

# Evaluación de la todralazina como droga antihipertensiva

Dres. JOSE MENDELZON, SALVADOR SARFATTI, NORBERTO PALLAVICINI, ROBERTO VEDOYA  
y MIGUEL A. SERAFINI (Bioquímico)

## RESUMEN

*Estudio doble ciego, cruzado, con permutación y análisis estadístico, para evaluar la acción antihipertensiva de la Todralazina, una asociación de la hidrazinoftalazina con cloroformiato de etilo. Las dosis se incrementaron*

*semanalmente, siendo los descensos tensionales los siguientes: con 40 mg/d, 8/4 mmHg acostado y 9/3 mmHg de pie; con 80 mg/d, 14/6 y 14/8 mmHg; con 120 mg/d, 18/9 y 18/10 mmHg; y con 160 mg/d, 19/11 mmHg acostado y 18/10 mmHg de pie. Todos con  $P < 0.05$ , excepto el descenso diastólico con 40 mg/d.*

*De todos los parámetros hemáticos y urinarios estudiados, sólo se observó un aumento moderado de la diuresis y natriuresis con  $P < 0.05$ . Un solo paciente debió interrumpir la medicación por cefalea.*

---

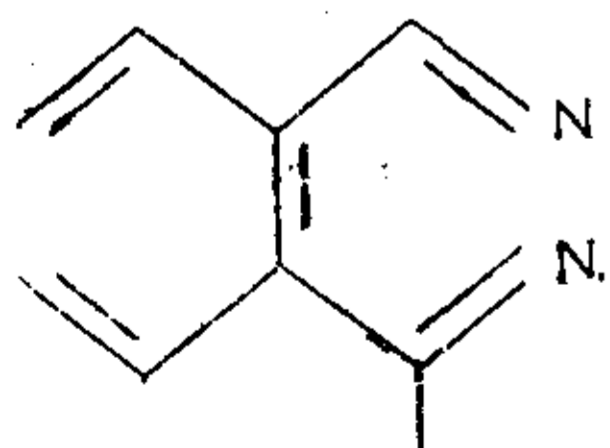
Centro de Estudios Cardiovasculares "Dr. Eduardo Braun Menéndez". División Cardiología, Hospital G. Rawson, Buenos Aires, República Argentina.

*Concluimos que la Todralazina tiene un efecto antihipertensivo similar al de la hidralazina, con efectos colaterales de menor intensidad.*

La acción antihipertensiva de l-hidrazino-ftalazina es conocida desde la década de 1950 (1, 2, 3, 4), habiendo sido una de las primeras drogas eficaces aparecidas para combatir la hipertensión arterial (5, 6, 7, 8, 9). A pesar de ello, su uso no se generalizó tan ampliamente como los otros antihipertensivos que aparecieron posteriormente, en parte porque su dosificación debía ser cuidadosa y lentamente progresiva para evitar los efectos colaterales que, de otro modo, podrían ser muy frecuentes y molestos y, además, fundamentalmente porque incrementa la frecuencia cardíaca y el volumen minuto, con aumento del trabajo cardíaco, lo cual lleva a un empeoramiento de una insuficiencia coronaria pre existente o la aparición de la misma en los pacientes en quienes, hasta ese momento, era latente y asintomática (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

Ultimamente ha renacido el interés por esta droga, en parte porque su asociación con otras drogas complementan adecuadamente sus efectos y, en parte porque nuevos derivados hidrazínicos parecen poseer menos efectos nocivos sobre el gasto cardíaco. Una de ellas es la todralazina\* resultante de la asociación de cloroformiato de etilo con hidrozinoftalazina a objeto de limitar el efecto del grupo aminado libre de la hidralazina (17) que sería responsable de la mayor parte de los efectos colaterales de la hidrazinoftalazina.

Fue sintetizado por los Laboratorios Polfa de Polonia (18, 19), siendo un polvo cristalino, soluble en agua, estable al



calor, luz y humedad, cuya fórmula química es clorhidrato de n-etoxicarbonil-n-l-hidrazinoftalazina:

\* Binazin (Laboratorios Biosedra S.A.C.I. e l.).

Esta experiencia tuvo por efecto evaluar tanto la acción antihipertensiva de la droga, como la evidencia de efectos colaterales y repercusión sobre diversos parámetros hemáticos y urinarios.

#### MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó en forma de experiencia cruzada, doble ciego. Recibimos 26 cajas nominadas de la A a la Z. Cada caja contenía 12 frascos numerados del 1 al 12, de los cuales, del 1 al 6 y, del 7 al 12, contenían droga o placebo (en comprimidos similares) según una clave elaborada por el Laboratorio y desconocida por los investigadores.

