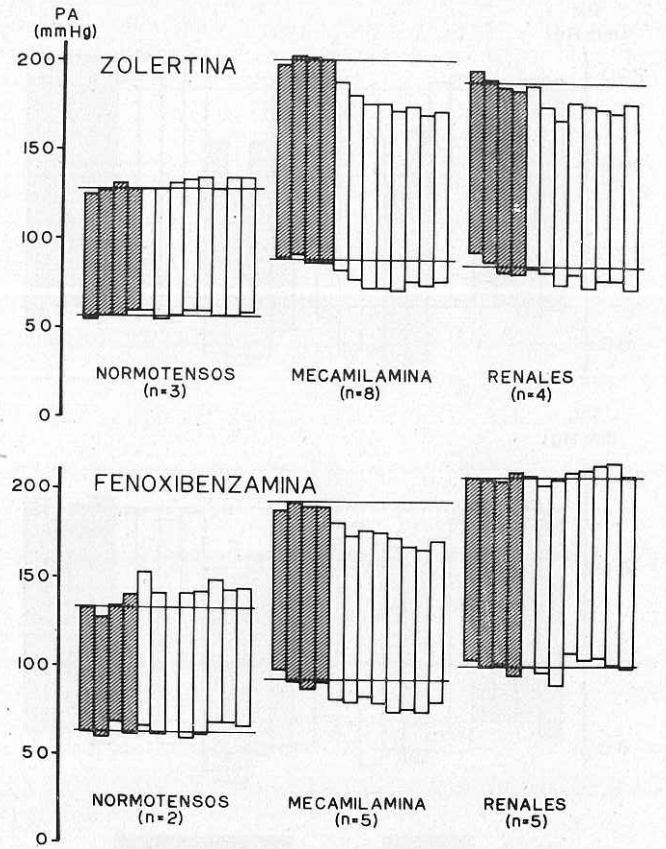


FIG. 2. Efecto de la administración crónica de zolertina y de fenoxibenzamina en dosis orales de 3 y 5 mg/día, respectivamente, sobre la presión arterial de perros normotensos, hipertensos por mecamilamina, e hipertensos renales. Las barras corresponden al promedio de medias semanales de mediciones de presión arterial sistólica y diastólica llevadas a cabo en un número variable de perros, indicado por "n" para cada grupo. Las barras sombreadas representan las lecturas obtenidas durante un período control de 4 semanas; las barras vacías, lecturas durante 8 semanas consecutivas de tratamiento. En cada segmento, las líneas horizontales son una proyección de las medias de las cifras control. Las ordenadas corresponden a la presión arterial en mmHg.

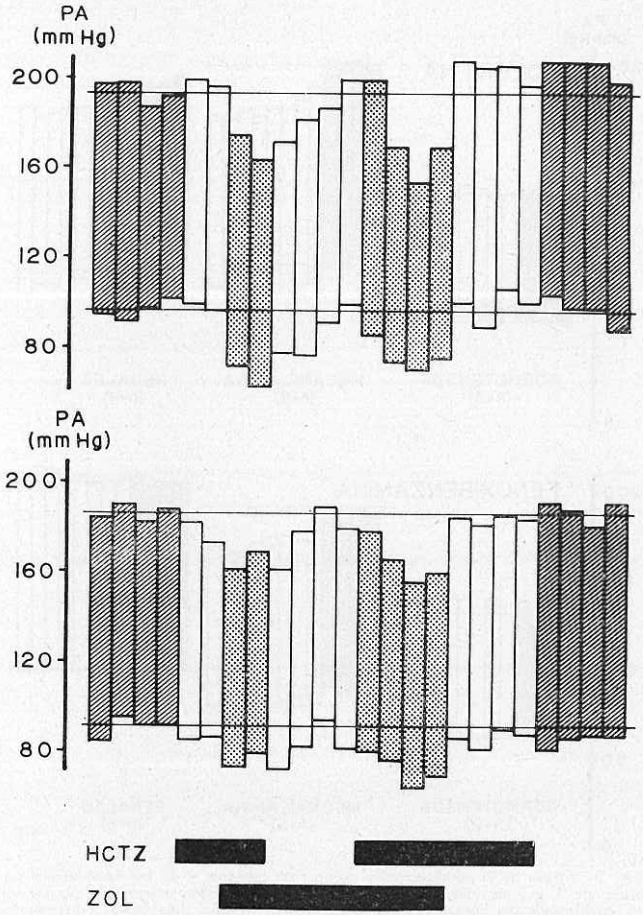


FIG. 3. Efecto de la administración crónica oral de hidroclorotiazida, 2.5 mg/día, y de zolertina, 3 mg/día, sobre la presión arterial de 2 perros hipertensos por mecamilamina. Las barras sombreadas corresponden a lecturas control, las barras vacías a lecturas durante la administración de una de las drogas, y las barras punteadas, a lecturas durante la administración conjunta de ambas drogas. Las barras horizontales señalan el período de administración de las drogas. Otros detalles, como en la Figura 2.

la presión arterial antes y después de la administración de las drogas por probar.

La zolertina, a la dosis de 1 mg/kg, no modificó el gasto cardíaco en perros íntegros anestesiados. En la preparación corazón pulmón, la droga produjo una disminución clara de este parámetro, solo cuando se administró en una dosis total de 10 mg, y aún en este caso, el efecto fue transitorio. Debe hacerse notar que esta dosis produjo simultáneamente una disminución de la frecuencia cardíaca, efecto al que, al parecer, pueden atribuirse los cambios de gasto observados. La figura 4 muestra los resultados de un experimento en el animal íntegro, en el cual pueden observarse los cambios producidos por la droga en diversos parámetros hemodinámicos, y la figura 5, los obtenidos en una preparación corazón pulmón.

La figura 6 muestra las respuestas de perros no anestesiados al ortostatismo y la influencia de la administración oral de zolertina y de fenoxibenzamina sobre estas respuestas. Es aparente que la primera de estas drogas produjo una hipotensión ortostática menos importante, tanto en magnitud como en duración, que la segunda. Este hecho pudo confirmarse cuando se hizo una valoración cuantitativa del fenómeno, empleando conejos no anestesiados y probando las drogas a diversos niveles de dosis. La figura 7 muestra los resultados de esta comparación.

