



SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO DE Zn(II) CON SACUBITRIL Y SU EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR JUNTO AL COMPLEJO Zn-VALSARTAN.

Alexandra Velasquez Bravo¹, **Jorge O. Velez Rueda**², **Verónica De Giusti**², **Evelina G. Ferrer**¹,
Valeria R. Martinez², **Patricia A.M Williams**¹.

¹Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR). CONICET-UNLP asociado a CICPBA. Fac. Ciencias Exactas. La Plata (1900) Argentina; ²Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC). CONICET.UNLP. Fac. Ciencias Médicas. La Plata. Argentina(1900).

Correo electrónico de contacto: alexandravelasquez@quimica.unlp.edu.ar

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad mundial y su prevención o reversión dependen en parte de un adecuado manejo farmacológico. La combinación entre bloqueador del receptor de Angiotensina II valsartan (Vals) y el inhibidor de neprilisina sacubitrilo (Sac), es ampliamente utilizada para tratar la hipertensión y daño cardíaco. En este trabajo, proponemos evaluar, la acción del ZnSacubitrilo y su efecto sinérgico con el complejo ZnValsartan, el cual fue sintetizado en años anteriores en nuestro grupo de investigación [1]. Para ello, se realizó la síntesis del complejo ZnSacubitrilo (ZnSac). Posteriormente, se realizaron estudios en estado sólido y en solución a partir de técnicas como espectroscopías UV-Vis, FTIR, Raman, medidas de conductividad y análisis elemental (C, H, N, O, Zn). Se compararon los modos vibracionales del sacubitril protonado (HSac), de su sal de sodio (NaSac) y del complejo ZnSac. El modo de estiramiento C=O (débil en Raman) se asignó a la banda de 1713 cm⁻¹ (COOH, HSac) la cual presenta menor intensidad en NaSac y ZnSac. Para estos últimos, aparecen los modos de estiramiento antisimétrico (1650 cm⁻¹ solapada con la banda de estiramiento ν C=O, amida I en Raman) y simétrico de COO⁻ (1410 cm⁻¹ y 1415 cm⁻¹, respectivamente [2]). El desplazamiento espectral entre ambas bandas es indicativo de la coordinación del grupo carboxilato con el catión de zinc. Asimismo, la banda asignada al grupo OH (3527 cm⁻¹ HSac) desaparece por desprotonación y/o coordinación. El efecto antihipertensivo se evaluó en ratas SHR (macho, 12 semanas de edad, 200-300 g). Las ratas se dividieron aleatoriamente en 8 grupos: no tratadas (control) y tratadas con Vals, Sac, ZnVals, ZnVals/Sac, ZnSac, ZnVals/ZnSac o ZnCl₂, en dosis equivalentes molares, durante 8 semanas. Se registró la presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca (FC) semanalmente y se hallaron los parámetros de hipertrofia cardíaca (HC) mediante ecocardiografía. Tanto ZnSac como ZnVals lograron reducir la PAS y la PAD comparado con Vals y Sac por separado, pero ZnVals/ZnSac no sólo presentó un efecto mayor sino que además produjo disminución de la Frecuencia Cardíaca (FC). La administración de ZnVals o combinado con ZnSac revirtió la HC evidenciado por la reducción de la masa cardíaca. Por lo tanto, el tratamiento de ZnSac con el complejo de coordinación ZnVals produjo mejoras en los efectos antihipertensivos, logrando disminuir la hipertrofia cardíaca y con esto, mejoró el ritmo cardíaco, así como la contractilidad. Estos hallazgos iniciales nos orientan hacia nuevos experimentos para considerar esta combinación farmacológica como una alternativa prometedora en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Referencias

- [1] Martínez, V.R.; Aguirre, M.V.; Todaro, J.S.; Ferrer, E.G.; Williams, P.A.M. *New J. Chem.*, **2021**, *45*, 939.
[2] Smith, B. *J. Spectrosc.*, **2018**, *33*, 24.