

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



**INFLUENCIA DEL RECEPTOR ADRENERGICO PRESINAP-
TICO SOBRE EL BLOQUEO DE LAS RESPUESTAS VASCU-
LARES A ESTIMULACION SIMPATICA PRODUCIDO POR
LOS ANTAGONISTAS ADRENERGICOS ALFA.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

RAFAEL RION ARRIOLA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LAS TESIS 1979
DE M. T. ~~287~~
FECHA 29
POR _____
1 _____



MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

JUAN JOSE MANDOKI WEITZNER

RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA

VICTORIA JAYME ASCENCIO

LETICIA RODRIGUEZ Y BETANCOURT

Sitio donde se desarrolló el tema: Instituto Miles de Terapéutica Experimental

Nombre del sustentante: Rafael Rión Arriola

Nombre del asesor del tema: Rodolfo Rodríguez Carranza

Nombre supervisor técnico: Enrique Hong Chong

EL MEJOR DE MIS AGRADECIMIENTOS VA ENCAMINADO A UNA PERSONA QUE SE PRESENTO ANTE MI, Y QUE SIN SU AYUDA NO HUBIERA SIDO POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO, LA CUAL SIEMPRE HA CONFIADO EN MI Y A LA CUAL NO DEFRAUDARE MIEN- TRAS VIVA, GRACIAS REBECA.

A LUIS Y RAQUEL, QUE SABIAMENTE SUPIERON ESPERAR Y APOYAR
A LUIS Jr. Y CONCHITA, POR SU CONFIANZA QUE DEPOSITARON EN MI
A EDGAR, ALFREDO Y MIGUEL, POR SU APOYO MORAL.

A JUAN MARTINEZ PARENTE, POR QUE ES UN BUEN AMIGO

A JOSE ANTONIO Y CARMELA, POR EL IMPULSO QUE ME DIERON

AL DR. ENRIQUE HONG, POR SU AYUDA TECNICA Y APOYO PROFESIONAL.

AL DR. RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA, POR SU AYUDA Y CRITICA EN LA REALIZACION DE ESTA TESIS.

Y TAMBIEN AL IMTE, EN EL CUAL SE LLEVO A CABO ESTE TRABAJO; INCLUYENDO AL PERSONAL TECNICO.

A LA FACULTAD DE QUIMICA, POR LA SABIDURIA QUE DE ELLA TOME PARA LLEVAR A CABO ESTE Y MAS TRABAJOS.

INDICE

PAGINA

INTRODUCCION

2

METODOS

10

RESULTADOS

17

DISCUSION

24

RESUMEN

29

REFERENCIAS

31

INTRODUCCION

El hallazgo de que los antagonistas α -adrenérgicos son más potentes en bloquear las respuestas a la norepinefrina exógena que en antagonizar las respuestas provocadas por la estimulación eléctrica del simpático, se ha reconocido desde hace tiempo, la explicación usual, poca penetración al sitio neuroefector (Nickerson, 1949), no parece satisfactoria; ya que tanto la norepinefrina exógena como endógena, actúan en los mismos receptores.

Para tratar de explicar el fenómeno mencionado anteriormente, en una forma más lógica, es conveniente revisar los estudios de diversos investigadores acerca de los mecanismos de transmisión en la sinapsis adrenérgica neuroefectora. Así, Brown y Gillespie (1957) describieron que la liberación de norepinefrina del bazo aislado producida por la esti-

mulación eléctrica del nervio esplácnico aumentaba importantemente después de administrar fenoxibenzamina (un antagonista adrenérgico α). Tal hecho se atribuyó a que al ocupar la fenoxibenzamina al receptor adrenérgico, la norepinefrina liberada de las terminaciones nerviosas por la estimulación eléctrica no podía combinarse con el receptor adrenérgico y por lo tanto se salía del espacio sináptico.

Otra explicación alternativa en relación al aumento de norepinefrina liberada por la fenoxibenzamina en la membrana nictitante aislada de gato sometida a estimulación de su nervio simpático postganglionar es de que el antagonista adrenérgico inhibe el acceso de la norepinefrina a sitios extraneuronales postsinápticos en donde el mediador químico puede ser ampliamente metabolizado (Langer, 1970), principalmente en normetanefrina -

(Langer y Col., 1972).