Efecto antiadrenérgico. La valoración de este efecto se hizo *in vitro* utilizando tiras de aorta de conejo e *in vivo* en experimentos sobre la membrana nictitante de gatos y la presión arterial de perros anestesiados. En los experimentos *in vitro* se empleó la preparación descrita por Furchgott y Bhadrakom.[17] Las tiras de aorta se obtuvieron cortando las arterias en forma helicoidal y se suspendieron en líquido de Krebs a través del cual se burbujeó una mezcla de oxígeno y bióxido de carbono. Las contracciones de las tiras se registraron en forma isométrica. Las respuestas de esta estructura a la epinefrina se registraron antes y después de añadir al baño concentraciones crecientes de diversos antagonistas.

Los experimentos en la membrana nictitante se llevaron a cabo en gatos anestesiados por vía intravenosa con una mezcla de 30 mg/kg de pentobarbital sódico y 150 mg/kg de barbital sódico. El ojo izquierdo fue enucleado y la membrana nictitante correspondiente se conectó para registro isométrico a un captador de tensión. Las respuestas de la membrana nictitante a infusiones intravenosas breves (200 segundos) de epinefrina, así como a estímulos eléctricos supramáximos, aplicados a las fibras postganglionares del ganglio cervical superior correspondiente, se midieron antes y después de la administración de diversos agentes bloqueadores. En estos experimentos se registró además el efecto directo de la droga probada sobre la tensión de la membrana nictitante.

Los estudios agudos sobre presión arterial se llevaron a cabo en perros normotensos anestesiados por vía intravenosa con 35 mg/kg de pentobarbital sódico. Se hicieron registros de la presión arterial de una arteria branquial

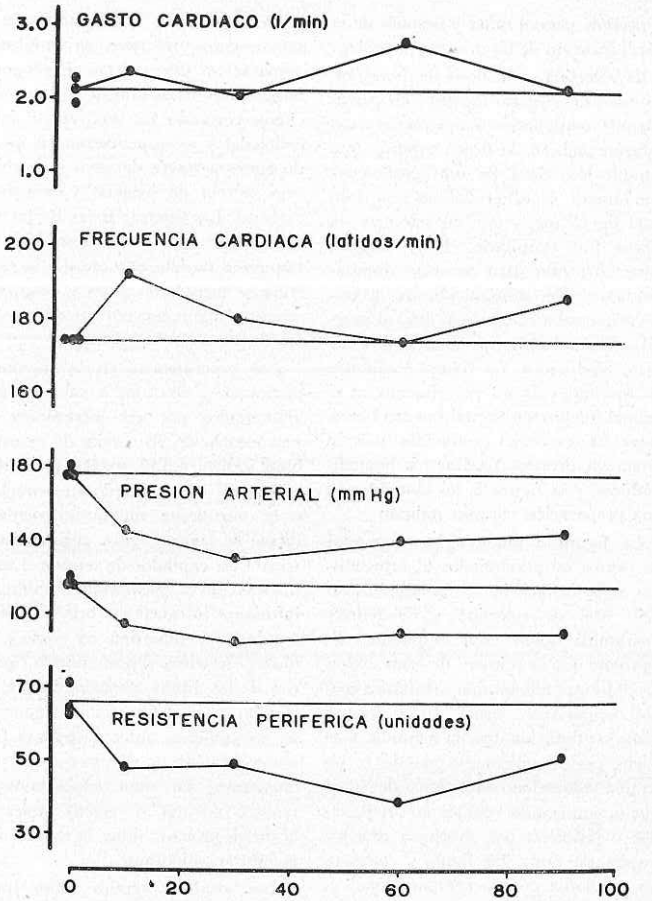


FIG. 4. Efecto de la zolertina sobre algunos parámetros hemodinámicos en el perro anestesiado. Se muestran el gasto cardíaco en l/min, la frecuencia cardíaca en latidos/min, la presión arterial sistólica y diastólica en mmHg, y la resistencia periférica en unidades. En cada segmento, los 3 puntos que corresponden a tiempo 0, representan mediciones control, y las líneas horizontales son una proyección de las medias de estos valores. Las abscisas corresponden a tiempo en minutos después de la administración intravenosa de 1 mg/kg de zolertina.

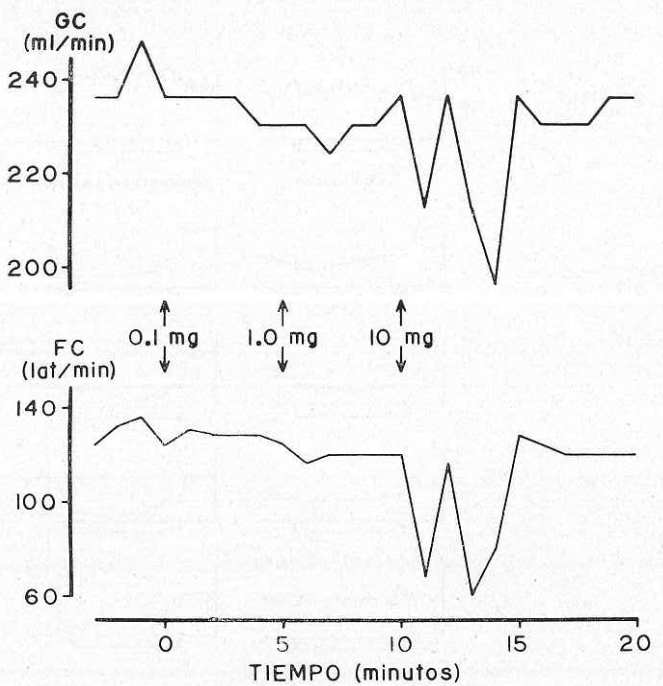


FIG. 5. Efecto de la zolertina sobre el gasto y la frecuencia cardiacos en el preparado cardio pulmonar de perro. Las flechas indican la administración de dosis crecientes del compuesto al reservorio venoso. Las abscisas representan tiempo en minutos; las ordenadas, gasto cardiaco en ml/min y frecuencia cardiaca en latidos/min.

