

ESTUDIO DE LA FARMACOLOGIA DEL MALEATO DE QUIPAZINA¹

I

FARMACOLOGIA GENERAL DEL MALEATO DE QUIPAZINA

DRES. ENRIQUE HONG,³ BARRIE M. PHILLIPS⁴ Y EFRAÍN G. PARDO^{2, 3}

La quipazina, el maleato de 2-(1-piperazinil) quinolina, produjo estimulación intensa del músculo liso uterino. En experimentos *in vitro*, su efecto ocitótico fue mayor que el de la metilergonovina; en cambio, al evaluarlo en animales íntegros, éste efecto fue menor que el de la ergonovina. La acción estimulante uterina se antagonizó por la metisergida, indicando que la acción ocitótica probablemente se ejerce a través de la estimulación de los receptores sensibles a la serotonina. La quipazina también produjo estimulación de otros músculos lisos, tales como la aorta de conejo, la tráquea y el íleo de cobayo, la membrana nictitante del gato, y produjo un aumento moderado de la presión arterial del gato y del perro. Adicionalmente se observó que éste compuesto potenciaba las acciones de la epinefrina en diversos músculos lisos. La inyección de dosis altas de quipazina produjo una estimulación del sistema nervioso central del gato, caracterizada por furia, catatonía y esterotipia.

Los estudios de la disposición biológica de la quipazina indicaron que el compuesto administrado por vía oral se absorbe lenta pero completamente y posiblemente se metaboliza en forma casi total en el organismo. La distribución del compuesto es similar a la de las bases orgánicas, aunque difiere de este patrón general por las concentraciones altas que alcanza en el cerebro.

La toxicidad aguda de la quipazina en cuatro especies de animales indicó que el conejo era más sensible que el perro, y ambas especies más sensibles que la rata y el ratón. La administración subcrónica diaria de quipazina a perros Beagle por un período de 90 días no produjo ningún efecto indeseable en los parámetros estudiados. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 741, 1969).

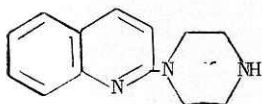
¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 12 de julio de 1967.

² Académico numerario.

³ Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.

⁴ Therapeutics Research Laboratory, Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Ind.

DURANTE el cernimiento de actividad farmacológica de una serie de compuestos derivados de la piperazina, sintetizados con el propósito de encontrar drogas nuevas con actividad analgésica y/o antiinflamatoria, se observó que una de ellas, el MA1291, aunque no tenía tales efectos, producía en cambio una estimulación intensa del músculo liso uterino y una estimulación peculiar del sistema nervioso central en el gato. Tales actividades farmacológicas determinaron que dicho compuesto se sometiera a estudios farmacológicos y toxicológicos extensos. A continuación se resumen los estudios realizados con el MA1291, que es el maleato de 2-(1-piperazinil) quinclina al que se le ha dado el nombre genérico de quipazina.



En una comunicación reciente se ha informado de algunos aspectos de sus acciones farmacológicas.¹

Estimulación de músculo liso uterino

En el útero aislado de ratas primíparas previamente con dietilestilbestrol, la quipazina produjo una estimulación intensa. La adición de concentraciones bajas a la cámara de tejido aislado produjo un aumento de la intensidad y frecuencia de la actividad espontánea, o desencadenó la actividad uterina cuando ésta no existía en el periodo

control. Las concentraciones altas de quipazina produjeron una contracción sostenida, que revirtió en contracciones de gran intensidad y frecuencia (Fig. 1). En esta preparación, la quipazina resultó ser más potente que la metilergonovina, y menos activa que la ocitocina.

La acción estimulante de la quipazina en el útero aislado de rata se antagonizó completamente por el contacto previo con metisergida (un antagonista específico de la serotonina), sólo en el 60% de los experimentos con la difenhidramina (un antagonista de la histamina que posee una acción antiserotonínica moderada), y no se modificó por el contacto con atropina (una droga anticolinérgica), ni con zolertina (una droga antiadrenérgica). Esto hace su-

poner que la quipazina produce la estimulación del músculo liso uterino a través de los receptores sensibles a la serotonina.