Por otra parte, Starke y Col. (1971) demostraron que el aumento de la liberación de norepinefrina producido por la fenoxibenzamina - en el corazón aislado de conejo sometido a - estimulación de sus nervios postganglionares simpáticos, se debe a un aumento de la cantidad de norepinefrina liberada de la terminación adrenérgica. Por lo tanto, el mecanismo de acción de la fenoxibenzamina es diferente del de la cocaína, substancia que aún cuando no modifica la cantidad de norepinefrina liberada por la estimulación simpática, si inhibe la recaptación del mediador químico del espacio sináptico hacia las fibras adrenérgicas nerviosas. (Huković y Muscholl, 1962).

En experimentos llevados a cabo en el corazón aislado de conejo, en el cual se había al

macenado previamente ^{14}C -norepinefrina, se observó que la liberación de norepinefrina - marcada producida por la estimulación eléctrica era disminuída por la norepinefrina no marcada, aún en presencia de cocaína. Tal hallazgo llevó a Starke (1972) a concluir que la norepinefrina extracelular disminuía la liberación de norepinefrina intraneuronal evocada por impulsos nerviosos. Asimismo, que tal inhibición era mediada por receptores α localizados en la membrana de la terminación adrenérgica nerviosa. En igual forma, la norepinefrina endógena liberada hacia el espacio sináptico resultaría en un efecto de retroalimentación negativo de la respuesta secretora adrenérgica a la estimulación. Casi simultáneamente al hallazgo anterior, Enero y Col. (1972) describen que la fenoxibenzamina a una concentración que no modifica la recaptación neuronal de norepinefrina (1×10^{-7} g/ml) aumentaba importantemente la liberación del

mediador adrenérgico provocada por estimulación nerviosa. Al analizar la correlación entre el grado de bloqueo adrenérgico α y el aumento de la liberación de norepinefrina endógena durante la estimulación del nervio simpático producidos por la fenoxibenzamina, se encontró que era claramente significativa. Tales antecedentes, llevan a postular a Lan-ger (1974) la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativo para controlar la liberación de norepinefrina de la terminación adrenérgica por la estimulación nerviosa. Tal mecanismo estaría mediado por receptores adrenérgicos localizados en la membrana presináptica de la unión neuroefectora y los denomina α_2 para diferenciarlos de los receptores adrenérgicos postsinápticos a los cuales nombra como α_1 . Así la estimulación de los receptores adrenérgicos presinápticos α produciría una disminución de la norepine-

frina liberada por la estimulación nerviosa, mientras que su bloqueo por antagonistas α -adrenérgicos produciría el efecto opuesto (Langer, 1977).

El estudio sistemático de varios agonistas α -adrenérgicos para medir su efecto sobre los receptores adrenérgicos pre y postsinápticos en la arteria pulmonar del conejo, revela que la oximetazolina, la α -metilnorepinefrina y la clonidina estimulan preferente los receptores α -adrenérgicos presinápticos (Starke y Col. 1975).

En vista del conocimiento actual acerca de la transmisión adrenérgica en la sinapsis neuroefectora, se decidió analizar el problema de porqué algunos antagonistas adrenérgicos α son menos efectivos en bloquear las respuestas provocadas por estimulación simpática - que las producidas por norepinefrina exógena, pero tomando en cuenta tanto los receptores -

adrenérgicos postsinápticos como los presinápticos. Para tal fin, se realizó un estudio comparativo con tres agentes antiadrenérgicos α : la fentolamina; el prazosin, una sustancia descrita inicialmente por Constantine (1973) y caracterizada como bloqueador α - por Graham y Col. (1977); y la zolertina, un antagonista adrenérgico α , el cual también se conoce con el nombre clave de MA1277 - (Rodríguez y Col. 1964).

En este estudio, se evaluó la capacidad de estas drogas de revertir la respuesta producida por la clonidina sobre la frecuencia cardíaca de perros sometidos a estimulación constante del nervio cardioacelerador, considerando tal efecto como una medida de bloqueo de los receptores presinápticos adrenérgicos α , y se correlacionó tal actividad con la capacidad de antagonizar las respuestas del lecho femoral perfundido a volúmen constan-

te provocadas tanto por estimulación de fibras simpáticas postganglionares como por norepinefrina exógena.