y de la presión de perfusión en el lecho vascular femoral perfundido con sangre del mismo animal a una velocidad constante por medio de una bomba Sigmamotor. Se registraron las respuestas a epinefrina y a la oclusión de ambas carótidas primitivas antes, durante y después de la infusión intravenosa continua de zolertina. En otros animales con este mismo tipo de registro, se administró una infusión intravenosa de norepinefrina y la zolertina se inyectó por vía intraarterial en dosis aisladas. En experimentos con circulación cruzada, la sangre de un perro donador se perfundió a través de una arteria femoral de un perro receptor, y se regresó al donador por una vena femoral. Se regis-

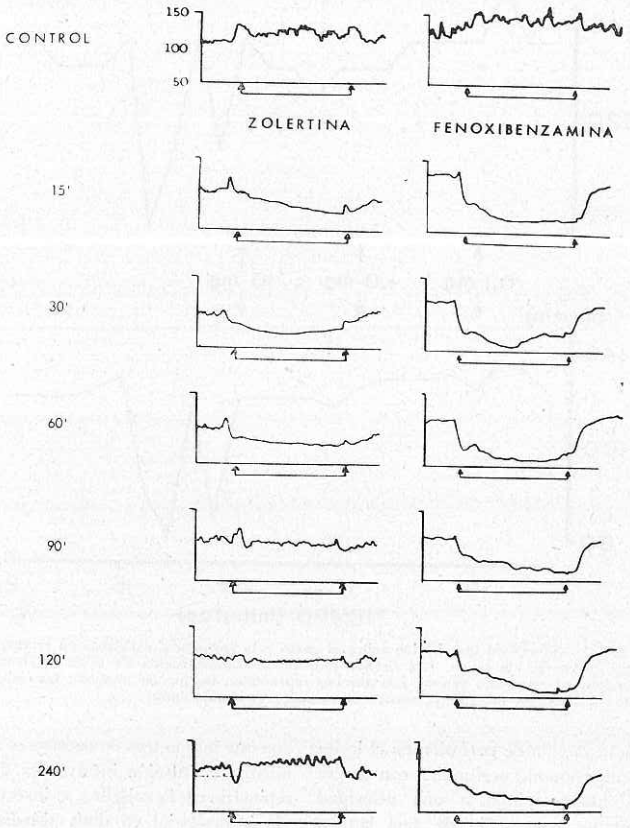


FIG. 6. Efecto de la zolertina y de la fenoxibenzamina sobre las respuestas de presión arterial de perros no anestesiados a cambios de postura. Se muestran las respuestas antes y a diversos tiempos después de la administración oral de las drogas a la dosis de 3.1 mg/kg. Las flechas indican el cambio de los animales del decúbito lateral a una posición vertical, por períodos de 2 minutos.

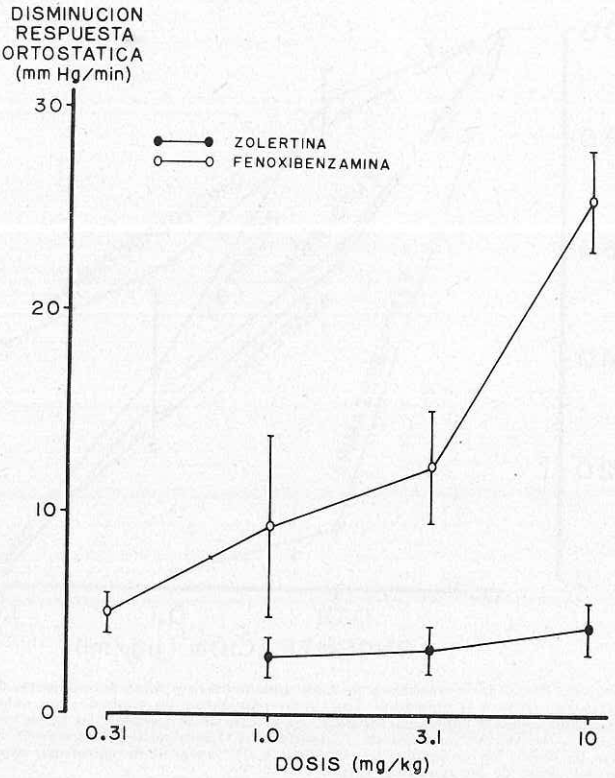


FIG. 7. Efecto de la zolertina y de la fenoxibenzamina sobre las respuestas de presión arterial al ortostatismo en conejos no anestesiados. Cada punto representa la media de 5 experimentos. Las líneas verticales indican los errores standard. Las abscisas representan dosis intravenosas de las drogas en mg/kg. Las ordenadas representan la disminución media de la respuesta ortostática observada durante las 2 horas siguientes a la administración de las sustancias, expresada en mmHg/min.

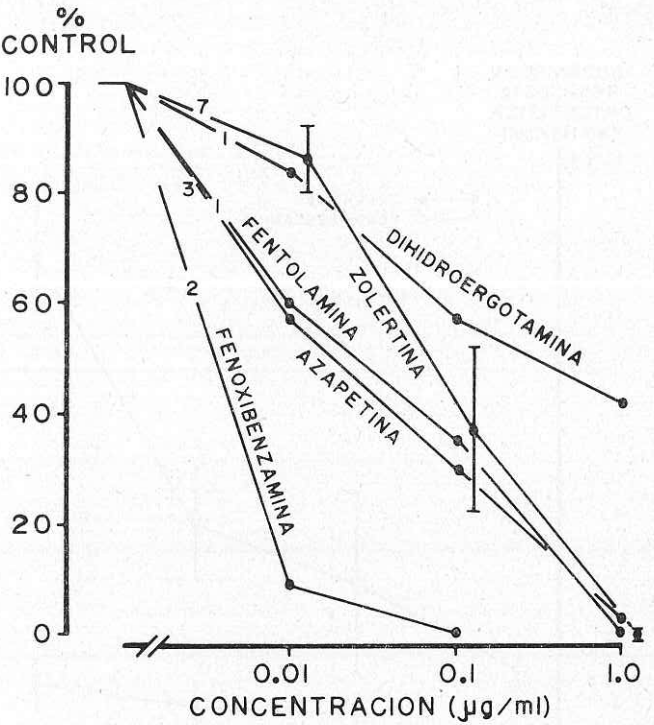


FIG. 8. Efecto de la zolertina y de otros antiadrenérgicos sobre las respuestas de tiras de aorta de conejo a la epinefrina. Las curvas representan los resultados del número de experimentos indicado para cada sustancia. En el caso de la zolertina, las líneas verticales indican las desviaciones standard de 7 experimentos. Las abscisas representan la concentración de droga; las ordenadas, las respuestas a 0.01 mcg/ml de epinefrina, expresadas como por ciento de las respuestas control.

traron las presiones arteriales de ambos perros y la presión de perfusión en la pata perfundida del receptor. La zolertina se administró por vía intravenosa tanto al donador como al receptor.