Cada comprimido, en el caso que fuera droga, contenía 20 mg de la misma.

El primer paciente fue medicado con la caja A, el segundo con la B, y así sucesivamente, hasta completar los 26 casos. Los pacientes fueron seleccionados siempre que, una vez transcurridas por lo menos tres semanas de haber suspendido toda medicación antihipertensiva que estuvieran recibiendo, mostraran en varios controles semanales sucesivos cifras tensionales elevadas estabilizadas, cuyo promedio se consideró como cifra control de ese paciente.

La tensión arterial, se controló en posición acostada y de pie, luego de un período de reposo adecuado.

Establecida la cifra tensional control, se utilizó el siguiente plan de dosificación: Frascos 1 a 6: 1ª semana, 1 comprimido cada 12 horas; 2ª semana, dos comprimidos cada 12 horas; 3ª semana, dos comprimidos cada ocho horas; 4ª semana, dos comprimidos cada seis horas. En este momento se interrumpía la medicación durante una semana, para comenzar entonces con los frascos 7 al 12, con el mismo esquema de dosificación.

Los siguientes estudios complementarios fueron efectuados en el período control, al final de la primera etapa con los frascos 1 al 6, y al final de la segunda etapa con los frascos 7 al 12: frecuencia de pulso, peso corporal, diuresis, natriuresis, kaluresis, densidad y pH urinarios, natremia, kalemia, creatinemia, glucemia, transaminasas glutámico-oxalacética y pirúvica y hematocrito.

Ninguno de los pacientes incluidos presentaba signos de insuficiencia car-

## ACOSTADO

		T O D R A L A Z I N A		
	Efecto	mmHg	P	
CONTROL 187/109	179/105	$\frac{-8}{-6}$	$\frac{< 0.02}{> 0.05}$	
1a. SEMANA (40 mg/d)	173/103	$\frac{-14}{-6}$	$\frac{< 0.005}{< 0.05}$	
2a. SEMANA (80 mg/d)	169/100	$\frac{-18}{-9}$	$\frac{< 0.005}{< 0.01}$	
4a. SEMANA (160 mg/d)	168/98	$\frac{-19}{-11}$	$\frac{< 0.001}{< 0.001}$	

P L A C E B O			
Efecto	mmHg	P	
179/105	$\frac{-8}{-4}$	$\frac{> 0.05}{> 0.1}$	
183/107	$\frac{-4}{-2}$	$\frac{> 0.2}{> 0.5}$	
184/107	$\frac{-3}{-2}$	$\frac{> 0.5}{> 0.3}$	
187/109	0	---	

TABLA I

ACCION ANTIHIPERTENSIVA DE LA TODRALAZINA  
PROMEDIO DE 18 CASOS

## D E P I E

		T O D R A L A Z I N A		
	Efecto	mmHg	P	
CONTROL 180/112	171/109	$\frac{-9}{-3}$	$\frac{< 0.02}{> 0.3}$	
1a. SEMANA (40 mg/d)	166/104	$\frac{-14}{-8}$	$\frac{< 0.005}{< 0.02}$	
2a. SEMANA (80 mg/d)	162/102	$\frac{-18}{-10}$	$\frac{< 0.001}{< 0.005}$	
4a. SEMANA (160 mg/d)	161/100	$\frac{-19}{-12}$	$\frac{< 0.001}{< 0.001}$	

P L A C E B O			
Efecto	mmHg	P	
171/108	$\frac{-9}{-4}$	$\frac{< 0.025}{> 0.1}$	
177/110	$\frac{-3}{-2}$	$\frac{> 0.5}{> 0.6}$	
175/109	$\frac{-5}{-3}$	$\frac{> 0.2}{> 0.2}$	
176/110	$\frac{-4}{-2}$	$\frac{> 0.5}{> 0.2}$	