METODOS

Se usaron perros de ambos sexos, los -
cuales fueron anestesiados con pentobarbital
sódico (35mg/kg, i.v.). Se les practicó una -
traqueostomía para proveerlos de respiración
artificial, usando una bomba de presión posi -
tiva CF-Palmer, ajustada a 22 respiraciones
por minuto, y a un volumen de aire de 15 cc/
kg. de peso por cada inspiración. Los anima -
les fueron sometidos a uno de los tres expe -
rimentos que se describen a continuación:

- a) Ambos vagos fueron cortados a la altura
del cuello y se canuló la arteria caróti -
da derecha, con el fin de medir respecti -
vamente la presión arterial (PA) y la -
frecuencia cardiaca (FC) por medio de -
un transducer de presión Statham P23AC,
registrando la frecuencia en un tacógrafo
de Grass 7DA alimentado por las ondas

de presión sistólica, ambos parámetros fueron registrados en un polígrafo Grass 7C. Se realizó una toracotomía del lado derecho a nivel del segundo espacio intercostal, localizando el ganglio estelar e identificando el nervio cardioacelerador, el cual fue seccionado proximalmente y se colocó en la porción distal un par de electrodos de plata, conectados a un estimulador Grass S88. Después de estabilizarse ambos parámetros (PA y FC) el nervio cardioacelerador fue estimulado continuamente durante todo el experimento, utilizando pulsos cuadrados de 0.5 mseg. de duración, a una frecuencia de 2Hz. y voltaje supramáximo. El incremento de la frecuencia cardiaca provocada por la estimulación, se estabilizó en aproximadamente 5 min. A continuación se administró una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

i.v. de clonidina, la cual disminuyó el aumento de la frecuencia cardiaca provocada por la estimulación eléctrica del nervio. Quince minutos después, se administró uno de los tres antiadrenérgicos α para evaluar su capacidad de revertir el fenómeno producido por la clonidina. Los antagonistas se administraron por vía endovenosa en dosis crecientes espaciadas 1 log. y a intervalos de 5 minutos. Este tipo de experimento se ilustra en la Figura 1.

- b) Se practicó una incisión en la línea abdominal y se disecó la cadena simpático-lumbar (localizada entre el musculo-Psoas mayor y la columna vertebral) la cual fue seccionada aproximadamente en L2. Se administró 5 mg/kg, i.v. de heparina y la arteria femoral fue canulada proximal y distalmente con tubo de tygon,

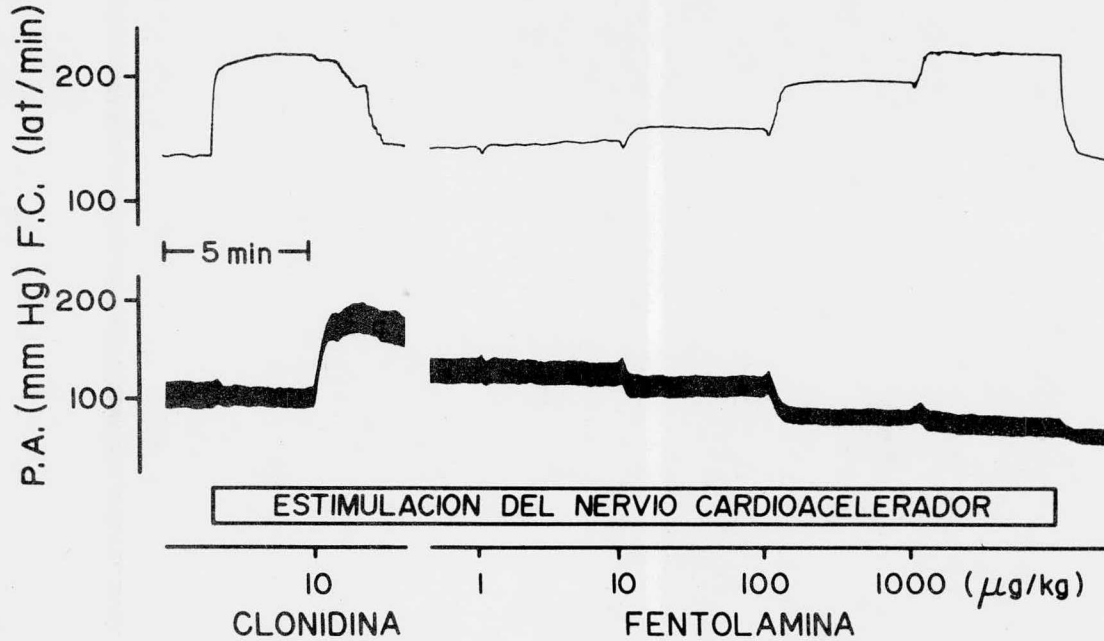


Figura 1. Reversión del efecto de la clonidina sobre la respuesta cronotrópica positiva del corazón a la estimulación del nervio cardioacelerador producida por la fentolamina.

en el cual se intercaló una bomba sigma-
motor N28D para perfundir a volumen -
constante el lecho femoral izquierdo. En
tre la bomba y la parte distal de la arte-
ria se colocó un transducer de presión, -
con el fin de medir la presión de perfu -
sión en mmHg. Tal sistema de perfusión
permite la administración de sustancias
intraarterialmente.