La zolertina produjo bloqueo de las respuestas de la tira de aorta de conejo a la epinefrina. La magnitud de este antagonismo fue del orden del observado con la fentolamina y la azapetina, y menor que el de la fenoxibenzamina. Estos resultados se presentan en la figu-

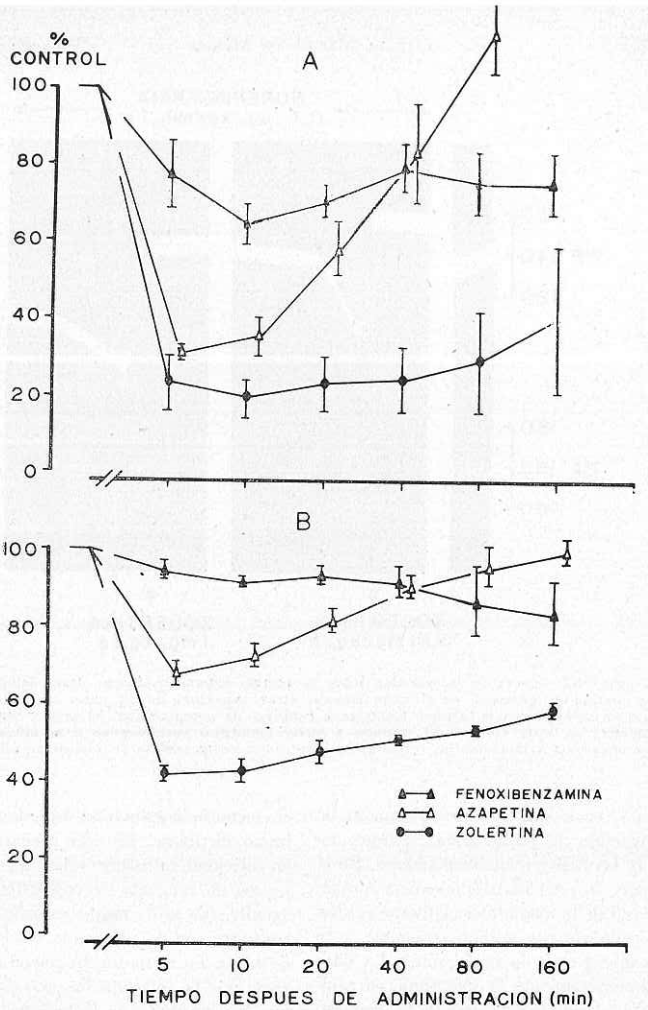


FIG. 9. Efecto de la zolertina y de otros antiadrenérgicos sobre las respuestas de la membrana nictitante de gato a infusiones intravenosas cortas de epinefrina (A) y a descargas de estímulos supramáximos aplicados a los nervios simpáticos postganglionares (B). Los puntos corresponden a las medias de 3 experimentos; las líneas verticales, a las desviaciones standard. Las abscisas representan el tiempo en minutos después de la administración intravenosa de 0.31 mg/kg de las drogas; las ordenadas, las respuestas, expresadas como por ciento de las respuestas control.

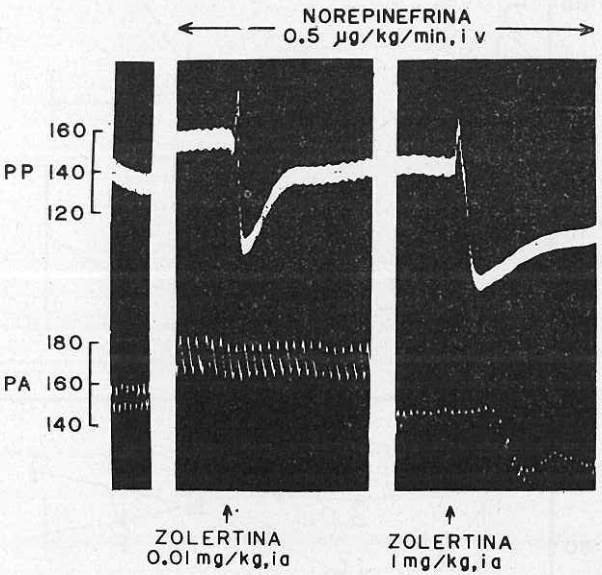


FIG. 10. Efecto de la zolertina sobre la presión arterial sistémica (trazo inferior) y la presión de perfusión en el lecho femoral (trazo superior) de un perro anestesiado al que se administró una infusión intravenosa continua de norepinefrina. El primer segmento muestra un trazo control. El segundo y tercer segmentos corresponden a la infusión de norepinefrina y muestran las respuestas a inyecciones intraarteriales de 2 dosis de zolertina.

ra 8, en la que se muestran curvas de regresión del efecto antiadrenérgico sobre las dosis de los bloqueadores. En el gato, la zolertina disminuyó la tensión basal de la membrana nictitante *in situ,* siendo en este sentido semejante a la azapetina y a la fentolamina. La dihidroergotamina y la tolazolina, en cambio, aumentaron el tono de la membrana, mientras que la fenoxibenzamina no modificó este parámetro. El compuesto tetrazólico antagonizó importantemente el efecto de la epinefrina sobre la membrana nictitante. En esta preparación, la actividad antiadrenérgica del compuesto, en comparación con la de otros agentes, fue la de mayor magnitud, en contraste con lo observado en la tira de aorta. En la figura 9A puede observarse que la zolertina fue más potente que la azapetina y la fenoxibenzamina, y que su acción fue más prolongada que la de la primera de estas drogas. A diferencia de la mayoría de los