El efecto estimulante de la quipazina sobre el músculo uterino también se estudió en animales íntegros. Para este fin se usaron ratas embarazadas anestesiadas, a las que se introdujo un catéter en la cavidad amniótica. Las variaciones de presión en dicha cavidad se registraron por medio de un captador de presión. La quipazina produjo un incremento de la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas

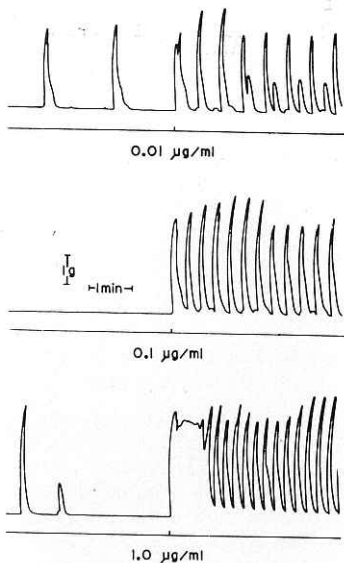


FIG. 1. Respuestas a concentraciones sucesivamente crecientes de quipazina en un segmento de útero de rata virgen, primada con dietilestilbestrol. Las marcas en el trazo inferior de cada registro indican la adición del compuesto al baño a la concentración final indicada. En este experimento, el baño contenía solución de Ringer-Tyrode y se mantuvo a 38°C.

espontáneas. El efecto fue proporcional a la dosis administrada, como se ilustra en la Fig. 2. En esta preparación la quipazina resultó ser aproximadamente 10 veces menos potente que la ergonovina.

Potencia relativa de la quipazina en diversas preparaciones aisladas

El efecto de la quipazina se estudió en diversas preparaciones aisladas. Las

estructuras más sensibles a la acción estimulante de esta droga fueron el útero de rata y el ileo de cobayo. La tira de aorta de conejo fue menos sensible que las preparaciones anteriores, y la tráquea de cobayo resultó ser aún menos sensible. La quipazina no produjo ningún efecto sobre la vesícula seminal de rata, y no aumentó la frecuencia de contracción de la aurícula de rata, ni la intensidad de las contracciones del

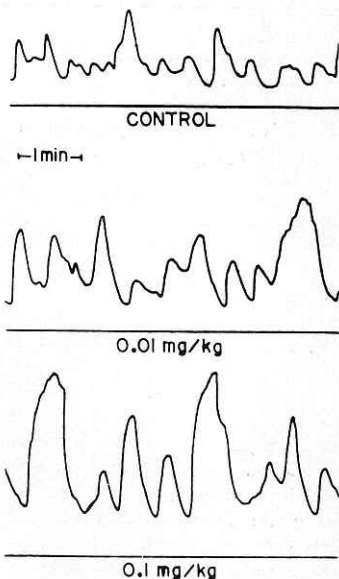


FIG. 2. Acción de la quipazina sobre la presión intraamniótica de una rata embarazada próxima a término. Se muestran registros antes de la administración de la droga y después de la inyección intravenosa de 0.01 y 0.1 mg/kg del compuesto.

TABLA 1

POTENCIA RELATIVA DEL MALEATO DE QUIPAZINA EN DIVERSAS
PREPARACIONES DE TEJIDOS AISLADOS

Estructura	Efecto	Concentración mcg/ml				
		0.01	0.1	1.0	10.0	100.0
Utero (rata)	Contracción	+	++	+++	+++	
Aorta (conejo)	Contracción	—	+	++	+++	
Ileo (cobayo)	Contracción	+	+	+++	+++	
Tráquea (cobayo)	Contracción			+	+	+
Vesícula seminal (rata)	Contracción		—	—	—	—
Aurícula (rata)	Δ Frecuencia		—	—	—	—
Músculo papilar (gato)	Δ Amplitud		—	—	—	—

músculo papilar de gato estimulado eléctricamente.

*Potencia relativa de la quipazina en
diversas preparaciones in vivo*

La estructura más sensible al efecto estimulante de la quipazina fue el útero embarazado de rata, en el que dosis del orden de 0.1 mg/kg produjeron un incremento de las contracciones uterinas, evaluado a través de la presión amniótica. Tanto el efecto vasopresor en el gato y en el perro, como la contracción de la membrana nictitante del gato inducidos por la quipazina fueron de poca magnitud, pero de duración prolongada. Esta substancia también produjo contracción de la vejiga del perro; este efecto fue marcado a dosis altas, del orden de 10.0 mg/kg. La inyección endovenosa de 10.0 mg/kg de quipazina a gatos no anestesiados indujo cambios importantes de la conducta que se manifestaron por una actitud inicial de furia, con actitudes posteriores de estereotipia y catatonía.

*Potenciación de las acciones
de la epinefrina*

La quipazina a concentraciones o dosis que por sí mismas no producían efecto, potenció las respuestas a epinefrina en la tira de aorta de conejo, la vesícula seminal de rata, la membrana nictitante de gato, y el lecho femoral de perro perfundido con flujo constante. Dada la similitud de las acciones biológicas entre la quipazina y la serotonina, es conveniente señalar que esta última también potencia los efectos de la epinefrina.²

Disposición biológica

La disposición biológica de la quipazina se estudió en ratas por la vía de administración oral, y en perros por las vías de administración oral e intravenosa. La extracción del compuesto de los tejidos se hizo con cloruro de metileno y las determinaciones fueron hechas con un método espectrofluorométrico.