TABLA II

TODRALAZINA

ACCION SOBRE PLASMA, ORINA, FRECUENCIA CARDIACA Y PESO CORPORAL  
PROMEDIO 18 CASOS

CONTROL	DROGA		PLACEBO	
	Efecto	Difer.	P	
DIURESIS (cc/24 hs.)	1.244	+ 284	< 0.01	1.352
NATRIURESIS (mEq/24 hs.)	153	+ 23	< 0.05	141
KALURESIS (mEq/24 hs.)	57	+ 9	> 0.1	49
DENSIDAD	1.020	- 0.001	> 0.9	1.017
pH	6,4	- 0,4	> 0.05	6,1
NATREMIA (mEq/L)	142	0	---	143
KALEMIA (mEq/L)	4,6	0	---	4,7
CREATININEMIA (mg%)	1	- 0,03	> 0.7	0,90
GLUCEMIA (gm%)	0,86	- 0,06	> 0.9	0,77
T G O A (U.I.)	8	+ 1	> 0.2	8
T G P (U.I.)	7	0	---	9
HEMATOCRITO	46	0	---	47
FRECUENCIA CARDIACA	77	+ 9	< 0.001	79
PESO CORPORAL	74,8	+ 0,2	> 0.3	74,9
				Difer.
				P
				> 0.4
				> 0.4
				> 0.1
				> 0.7
				> 0.3
				> 0.6
				> 0.4
				> 0.6
				> 0.7
				---
				> 0.4
				> 0.5
				> 0.3
				> 0.4



díaca, coronaria o renal, o cualquier otra afección extracardíaca importante. No se modificaron los regímenes de vida, laboral y alimentario de los pacientes, manteniéndose como medicación complementaria únicamente los sedantes, en el caso que ya los vinieran recibiendo.

De los 26 pacientes con que se hizo la experiencia, uno interrumpió la primera semana por cefalea intensa, resultando contener droga activa el comprimido administrado; otro por aparición de fibrilación auricular, también durante la primera semana, pero resultó ser placebo la droga administrada; dos fueron eliminados por no cumplir adecuadamente el esquema terapéutico planeado y finalmente, otros dos dejaron de concurrir a la consulta.

Esto deja 18 pacientes sobre los cuales se analizan los resultados obtenidos.

Todos ellos fueron analizados estadísticamente, utilizando la fórmula de T para pequeñas muestras.

## RESULTADOS

### Acción sobre tensión arterial:

En la Tabla N° 1 se muestran los resultados generales obtenidos y el análisis estadístico correspondiente. La presión arterial control promedio fue de 187/109 mmHg acostado, y 180/112 mmHg de pie que, con 40 mg diarios de todralazina descendieron a 179/105 y 171/109 mmHg respectivamente; con 80 mg diarios a 173/103 y 166/104 mmHg; con 120 mg por día a 169/100 y 162/102 mmHg y con 160 mg diarios a 168/98 y 161/100 mmHg.

Con la excepción del efecto sobre la presión diastólica en la primera semana con 40 mg diarios, todos los demás descensos fueron significativos estadísticamente, especialmente en la cuarta semana con 160 mg por día, donde esta significación fue de alto nivel ( $P < 0.001$ ).

Con placebo hubo algún efecto antihipertensivo sólo en la primera semana con dos comprimidos diarios (179/105 mmHg acostado y 171/108 mmHg de pie), aunque únicamente el descenso sistólico de pie fue significativo estadísticamente. En las siguientes tres semanas, los descensos fueron más moderados y sin ninguna significación ( $P$  siempre  $> 0.05$ ).

### Acción sobre otros parámetros:

Citaremos primero aquellos en los cuales hubo efecto y luego los restantes (Tabla 2). Con todralazina, la diuresis aumentó de un valor control promedio de 1.244 cc/24 hs a 1.528 cc/24 hs ( $P < 0.01$ ) al final de la cuarta semana, conjuntamente con la natriuresis que, de 153 mEq/24 hs se elevó a 176 mEq/24 hs ( $P < 0.05$ ), y la frecuencia cardíaca que de 77 latidos por minuto subió a 86 por minuto ( $P < 0.001$ ).

No hubo modificación en ninguno de los restantes exámenes complementarios efectuados.: Kaluresis, densidad y pH urinarios, natremia, kalemia, creatinemia, glucemia, transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica, hematocrito y peso corporal. La etapa con placebo no produjo ningún tipo de modificaciones significativas (Tabla 2).

### Efectos colaterales:

Como lo mencionamos anteriormente, en un solo caso hubo que interrumpir la todralazina por cefalea intensa. Los únicos otros efectos colaterales aparecidos, que no obligaron a interrumpir el plan terapéutico y cedieron espontáneamente, fueron: mareos (caso 2), palpitations (caso 5) y náuseas, calambres y prurito (caso 6). Todos los demás pacientes toleraron la todralazina sin inconvenientes.

Mencionaremos también que el caso 11 presentó impotencia sexual durante la etapa con placebo.