La velocidad de la bomba se ajustó de -
manera que la presión de perfusión y la
presión arterial sistémica fueran igua -
les. La presión arterial se midió en la -
arteria femoral contralateral por medio
de un transducer de presión P23AC de -
Statham.

Se administraron dosis crecientes de -
norepinefrina por vía intraarterial, con
el fin de hacer una curva de dosis res -

puesta, lo cual se repitió 10 minutos después de la administración de 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v. de los bloqueadores α usados en el estudio.

- c) Los animales fueron preparados como se describió en el procedimiento anterior, pero adicionandoles un par de electrodos de plata, los cuales fueron colocados en la cadena simpático lumbar entre L3 y L5 y conectados a un estimulador Grass S88. Se procedió a efectuar una curva de estímulo respuesta a frecuencias variables de estimulación (0.25 - 8.0Hz) empleando trenes de 10 seg. de estimulación, con pulsos cuadrados de 0.5 msec. y voltaje supramáximo. Las respuestas a la estimulación eléctrica se repitieron después de la administración de 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v. de los bloqueadores α .

Cada tipo de experimento fue replicado seis veces con cada uno de los antagonistas adrenérgicos . Las dosis de mesilato de fentolamina, diclorhidrato de zolertina y clorhidrato de prazosin, fueron calculados en términos de sal, mientras que las dosis de bitrartrato de l-norepinefrina se calcularon en base libre.

RESULTADOS

La estimulación eléctrica continua del nervio cardioacelerador derecho, produjo un incremento en la frecuencia cardiaca, la cual se estabilizó en 5 minutos. La magnitud de este efecto en todos los perros usados fue de 53 ± 3 latidos por minuto. La clonidina provocó una respuesta presora de larga duración y antagonizó casi completamente la respuesta cronotrópica positiva cardiaca provocada por la estimulación del nervio simpático. La administración de los antagonistas adrenérgicos α revirtieron el efecto de la clonidina en una magnitud proporcional a la dosis administrada. La fentolamina fue la más potente de las drogas estudiadas en esta preparación, a la dosis más alta no sólo revierte el efecto de la clonidina, sino que sobrepasa los valores controles producidos por la estimulación simpática sobre la frecuencia cardiaca antes de