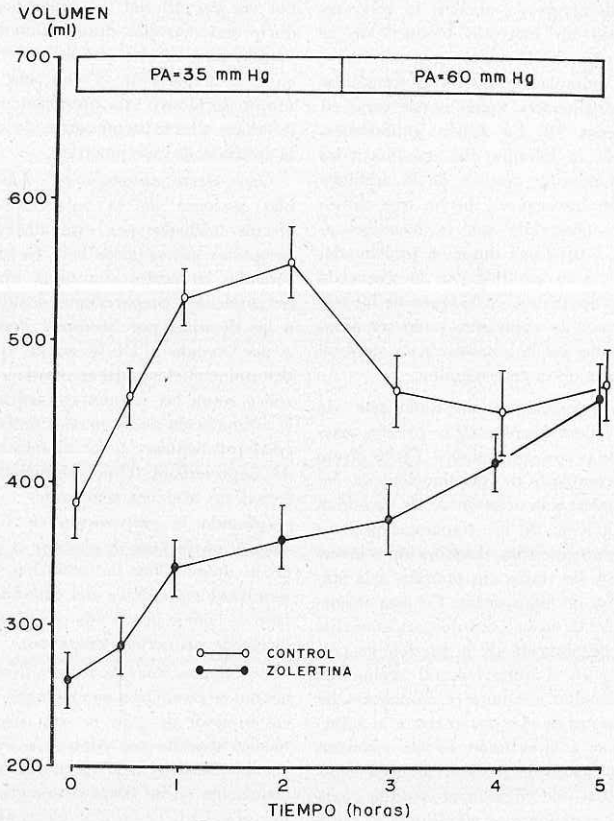


FIG. 11. Efecto de la zolertina sobre el volumen de sangrado de perros anestesiados mantenidos en hipotensión hemorrágica prolongada. Cada punto representa la media de 17 animales para el grupo control, y de 10 para el tratamiento con zolertina. Las líneas verticales indican los errores standard. La droga se administró por vía intravenosa a la dosis de 1 mg/kg, al iniciarse el sangrado. En la porción superior de la gráfica se indica el nivel a que se mantuvo la presión arterial de los animales. Las abscisas representan el tiempo en horas después de iniciarse el sangrado; las ordenadas, el volumen de sangre en ml, existente en el reservorio utilizado para mantener la presión arterial a los niveles indicados.

antiadrenérgicos comunes, la zolertina produjo un marcado bloqueo de la respuesta de la membrana nictitante a la estimulación de fibras simpáticas postganglionares, como puede verse en la figura 9B. La acción antiadrenérgica de la zolertina fue máxima a los pocos minutos después de la administración intravenosa, hecho que difirió de lo observado con la fenoxibenzamina, y tuvo una duración prolongada, lo que a su vez difirió de lo observado con la azapetina. El bloqueo de las respuestas a la epinefrina pudo ser antagonizado por la administración de dosis mayores de la catecolamina.

La zolertina, administrada por vía intravenosa, disminuyó la presión arterial de perros anestesiados. Dicho efecto se acompañó de disminución de las respuestas a la oclusión de las carótidas, disminución de las respuestas presoras a la norepinefrina, disminución o inversión de las respuestas presoras a la epinefrina, y taquicardia. En esta misma especie, la droga produjo paralelamente una disminución de la presión de perfusión en el lecho femoral perfundido a velocidad constante y antagonizó las respuestas de este parámetro a la epinefrina y a la oclusión de las carótidas. Estos efectos no se observaron en experimentos con circulación cruzada cuando el compuesto se administró al perro receptor.

El antagonismo al efecto vasoconstrictor periférico de la norepinefrina administrada en forma continua por vía intravenosa se ilustra en la figura 10. Debe hacerse notar que una dosis del orden de 0.01 mg/kg administrada por vía intraarterial fue capaz de producir una marcada disminución de la presión de perfusión del lecho femoral en esta preparación, y que una dosis mayor disminuyó esta presión a niveles inferiores a los existentes antes de iniciar la infusión de norepinefrina.

Otros efectos autonómicos. Las posibles acciones de la zolertina sobre efectos mediados por estimulación de receptores adrenérgicos beta fueron estudiadas en perros con tórax abierto. Se emplearon preparaciones semejantes a las descritas por Moran y Perkins[18] y por Aviado y Dil,[19] en las que se determinó el efecto del compuesto tetrazólico sobre las respuestas cardíacas a la estimulación de los nervios simpáticos correspondientes y a la administración de isoproterenol. Una valoración adicional de acciones semejantes se hizo empleando la preparación de Finkleman,[20] en la cual se observó el efecto de la droga sobre la inhibición de la motilidad espontánea del intestino aislado de conejo provocada por la estimulación de sus nervios simpáticos.

Los efectos sobre la transmisión ganglionar se estudiaron en el ganglio cervical superior de gato *in situ,* según la técnica descrita por Alonso de Florida y col.[21] Se colocaron electrodos de estimulación en las fibras preganglionares del simpático cervical y electrodos de registro en las postganglionares. Los potenciales de acción producidos por la aplicación de choques eléctricos únicos de intensidad supramáxima, se registraron antes y durante la infusión intravenosa de zolertina.

La influencia de la zolertina sobre

la tasa de catecolaminas se determinó midiendo los niveles de norepinefrina en el corazón de ratas tratadas con la droga. Esta se administró por vía intraperitoneal a la dosis de 31 mg/kg y los animales se sacrificaron 8 ó 24 horas después. En otros experimentos la droga se administró a la dosis y por la vía mencionadas, una vez al día durante 4 días y las ratas se sacrificaron 8 horas después de la última dosis. La norepinefrina se determinó por espectrofotofluorometría y el resultado se expresó como por ciento de los valores obtenidos en ratas control incluidas en cada prueba.