## COMENTARIOS

La hidrazinoftalazina, antihipertensivo de acción comprobada, ha quedado relegada a un segundo plano en el tratamiento de la hipertensión arterial por sus efectos colaterales, fundamentalmente el aumento del volumen minuto, con el consiguiente aumento de las necesidades metabólicas de oxígeno del miocardio y empeoramiento de una insuficiencia coronaria preexistente o aparición de un síndrome coronario hasta ese momento sub-clínico o latente. Los restantes efectos colaterales (síndrome tipo "lupus", retención de Na., cefalea,

etc.) pueden ser controlados con un plan adecuado de dosificación, o contrarrestados utilizando menores dosis, al asociarla a diuréticos tiazídicos.

Otras variantes se han utilizado para contrarrestar sus inconvenientes; una de ellas es asociarla a otras drogas antihipertensivas que permitan balancear efectos: reserpina, diuréticos, beta-bloqueantes y, otra, buscar derivados hidralazínicos que mantengan sus efectos terapéuticos con menor producción de efectos secundarios.

La todralazina pertenece a este último grupo y, como ya queda dicho, es la asociación de la hidrazinoftalazina con cloroformiato de etilo, limitando el efecto del grupo amino libre que sería el responsable de la mayor parte de los efectos secundarios indeseables.

Estudios efectuados por numerosos investigadores, fundamentalmente en el país de origen de la droga (20, 21), y en el Japón (22 a 33) muestran que la droga posee efectos antihipertensivos similares a los de la droga primaria con, aparentemente, menor producción de efectos colaterales.

Nuestra experiencia fue planeada en forma de estudio cruzado doble ciego, con clave desconocida para los autores. Terminado el mismo, la clave fue correctamente detectada en 13 casos, en forma equivocada en dos casos e, indeterminable, en los restantes tres casos.

Consideramos que el porcentaje de aciertos en la determinación de la clave es adecuado para las dosis empleadas (máxima 160 mg/d) y el número de casos, ya que sabemos que el efecto antihipertensivo de los hidralazínicos, a estas dosis, es moderado.

No observamos la aparición frecuente de efectos colaterales y solamente en un caso hubo que suspenderla por cefalea intensa provocada por la misma, ya que el otro caso de interrupción por aparición de fibrilación auricular lo fue recibiendo placebo, sin que hubiera comenzado con droga activa.

La frecuencia cardíaca aumentó moderadamente, sin provocar en ningún caso efectos indeseables, no apareciendo tampoco ningún signo o síntoma de insuficiencia coronaria.

Aunque no buscamos específicamente la aparición de células LE, no se observó ningún cuadro clínico tipo "lupus".

Los estudios complementarios de laboratorio mostraron como únicos efectos significativos un aumento moderado de la diuresis y la natriuresis, como es habitual con la hidralazina. Ninguno de los otros parámetros estudiados mostró modificaciones.

Concluimos que la todralazina tiene un efecto antihipertensivo similar al de la hidralazina, con efectos colaterales de menor intensidad, pero con las mismas limitaciones de aquélla en la cuantía de la acción antihipertensiva a las dosis utilizadas.

Su asociación con diuréticos tiazídicos, drogas reserpínicas o beta-bloqueantes, pueden ser de utilidad para obtener una eficaz acción hipotensora sin efectos colaterales indeseables.

#### SUMMARY:

*Double blind study, with permutation technique and statistical analysis, to evaluate the antihypertensive effect of Todralazine, an association of hidrazinoftalazine with ethyl-chloroformiate.*

*Weekly increasing doses were used and the lowering of the blood pressure were as follows: with 40 mgm/d, 8/4 mmHg supine and 9/3 mmHg standing; with 80 mgm/d, 14/6 and 14/8 mmHg; with 120 mgm/d, 18/9 and 18/10 mmHg; and with 160 mgm/d, 19/11 mmHg supine and 19/12 mmHg standing. All these results with  $P < 0.05$ , except the diastolic effect with 40 mgm/d.*

*Of all the blood and urine laboratory studies performed, only the diuresis and natriuresis increased moderately, with  $P < 0.05$ .*

*Treatment was interrupted in only one patient, due to headache.*

*We conclude that Todralazine has an antihypertensive effect similar to Hidrazinoftalazine, with less intense side-effects.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Reubi, F. C.: "Renal hyperemia induced in man by a new phtalazine derivative". Proc. Exp. Biol. Med. 73: 102, 1950.
2. Gross, F., Druey, J., Meier, R.: "Un nuevo grupo de drogas hipotensivas de especial efectividad". Experimentia. 6: 19; 1950.
3. Freis, E. D., Finnerty, F. A.: "Suppression of vasomotor reflexes in man following l-Hydrazinophthalazine (C-5868)". Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 75: 23; 1950.
4. Moyer, J. H., Handley, C. A.: "Renal function and systemic blood pressure change following the administration of hydrazinophthalazine". I. Lab. and Clin. Med. 36: 969; 1950.