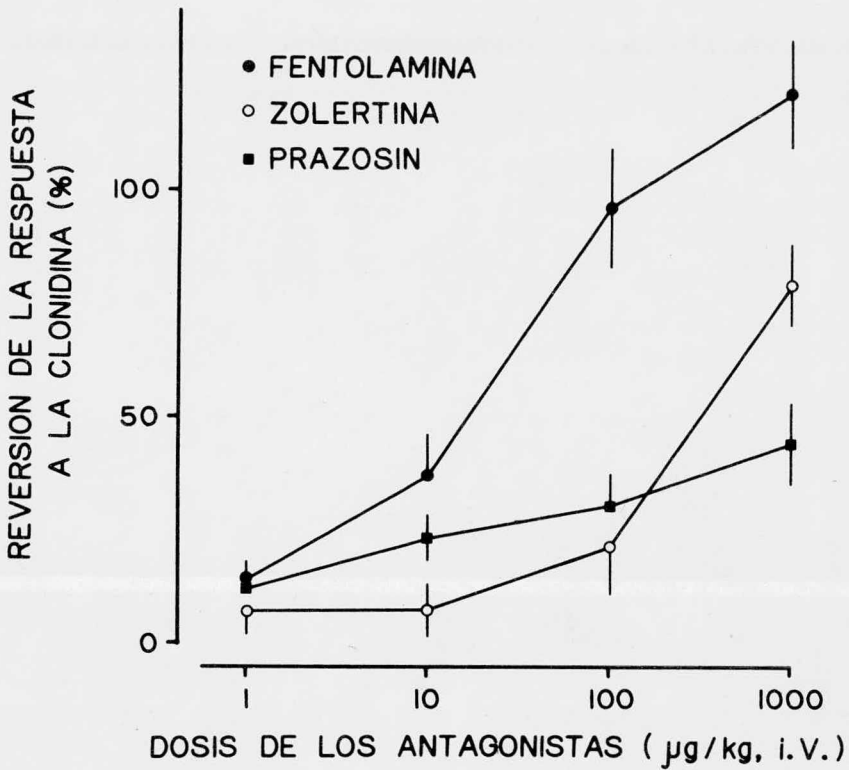


Figura 2. Reversión del efecto de la clonidina sobre la respuesta cronotrópica positiva de perros sometidos a estimulación continua del nervio cardioacelerador, inducida por la fentolamina, la zolertina y el prazosin.

la administración de clonidina (Figura 2).

El prazosin fue ligeramente más efectivo que la zolertina a dosis hasta de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v. - pero se observó lo opuesto en el caso de la - dosis más alta que fue de 1 mg/kg, i.v.

Las curvas de dosis respuesta a la norepinefrina i.a. obtenidas en el lecho femoral perfundido a volumen constante, fueron desviadas a la derecha por los tres antagonistas adrenérgicos α (Figura 3). Cuando el promedio del - porcentaje de bloqueo de las respuestas de norepinefrina, para todas las dosis empleadas - fueron calculadas para cada grupo experimental, se encontró una potencia similar para - los tres bloqueadores α , como se muestra en la tabla 1.

El incremento en la presión de perfusión observado en el lecho femoral después de estimular la cadena simpático lumbar, fue pro -

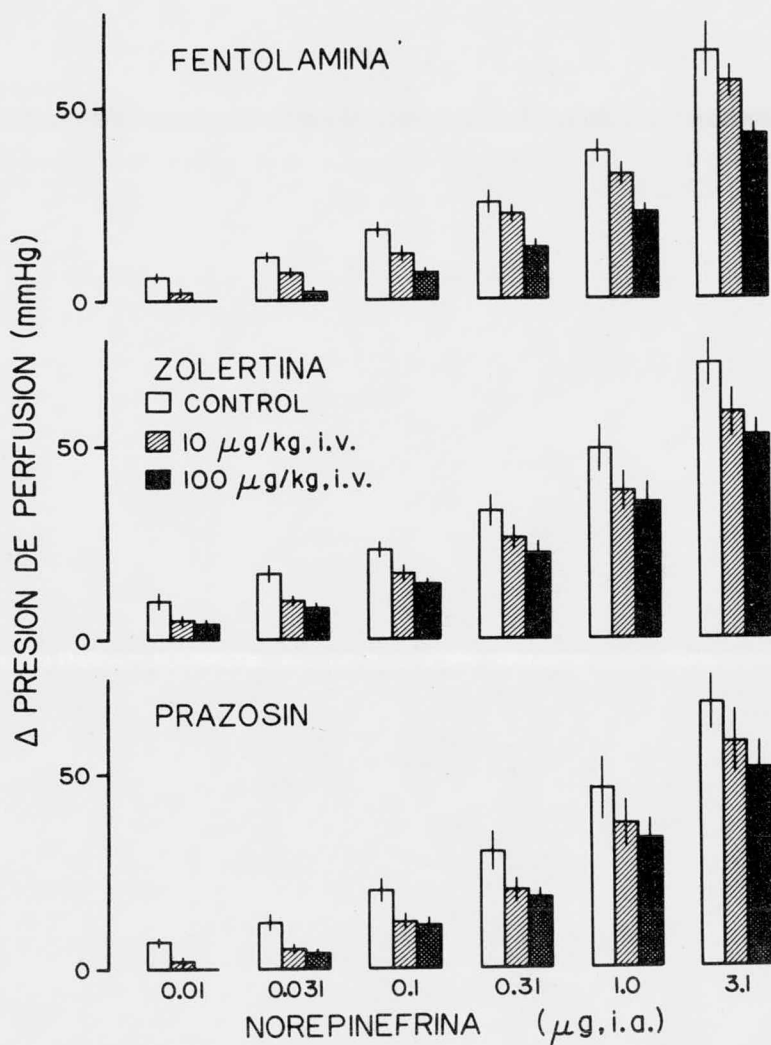


Figura 3. Efecto de la fentolamina, la zolertina y el prazosin, sobre las respuestas vasoconstrictoras a la norepinefrina en la presión de perfusión.

porcional a la frecuencia de estimulación -
empleada. Aunque los tres bloqueadores α -
antagonizaron esta respuesta, la fentolamina
fue la menos potente en relación con la zoleru
tina y el prazosin (Figura 4). Tales diferen -
cias son más evidentes al obtener el prome -
dio del bloqueo producido por los tres anta -
gonistas. (Tabla 1).