La absorción del compuesto del trac-

TABLA 2

POTENCIA RELATIVA DEL MALEATO DE QUIPAZINA EN DIVERSAS PREPARACIONES *IN VIVO*

Estructura	Efecto	Dosis mg/kg I. V.			
		0.01	0.1	1.0	10.0
Utero (rata)	Contracción	+	++	+++	
Membrana nictitante (gato)	Contracción	—	+	+	++
Vejiga urinaria (perro)	Contracción	—	+	+	+++
Presión arterial (gato y perro)	Aumento	—	+	++	++
Frecuencia cardíaca (gato y perro)	Aumento	—	—	—	—
Conducta (gato)	Estimulación	—	—	—	+++

to gastrointestinal fue lenta y las concentraciones sanguíneas más altas se alcanzaron una hora después de la administración oral en la rata y en el perro. En general, la distribución de quipazina en los tejidos fue similar a la de las bases orgánicas, acompañándose de concentraciones séricas bajas. Sin embargo, las concentraciones cerebrales del compuesto fueron altas, lo cual no es común en las bases orgánicas. La vida media del compuesto fue de 6 horas en la mayoría de los tejidos, a excepción del adiposo, en el que ésta se prolongó hasta 30 horas, lo cual hace pensar que dicho tejido sirve de sitio de almacenamiento. Las cantidades de

la sustancia que se recuperaron en la orina sin sufrir cambios fueron muy bajas, hecho que indica que este compuesto se metaboliza casi en su totalidad, o que se excreta a través de la bilis. La vida media de la quipazina en el perro después de la administración oral, fue similar a la vida media después de la administración endovenosa. Esto señala la posibilidad de obtener efectos prolongados con la administración endovenosa de la sustancia.

Toxicidad

La tabla 3 muestra la toxicidad aguda de la quipazina administrada por

TABLA 3

TOXICIDAD AGUDA DEL MALEATO DE QUIPAZINA

Especie	Sexo	DL	Límites de confianza 95%	
		50		
Rata	M	233	mg/kg	(210.6–236.1)
Rata	F	200	mg/kg	(179.3–223.5)
Ratón	M	223	mg/kg	(209.5–238.5)
Ratón	F	188.5	mg/kg	(182.8–194.5)
Perro	M & F	45.6	mg/kg	(39.8–52.2)
Conejo	M & F	18.6	mg/kg	(17.4–19.8)

vía oral en 4 especies de animales. La dosis letal media para la rata y el ratón fue de 200 mg/kg, en el perro de 45 mg/kg y en el conejo de 18 mg/kg. Esto indica una diferencia de toxicidad del compuesto en las diversas especies de animales empleados. En el caso de la rata y el ratón, pareció existir una diferencia de toxicidad dependiente del sexo.

En un estudio de toxicidad subaguda de la quipazina en perros Beagle, a los que se les administró la droga por vía oral a las dosis de 1.0, 4.5 y 20.0 mg/kg/día, durante un periodo de 90 días, el compuesto no produjo efectos indeseables en cuanto a mortalidad, peso corporal, consumo de alimento, reacciones anormales de conducta, estudios hematológicos, química sanguínea, análisis de orina y estudios histopatológicos.

En síntesis, las acciones farmacológicas más sobresalientes de la quipazina son: a) su capacidad de estimular diversos músculos lisos, con cierta selectividad para la fibra uterina, b) la estimulación peculiar del sistema nervioso

central en el gato y c) la similitud de sus acciones biológicas con la serotonina, un posible mediador químico.³

Los estudios de la disposición biológica de la quipazina mostraron que esta sustancia se comporta en forma similar a las bases orgánicas, excepto por las altas concentraciones cerebrales encontradas con este compuesto.

Los resultados del estudio toxicológico indican que no hay objeción alguna para que la quipazina sea sometida a un estudio clínico preliminar, siempre y cuando se haga con todas las medidas de precaución necesarias, en relación a sus acciones farmacológicas.

REFERENCIAS

1. Hong, E. y Pardo, E. G.: *On the pharmacology of 2-(1-Piperazinyl) quinoline*. J. Pharmacol. Exper. Therap. 153: 259, 1966.
2. De la Lande, I. R. y Rand, M. J.: *A simple isolated nerve-blood vessel preparation*. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 43: 693, 1965.
3. Breese, G. R. y Carpenter, D. O.: *Evidence for serotonin (5HT) as a neurotransmitter in Aplysia*. Fed. Proc. 26: 652, 1967.