5. Craver, B. N.; Barret, W.; Cameron, A.; Yonkman, F. F.: "The activities of I-Hydrazinophthalazine (Ba-5968) a hypotensive agent". *J. Am. Pharm. A.* 40: 559; 1951.
6. Page, I. H.: "Treatment of essential and malignant hypertension". *JAMA.* 147: 1311; 1951.
7. Taylor, R. D.; Dustan, H. P.; Corcoran, A. C.; Page, I. H.: "Evaluation of I-Hydrazinophthalazine in treatment of hypertensive disease". *Arch. Int. Med.* 90: 734, 1952.
8. Schroeder, H. A.: "The effect of I-Hydrazinophthalazine in hypertension". *Circulat.* 5: 28, 1952.
9. Moyer, J. H.: "Hydrallazine hydrochloride pharmacological observations and clinical results in in the therapy of hypertension". *Arch. Int. Med.* 91: 419, 1953.
10. Moyer, H. J.; Handley, C. A.; Huggins, R. A.: "Algunos efectos farmaco-dinámicos de la hidralazina con particular referencia a la función renal y respuesta cardiovascular". *Journal of Pharmacology, Experiencia Terapéutica.* 103: 368, 1951.
11. Fishberg, A. M.: "Hypertension and Nephritis". Ed Lee & Febiger, Filadelfia. 883, 1954.
12. Wald, M. H.; Freirs, M. I.; Weeton, K.H.: "Toxic effects of I-Hydrazinophthalazine in ambulatory hypertensive patients". *Am. Heart Journal.* 46: 881, 1953.
13. Muller, J. O., Rast, C. L., Pryor, N. W.: "Late systemic complications of hydralazine therapy". *JAMA.* 157: 894, 1955.
14. Moyer, J. H.; Brest, A. N.: "Pharmacology of hydralazine". *First Hahneman Symposium on Hypertensive Vascular Disease.* Ed. WB Saunders Co. Filadelfia. 332, 1959.
15. Schroeder, H. A.: "Pharmacology of hydralazine". *First Hahneman Symposium on Hypotensive Vascular Diseases.* Ed. WB Saunders Co. Filadelfia. 883, 1954.
16. Brest, A. N.: "Clinical pharmacology of antihypertensive drugs". *Cardiov. Clin.* 1: 201, 1970.
17. Biniński, S.: *Acta Pol. Pharm.* 6: 421, 1958.
18. Kotlerek-Haus, S. y colaboradores: *Boletín Informativo Polfa.* 15: 3, 1965.
19. Sikorska-Krzyzanowska, K. y col.: *Boletín Informativo Polfa.* 15: 13, 1965.
20. Biniński, S.; Hasse, A.; Izdebski, J., Kesler, E.; Rylski, L.: "Boletín de la Academia Polaca de Ciencias." 6: 227, 1958.
21. Kesler, E., Biniński, S.: *Acta Pol. Pharm.* 2: 93, 1959.
22. Imaizumi, M. y col.: "Clinical experience with 621-BT". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6, 1969.
23. Imaizumi y col.: "Effects of long-term administration of 621BT". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6; 1969.
24. Kubonoya, A.: "Effect of 621-BT on hypertension". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6; 1969.
25. Kodama, R.: "Study on 621-BT and hypertension". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6; 1969.
26. Hashimoto, T. y col.: "Pharmacology of 621-BT". *Pharmacometrics.* 3: 121; 1969.
27. Mizuno, Y. y col.: "Effect of 621-BT on hemodynamics". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6, 1969.
28. Toto, Y. y col.: "Hypotensive effect of 621-BT". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6; 1969.
29. Kimura, N. y col.: "Hypotensive effect of 621-BT". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6; 1969.
30. Shirakura y col.: "Clinical results of 621-BT". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6; 1969.
31. Hashimoto, T. y col.: "Clinical experience with 621-BT". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6, 1969.
32. Mizuno, Y. y col.: "Clinical experience with 621-BT in the patients with essential hypertension". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6, 1969.
33. Wakatsusi y col.: "621-BT in the treatment of hypertension". *Medical consultation of new remedies.* 6: Nº 6, 1969.