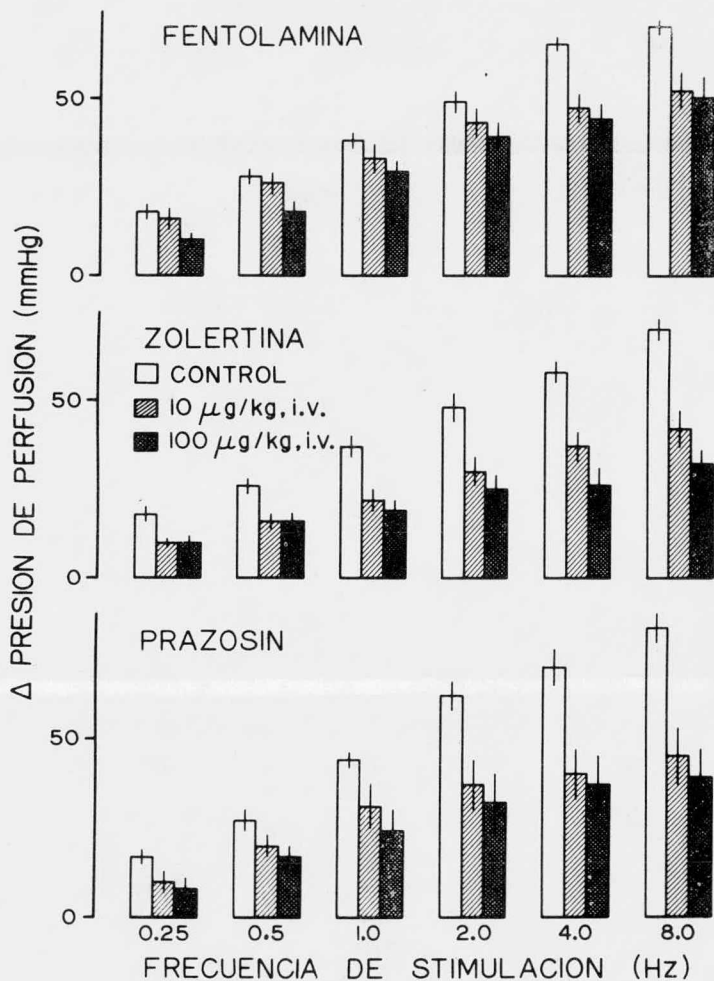


Figura 4. Efecto de la fentolamina, la zolertina y el prazosin sobre las respuestas vasoconstrictoras provocadas por la estimulación eléctrica del nervio simpático lumbar.

Tabla 1. Bloqueo de las respuestas a la norepinefrina y a la estimulación simpática en la presión de perfusión producido por la fentolamina, la zolertina y el prazosin.

DROGA	DOSIS μg/kg	PROMEDIO DEL % DE BLOQUEO * DE LAS RESPUESTAS A:		BLOQUEO ES
		NE	ES	BLOQUEO NE
FENTOLAMINA	10	29 ± 3	14 ± 5	0.48
	100	62 ± 2	28 ± 4	0.45
ZOLERTINA	10	30 ± 4	39 ± 7	1.30
	100	39 ± 4	47 ± 8	1.21
PRAZOSIN	10	39 ± 4	35 ± 9	0.90
	100	48 ± 6	45 ± 9	0.95

* El promedio del porcentaje de bloqueo de las respuestas obtenidas con todas las dosis de norepinefrina y con todas las frecuencias de estimulación, se calculó para cada experimento. Se muestran los valores de las medidas ± el error tipo para cada grupo experimental.

DISCUSION

El antagonismo de las respuestas a la estimulación simpática, provocados por la administración de clonidina, es debido a una disminución de la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas, un efecto producido por la estimulación de los receptores presinápticos adrenérgicos α (Starke y Col. 1974).

En el presente estudio, el decremento de la frecuencia cardiaca producida por la clonidina en perros sometidos a la estimulación del nervio cardioacelerador, puede atribuirse a la estimulación de los receptores presinápticos α . Consecuentemente la reversión de tal efecto por los antagonistas α adrenérgicos, puede ser considerado como una medida de bloqueo de dichos receptores presinápticos α .