La zolertina aumentó la frecuencia y la fuerza contráctil del corazón en perros anestesiados y con el tórax abierto. La administración de una dosis total acumulada de 6 mg/kg no modificó la respuesta cardíaca a la estimulación del simpático y disminuyó en forma mínima la respuesta al isoproterenol. El compuesto tetrazólico tampoco modificó la respuesta del intestino de conejo a la estimulación de su inervación simpática, cuando se añadió al baño a una concentración final de 1 mcg/ml, ni disminuyó la magnitud de los potenciales postganglionares evocados por la estimulación preganglionar del ganglio cervical superior del gato anestesiado. cuando se administró en infusión intravenosa a una dosis total de 10 mg/kg. La droga no influyó en forma significativa sobre los niveles de norepinefrina en el corazón.

Efectos renales. Los efectos de la zolertina sobre la función renal se estudiaron en experimentos llevados a cabo en ratas y perros. En las primeras se administraron diversas dosis del agente bloqueador a ratas que habían recibido una carga acuosa. Los animales se colocaron en jaulas metabólicas, se colectó la orina durante 5 horas, y se determinaron el volumen de orina y la cantidad de sodio excretados. En los perros se determinó el efecto de la zolertina, administrada en infusión intravenosa continua, sobre la presión arterial, la filtración glomerular, el flujo plasmático renal, y el manejo renal de sodio. Estos estudios se llevaron a cabo en animales anestesiados y los diversos parámetros hemodinámicos renales se determinaron por métodos usuales de depuración.

La administración oral de zolertina en dosis de 1.0 y 3.1 mg/kg disminuyó significativamente el volumen urinario y la excreción de sodio en ratas que recibieron una carga acuosa. Se observaron cambios semejantes, aunque no significativos, con la dosis de 0.31 mg/kg, mientras que la dosis de 0.1 mg/kg no mostró efectos sobre estos parámetros. En el perro anestesiado, la infusión intravenosa de zolertina a la velocidad de 25 mcg/kg/mín durante 60 minutos produjo ligeros decrementos en el flujo plasmático renal, en el sodio filtrado y el sodio excretado, y no modificó substancialmente la velocidad de filtración glomerular. Estos cambios coincidieron con cambios de presión arterial observados durante la administración del compuesto.

Efecto en el choque hemorrágico. La posible influencia de la zolertina sobre la sobrevida de animales sometidos a una hipotensión prolongada por

sangrado fue estudiada en experimentos realizados en perros siguiendo la técnica descrita por Gourzis y col.[22] Los animales fueron sangrados a través de una cánula colocada en una arteria femoral, y la presión arterial fue mantenida a un nivel de 35 mmHg durante 150 minutos y a un nivel de 60 mm Hg durante otro período similar. Al final del experimento la sangre extraída se reintegró al animal y la circulación en la arteria canulada se restituyó mediante la reconstrucción quirúrgica del vaso. La sobrevida de los animales se determinó durante las 48 horas siguientes. En unos experimentos la zolertina se administró al comenzar el sangrado, y en otros una hora después de iniciarse éste.

La zolertina aumentó significativamente la sobrevida de perros sujetos a hipotensión hemorrágica prolongada cuando se administró al comenzar el sangrado, pero no tuvo efecto administrada una hora después de iniciado éste. Además de influir favorablemente sobre la sobrevida, la zolertina modificó en forma importante el patrón de sangrado de los animales. Los perros usados como control presentaron un volumen máximo de sangrado al final de 2 horas de hipotensión, después de lo cual la sangre empezó a regresar al animal. En cambio, en los perros que recibieron zolertina al principio del experimento, en ningún momento se observó el regreso de sangre, y el sangrado máximo se presentó al final del período de hipotensión. La figura 11 muestra el curso de la pérdida de sangre en los perros control y en los que recibieron zolertina.

TOXICOLOGÍA

Toxicidad aguda. La toxicidad aguda de la zolertina se determinó en ratas, ratones, conejos y perros. La tabla 1 muestra las dosis letales medias en las diversas especies.

Toxicidad subaguda. Las pruebas correspondientes se llevaron a cabo en ratas y en perros Beagle. El período de observación abarcó 6 semanas, durante las cuales la droga se administró diariamente por vía oral. Las dosis de zolertina probadas fueron de 200, 400 y 800 mg/kg/día en las ratas, y de 1, 10 y 100 mg/kg/día en los perros. Las pruebas usuales de laboratorio y el examen histopatológico de diversos órganos no revelaron anormalidades atribuíbles a la droga.

En los perros que recibieron 100 mg/kg se observó una disminución significativa de los valores de eritrocitos y de hemoglobina en sangre al final del tratamiento. Estudios posteriores llevados

TABLA 1

TOXICIDAD AGUDA ORAL DE LA ZOLERTINA EN DIVERSAS ESPECIES ANIMALES

Especie	*Sexo*	DL_{50} *(límites de confianza al 95%, mg/kg)*
Rata	♂	1,282 (1,212-1,357)
Rata	♀	1,269 (1,202-1,339)
Ratón	♂	816 (735- 884)
Ratón	♀	829 (772- 890)
Conejo	♂	2,142 (—)
Conejo	♀	2,075 (1,894-2,272)
Perro*	♂ y ♀	1,000 (681-1,470)

* Administración por vía intraduodenal.

a cabo para confirmar y caracterizar este fenómeno, permitieron establecer que el efecto se presentó solo con dosis altas del compuesto (100 y 316 mg/kg/día) y que éste no fue debido a depresión de la eritropoyesis o a hemólisis anormal. La explicación más probable de esta alteración es la producción por la zolertina de un aumento del volumen plasmático y del secuestro de eritrocitos por los reservorios de estas células, efectos que pueden considerarse como manifestaciones de las acciones farmacológicas de la droga.

DISPOSICIÓN BIOLÓGICA

Los estudios sobre la disposición biológica de la zolertina se llevaron a cabo en ratas y perros empleando el compuesto marcado en el carbono del anillo tetrazólico. Dichos estudios revelaron que la absorción intestinal de la droga se efectúa en forma casi completa, que su distribución en los tejidos se hace siguiendo el patrón de los compuestos anfotéricos, y que su excreción, que se hace principalmente por la orina, es rápida, ya que aproximadamente la mitad de la dosis administrada se elimina dentro de las primeras 4 horas. La eliminación rápida del compuesto da lugar a que su vida media en los tejidos sea de 1 a 2 horas. En el perro se alcanzan concentraciones sanguíneas más altas y más duraderas que en la rata. Por otra parte, se determinó que la zolertina sufre una biotransformación extensa en cuando menos 2 metabolitos, que se encuentran tanto en los tejidos como en la orina.