Aunque los tres antagonistas probados revierten el efecto de la clonidina, la fentolamina

resultó ser la más potente. El hallazgo de - que este compuesto, no sólo revierte la res - puesta, sino que aumenta la frecuencia cardiaca arriba de los valores controles, indica una capacidad de bloquear tanto los efectos de la - clonidina como los producidos por la norepinefrina endógena sobre el receptor presináptico adrenérgico.

Los desplazamientos de las curvas de dosis - respuesta de la norepinefrina, a la derecha, - en el lecho femoral de el perro, fueron estrechamente similares con los tres antagonistas. Por lo tanto, en la preparación vascular de - nervada agudamente, la fentolamina, la zolertina y el prazosin, resultaron ser equipoten - tes como antagonistas competitivos del receptor α -postsináptico.

La estimulación de la cadena simpático lum - bar, provocó un aumento de la presión de perer

fusión en el lecho femoral relacionado con la frecuencia de estimulación, sugiriendo que la cantidad de norepinefrina liberada de las terminaciones nerviosas fue proporcional al número de impulsos aplicados dentro de los rangos usados.

Los tres bloqueadores empleados, disminuyeron las respuestas a la estimulación simpática, sin embargo, la fentolamina fue claramente la menos activa. Mientras que la misma droga, resultó ser la más potente en revertir a la clonidina en su efecto sobre la frecuencia cardíaca. Esto nos podría hacer postular que la capacidad de un antagonista α -adrenérgico para disminuir las respuestas a la estimulación simpática, es inversamente proporcional a su efecto antagonista sobre el receptor α_2 . Conforme a este punto de vista, una droga como la fentolamina, al bloquear el receptor α_2 , puede aumentar la liberación de

norepinefrina de la terminación nerviosa, la cual desplazaría cierta cantidad de fentolamina combinada con el receptor α_1 . Tal mecanismo tendría como consecuencia un bloqueo modesto de las respuestas a la estimulación simpática. La proporción de bloqueo de respuestas a la estimulación simpática/bloqueo de respuestas de norepinefrina, fue más grande para la zolertina que para el prazosin; indicando que la primer droga es más efectiva que la segunda en bloquear las respuestas producidas por la liberación de norepinefrina endógena.

Esto concuerda con la capacidad modesta de la zolertina en antagonizar el receptor α_2 , juzgado por la reversión mínima del efecto de la clonidina, a las dosis de 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Una implicación terapéutica del presente estudio, es que los antagonistas adrenérgicos α selectivos para el receptor α_1 , podrían ser

agentes antihipertensivos efectivos, los cuales producirían una taquicardia mínima. Tal suposición parece ser cierta de acuerdo a reportes clínicos acerca de la efectividad del prazosin en el control de la hipertensión arterial (Bloom y Col. 1975; Bolli y Col. 1976), así como de un reporte preliminar acerca del efecto antihipertensivo de la zolertina en el ser humano (Vidrio y Col. 1976).

RESUMEN

Muchos de los antagonistas α -adrenérgicos, - bloquean las respuestas a la norepinefrina - exógena (NE), pero son menos efectivos en antagonizar las respuestas a la estimulación - simpática (ES).

Este estudio, intenta encontrar una explica - ción lógica para este fenómeno. Los aumentos de frecuencia cardiaca causados por la esti - mulación eléctrica del nervio cardioacelera - dor derecho, en perros anestesiados y vago - tomizados, fueron inhibidos por la clonidina y la reversión de dicho efecto fue medida después de la administración i.v. de fentolamina, prazosin o zolertina. Sólo la fentolamina re - virtió completamente el efecto provocado por la clonidina y resultó ser el más activo de - los antagonistas. El efecto de estos tres bloqueadores α fue también medido en las res - puestas vasoconstrictoras producidas por la

administración i.a. de NE en el lecho femoral denervado del perro perfundido a volumen constante y las causadas por la estimulación de la cadena simpático-lumbar en el mismo lecho.

El desplazamiento de la curva de dosis-respuesta de la NE a la derecha, fue similar para los tres antagonistas usados; pero tanto la zolertina como el prazosin fueron más efectivos en antagonizar las respuestas a la estimulación simpática que la fentolamina.

Estos hallazgos nos sugieren una relación inversa entre el bloqueo de los receptores pre-sinápticos α (α_2) y el de las respuestas a la ES producidos por los antagonistas α .