DISCUSIÓN

El antagonismo mostrado por la zolertina a las respuestas de diversos sistemas a la epinefrina y a la norepinefrina, mas no al isoproterenol, permite clasificar a esta sustancia como bloqueador adrenérgico alfa. Sin embargo, el compuesto presentó ciertas características que lo hacen diferente a otros antiadrenérgicos. Por una parte, resultó ser de una potencia intermedia para antagonizar las respuestas de la tira de aorta a la epinefrina, siendo en este sentido ligeramente menos activo que la fentolamina. Por otra parte, fue claramente más potente que todos los antiadrenérgicos probados, con excepción de la dihidroergotamina, para antagonizar el mismo tipo de respuesta en la membrana incitante. Esta diferencia parece indicar una actividad mayor *in vivo* que *in vitro*, característica que comparte con la dihidroergotamina y que puede estar ligada a una mayor facilidad de penetración de la droga a los sitios de transmisión adrenérgica en la preparación *in vivo*.

La facilidad de penetración de la zolertina a los sitios de transmisión explicaría otra de las características que parecen distinguirla de otros antiadrenérgicos y que se refiere a su mayor capacidad relativa para antagonizar las respuestas a la estimulación simpática. Este bloqueo podría atribuirse exclusivamente al efecto antiadrenérgico de la droga, puesto que ésta carece de las acciones características de las sustancias puramente simpatolíticas del tipo de la guanetidina y el bretilio.

Por otra parte, aunque la zolertina no disminuye los niveles de norepinefrina en el corazón, no puede excluirse la posibilidad de que influya en el manejo de las catecolaminas, como se ha señalado para diversas sustancias de este tipo.[23]

El bloqueo adrenérgico producido por la zolertina tuvo una duración mayor que el observado con drogas como la azapetina. Este hecho tiene importancia si se considera que el compuesto tetrazólico puede clasificarse como un antagonista adrenérgico competitivo, puesto que *a)* su efecto máximo fue casi inmediato, *b)* retuvo su actividad durante la infusión continua de norepinefrina y *c)* se observó una relación aproximadamente lineal entre la dosis de epinefrina necesaria para producir una respuesta determinada, y la dosis de antagonista administrada previamente. Así pues, la zolertina comparte el mecanismo de acción de los antiadrenérgicos competitivos y la duración de efectos de los no competitivos.

Los efectos agudos sobre la presión arterial producidos por la zolertina en perros anestesiados no fueron distintos a los de otros antagonistas adrenérgicos. La hipotensión se debió aparentemente a una disminución en la resistencia arterial periférica, sin que mediara en esta respuesta acciones sobre el gasto cardíaco o sobre el sistema nervioso central. También como en el caso de otros bloqueadores alfa adrenérgicos, la baja de presión arterial se acompañó de taquicardia, posiblemente de naturaleza refleja. Los efectos hemodinámicos renales de la zolertina probablemente están ligados a cambios en la presión arterial sistémica y parecen no ser distintos de los observados con otras drogas que producen hipotensión aguda.[24]

El efecto antihipertensivo de la zolertina puede considerarse como debido a la acción antiadrenérgica del compuesto, aunque no puede descartarse la posibilidad de que esté relacionado con otras acciones distintas a ésta, como la ya mencionada de influencias sobre el manejo de catecolaminas. Los perros hipertensos por mecamilamina mostraron una mayor susceptibilidad que los renales a la acción hipotensora de la zolertina, hecho que no es sorprendente si se considera que en la hipertensión producida por el bloqueador ganglionar probablemente existe un componente neurogénico de mayor importancia que el que se ha postulado en el caso de la hipertensión renal.[14, 25] Debe hacerse notar que el efecto antihipertensivo de la zolertina en los animales hipertensos por mecamilamina pudo observarse con dosis orales del orden de 0.01 mg/kg en los experimentos agudos, y con dosis diarias de 3 mg, que corresponden aproximadamente a 0.25 mg/kg, en los experimentos crónicos. En estos últimos debe tenerse en cuenta, además, que el efecto registrado correspondió al efecto residual de la droga, ya que ésta se administró una vez al día y las lecturas de presión arterial se hicieron 24 horas después de la última dosis, es decir, cuando ya había pasado el efecto máximo.

El efecto sinergístico de la zolertina con la hidroclorotiazida y con reserpina

es semejante al que resulta de la asociación de diversos agentes antihipertensivos, y que se aprovecha en el uso clínico de estas sustancias. Sin embargo, la asociación de la zolertina con la hidroclorotiazida parecería presentar especial interés en vista de que el sinergismo se observó con dosis de 0.15 mg/kg de la tiazida, dosis mucho menores que las empleadas clínicamente (0.5 a 3 mg/kg). Es posible que la administración conjunta de zolertina y otros agentes antihipertensivos permita reducir la dosis de estos últimos y, por lo tanto, el riesgo de la producción de efectos indeseables, que actualmente constituye uno de los principales factores limitantes en el tratamiento de la hipertensión arterial.

El hecho de que la zolertina disminuya agudamente la presión arterial de ratas con hipertensión renal, pero que, a diferencia de lo que ocurre en perros hipertensos, carezca de efecto antihipertensivo sostenido, pudiera estar relacionado con la menor duración de los efectos de la droga en esta especie, o bien con una importancia relativamente menor del componente neurogénico en este tipo de hipertensión. A este respecto debe señalarse que existen diferencias en la susceptibilidad de animales con diversos tipos de hipertensión experimental a la acción antihipertensiva de diversos agentes[26] y que se ha sugerido, en vista de estas diferencias, que la valoración de la efectividad de estas drogas deba hacerse en más de un modelo de hipertensión.[27]

REFERENCIAS

1. Bovet, D. y Bovet-Nitti, F.: *Médicaments du systeme nerveux vegetatif.* S. Karger, Basilea, 1948.
2. O'Leary, J. F.: *Cardiovascular actions of 1,4 bis (1,4 benzodioxan 2-yl-methyl) piperazine (McN-181, Dibozane), a new adrenergic blocking agent.* Fed. Proc. *12:* 355, 1953.
3. Moffitt, R. L. y Lim, R. K. S.: *New hypotensives with central and peripheral actions.* Fed. Proc. *15:* 461, 1956.
4. Quesnel, G., Chalaust, R., Schmitt, H., Kroneberg, G. y Schmitt, H.: *Un nouveau dérivé vasodilatateur de la pipérazine: La 3-4 diméthoxy benzyl pipérazine.* Arch. Int. Pharmacodyn. *128:* 17, 1960.
5. Roth, L. W.: *Blocking effects of a series of substituted piperazines.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *110:* 157, 1954.
6. Morphis, B. B., Roth, L. W. y Richards, R. K.: *Pharmacologic studies of a new antihypertensive compound, N-(o-methoxyphenyl) - N'(3-methoxypropyl)-piperazine phosphate (HT-1479).* Proc. Soc. Exper. Biol. Med. *101:* 174, 1959.
7. Boissier, J. R., Ratouis, R. y Dumont, C.: *Synthesis and pharmacological study of new piperazine derivatives. I. Benzylpiyerazines.* J. Med. Chem. *6:* 541, 1963.
8. Barrett, W. E., Larkin, R. y Beflord, L.: *Hypotensive activity of SU-14542 in normotensive and renal hypertensive dogs.* Fed. Proc. *25:* 258, 1966.
9. Grewal, R. S., Kaul, C. L. y David, J.: *Pharmacology of Go-1002.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *160:* 268, 1968.
10. Page, I. H., Wolford, R. W. y Corcoran, A. C.: *Pharmacological and clinical observations on 1-(2-metoxyphenyl piperazine).* Arch. Int. Pharmacodyn. *119:* 214, 1959.
11. Rodríguez, R., Hong, E., Vidrio, H. y Pardo E. G.: *Pharmacology of a group of phenylpiperazine tetrazole derivatives with adrenergic blocking actions.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *148:* 54, 1967.
12. Hayao, S., Havera, H. J., Strycker, W. G., Leipzig, T. J. y Rodríguez, R.: *New antihypertensive aminoalkyletrazoles.* J. Med. Chem. *10:* 400, 1967.
13. Phillips, B. M. y Hammes, T. L.: *The biological disposition of zolertine.* Fed. Proc. *26:* 684, 1967.
14. Pardo, E. G. y Vidrio, H.: *Sustained hypertension in dogs following chronic administration of ganglionic blocking agents.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *144:* 124, 1964.
15. Knayer, O. y Méndez, R.: *Studies on*

veratrum alkaloids. I. The action of veratrine upon the isolated mammalian heart. J. Pharmacol. Exper. Therap. *74:* 350, 1942.

16. Vargas, R., Carrillo, R. y Pardo, E. G.: *Influencia de diversos medicamentos antihipertensivos sobre los reflejos vasculares de postura en el perro.* GAC. MÉD. MÉX. *95:* 621, 1965.
17. Furchgott, R. F. y Bhadrakom, S.: *Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *108:* 129, 1953.
18. Moran, N. C. y Perkins, M. E.: *Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. J. Pharmacol.* Exper. Therap. *124:* 223, 1958.
19. Aviado, D. M. y Dil, A. H.: *The effects of a new sympathetic blocking drug (Bretylium) on cardiovascular control.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *129:* 328, 1960.
20. Finkleman, B.: *On the nature of inhibition in the intestine.* J. Physiol. (Lond). *70:* 145, 1930.
21. Alonso de Florida, F., Cato, J., Ramírez, L. y Pardo, E. G.: *Effects of several blocking agents on the sympathetic and parasympathetic postganglionic action potentials.* J. Pharmacol. Exper. Therap. *129:* 433, 1960.
22. Gourzis, J. T., Roque, N. y Nickerson, M.: *Chemical structure and antishock activity among compounds related to phenoxybenzamine (Dibenzyline).* J. Pharmacol. Exper. Therap. *141:* 314, 1963.
23. Axelrod, J., Hertting, G. y Potter, L.: *Effect of drugs on the uptake and release of 3 H-norepinephrine in the rat heart.* Nature. *194:* 297, 1962.
24. López, J., Vargas, R., LeLorier, J. y Pardo, E. G.: *Efectos agudos de drogas antihipertensivas sobre la función renal.* GAC. MÉD. MÉX. *97:* 184, 1967.
25. Pardo, E. G. y Vidrio, H.: *Further study of the sustained hypertension produced by chronic administration of mecamylamine.* Arch. Int. Pharmacodyn. *166:* 136, 1967.
26. Tobian, L.: *Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension?* Ann. Rev. Pharmacol. *7:* 399, 1967.
27. Stanton, H. C. y White, J. B., Jr.: *Hypotensive actions of drugs on unanesthetized normotensive and "metacorticoid" hypertensive rats determined by a direct recording technique.* Arch. Int. Pharmacodyn. *154:* 351, 1965.

COMENTARIO OFICIAL

DR. ROBERTO VARGAS-ECHEVERRÍA[1]

LOS PONENTES han presentado datos sobre un nuevo compuesto antiadrenérgico con posibles usos en la terapéutica humana. Los datos experimentales señalan diferencias entre la zolertina y otros antiadrenérgicos comunes, que teóricamente implican ventajas para el compuesto tetrazólico. Sin embargo, sólo las pruebas clínicas permitirán decidir hasta qué grado dichas diferencias influyen favorablemente sobre la utilidad real de esta sustancia. Considero conveniente hacer algunas consideraciones a este respecto.

1. Es posible que la zolertina sea de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial. Aunque hasta ahora los antagonistas alfa adrenérgicos han mostrado serias limitaciones como antihipertensivos, es probable que dichas limitaciones no sean aplicables a la zolertina, en vista de sus diferencias farmacológicas con los compuestos de referencia. Al considerar este posible uso de la zolertina, cabe señalar que algunos

[1] Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.