También indican que los antagonistas α -adrenérgicos selectivos para el receptor post-sináptico α (α_1), deberían ser antihipertensivos efectivos que producirían una taquicardia mínima.

REFERENCIAS

- Bloom, D.S., Rosendorff, C. y Kramer, R.: Clinical Evaluation of Prazosin as the Sole Agent for the Treatment of Hypertension: a Double-Blind Cross-Over Study with Methyl-dopa. *Curr. Ther. Res.*, 18:144-150, 1975.
- Bolli, P., Wood, A.J. y Simpson, F.O.: - Effects of Prazosin in Patients with Hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10, 138-141, - 1976.
- Brown, G.L. y Gillespie, J.S.: The Output of Sympathetic Transmitter from the Spleen of the Cat. *J. Physiol.*, London, 138: 81 - 102, 1957.
- Constantine, J.W., McShane, W.K., Scribani A. y Hess, A.J.: Analysis of the Hypotensive Action of Prazosin, in Hypertension: - Mechanisms and Management, ed. G. Onesti, K.E. Kimand y J.H. Moyer. p.p. 429-444 ; Grune and Scratton Inc., N.Y., 1973.
- Enero, M.A., Langer, S.Z., Rothlin, R. P. y Stefano, F.J.E.: Role of the α -adrenoceptor in Regulating Noradrenaline Overflow by Nerve Stimulation. *Br. J. Pharmacol.*, 44: 672-688, 1972.
- Graham, R.M., Oates, H.F., Stoker, L.M. y Stokes, G.S.: Alpha Blocking Action of - the Antihypertensive Agent, Prazosin. *J. - Pharmacol. Exp. Ther.*, 201: 747-752, 1977.

Huković, S. y Muscholl, E.: Die Noradrenalin Abgabe Aus Dem Isolierten Kaninchenherzen Bei Sympathischer Nervenreizung und ihre Pharmakologische Beeinflussung. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak., 244: 81-96, 1962.

Langer, S.Z.: The Metabolism of (^3H) Noradrenaline Released by Electrical Stimulation from the Isolated Nictitating Membrane of the Cat and from the Vas Deferens of the Rat. J. Physiol., London, 108: 515-546, 1970.

Langer, S.Z.: Presynaptic Regulation of Catecholamine Release. Biochem. Pharmacol. 23: 1793-1800, 1974.

Langer, S.Z.: Presynaptic Receptors and their Role in the Regulation of Transmitter Release. Br. J. Pharmacol., 60: 481-497, 1977.

Langer, S.Z., Stefano, F.J.E. y Enero, M.A.: Pre-and Postsynaptic Origin of the Norepinefrine Metabolites Formed During Transmitter Release Elicited by Nerve Stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 183: 90-102, 1972.

Nickerson, M.: The Pharmacology of Adrenergic Blockade. Pharmacol. Rev., 1: 27-101, 1949.

Rodríguez, R., Hong, E., Vidrio, H., y Pardo, E.G.: Pharmacology of a Group of Phenylpiperazine Derivatives.

razine Tetrazole Derivatives with Adrenergic Blocking Actions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 148: 54-65, 1965.

Starke, K.: Influence of Extra Cellular Noradrenaline on the Stimulation-Evoked Secretion of Noradrenaline From Sympathetic Nerves: - Evidence for an α -Receptor Mediated Feed - Back Inhibition of Noradrenaline Release. - *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, - 275: 11-23, 1972.

Starke, K., Endo, T., y Taube, H.D.: Relative Pre-and Postsynaptic Potencies of Adrenoceptor Agonists in the Rabbit Pulmonary - Artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 291: 55-78, 1975.

Starke, K., Montel, H., Gaykand, W., y - Merker, R.: Comparison of the Effects of - Clonidine on Pre-and Postsynaptic Adrenoceptors in the Rabbit Pulmonary Artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 285: 133-150, 1974.

Starke, K., Montel, H. y Schumann, H.J.: Influence of Cocaine and Phenoxybenzamine on Noradrenaline Uptake and Release. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 270: 210-214, 1971.

Vidrio, H., Exaire, E., y Torres-Zamora, M.: Actividad Antihipertensiva de la Zolertina, Un Nuevo Bloqueador Alfa-Adrenérgico. Primera - Reunión Científica Regional, de la Asociación Latinoamericana de Farmacología, Panamá, -

Rep. de Panamá. de Enero 28-31, 1976, pags.
87-88.