

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina - Barcelona
(Prof. J. Jiménez Vargas)

Absorción intestinal de la hidrazida del ácido iso-nicotínico

por J. Aznar-Ferreres

(Recibido para publicar el 22 de mayo de 1953)

El hecho de que la hidrazida del ácido iso-nicotínico (HAI) se administre corrientemente por vía oral hacía interesante investigar el mecanismo de absorción de dicha sustancia, tanto más, cuanto que hasta ahora los trabajos realizados sobre absorción de HAI se limitan a un estudio de los niveles alcanzados en sangre por su administración oral. Ello nos ha llevado a hacer una serie de experiencias con el fin de conocer el comportamiento de la absorción intestinal de la hidrazida.

En el presente trabajo estudiamos la influencia de la concentración y el tiempo en la absorción de la HAI por asa intestinal de rata «in situ».

Material y métodos

Se han utilizado ratas blancas de pesos comprendidos entre 100 y 200 gr.

Para el estudio de la absorción intestinal hemos empleado la técnica de absorciones sucesivas de Sols y Ponz (3).

Hemos empleado HAI, que nos ha sido facilitada por los laboratorios PYRE, de Barcelona.

La valoración de la HAI se ha hecho con la técnica colorimétrica de Kelly y Poet (2) basada en la coloración amarilla que se deriva de la reacción del p-dimetilaminobenzaldehído con la hidrazida libre, producida por hidrólisis de la hidrazida del ácido

isotónico, empleando espectrofotómetro Beckman D. U. a 450 m.

El método practicado ha sido el siguiente :

Anestesiadas las ratas con uretano al 12 %, a dosis de 1 c.c. por 100 gr. de peso y tras laparatomía se ha aislado un asa del yeyuno de unos 20 cm. de longitud, colocándose en ambos extremos las cánulas de entrada y salida, respectivamente. Las ratas han sido mantenidas en ambiente de unos 32°, de modo que la temperatura rectal se ha conservado entre 36° y 37°, controlada cada quince minutos. La presión de repleción era de 12 cm. de agua. En el sistema tubuladuras-asa intestinal quedaban 10 c.c. de solución a absorber; estas soluciones contenían HAI en distintas concentraciones y el suficiente ClNa para hacerlas isotónicas.

Los resultados se expresan en miligramos absorbidos por centímetro de longitud de intestino, medida colgando una pinza de Pean de unos 20 gr. de uno de sus extremos (4).

Resultados

RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE HAI Y SU ABSORCIÓN

Las primeras experiencias tendieron a averiguar la influencia que ejercía la concentración de HAI sobre su absorción. Se han ensayado concentraciones de 0'075, 0'25, 0'50 y 0'75 gr. % — concentraciones superiores resultaban tóxicas — en absorciones de media hora. Los resultados se detallan en las tables I, II, III y IV. Como se ve en ellas, la absorción es aproximadamente la misma en las tres absorciones sucesivas que se hacían en cada animal. Con los valores medios de todas las absorciones correspondientes a cada concentración se ha trazado la gráfica 1. En ella se ve cómo hay buena proporcionalidad entre concentración y absorción, como si se tratara de un simple proceso de difusión.

TABLA I

Absorción intestinal de HAI al 0,075% en soluciones isotonizadas con ClNa, en la rata.

Rota	Peso g.	Long. asa cm.	HAI absorbida en 30 minutos (mg/cm.)		
			1.ª absorción	2.ª absorción	3.ª absorción
34	142	17'5	0'090	0'134	0'114
35	150	22'2	0'085	0'108	0'070
36	175	26	0'075	0'067	0'061
37	105	25	0'086	0'099	0'122
			Medias		
			0'086	0'102	0'091

TABLA II

Absorción intestinal de HAI al 0,25 % en soluciones isotónicas con CINA, en la rata

Rata	Peso g.	Long. asa cm.	HAI absorbida en 30 minutos (mg/cm)		
			1.ª absorción	2.ª absorción	3.ª absorción
20	165	23'5	0'324	0'291	0'279
21	190	17	0'321	0'321	0'282
22	205	24'5	0'321	0'396	0'428
23	175	21'5	0'466	0'495	0'481
24	148	15	0'371	0'388	0'349
25	130	18'5	0'413	0'389	—
26	135	17	0'297	0'226	0'238
27	117	21'5	0'344	0'286	—
			Medias		
			0'357	0'349	0'342

TABLA III

Absorción intestinal de HAI al 0,5 % en soluciones isotónicas con CINA, en la rata

Rata	Peso g.	Long. asa cm.	HAI absorbida en 30 minutos (mg/cm)		
			1.ª absorción	2.ª absorción	3.ª absorción
1	160	20	0'822	0'850	0'907
2	200	24	0'737	1'087	0'793
3	115	19	0'755	1'034	—
4	118	20	1'085	0'915	1'070
5	140	18	1'033	1'322	0'677
6	130	21	0'569	0'738	0'533
7	170	24	0'770	0'785	0'650
8	105	22	0'775	0'620	0'761
9	177	20	0'524	0'503	0'508
10	149	18	0'688	0'788	0'707
11	136	18	0'765	0'706	—
12	144	21	0'620	0'602	—
13	225	24'5	0'877	0'957	0'793
14	165	16'5	0'738	0'651	0'725
15	195	21	0'773	0'733	0'985
16	170	17'5	0'722	0'748	0'905
17	170	16'5	0'738	0'750	0'650
18	190	17'5	0'621	0'779	0'569
19	170	22	0'922	0'895	—
			Medias		
			0'775	0'815	0'748

TABLA IV

Absorción intestinal de HAI al 0,75 % en soluciones isotonizadas con CNa, en la rata

Rata	Peso g.	Long. asa cm.	HAI absorbida en 30 minutos (mg/cm.)		
			1.ª absorción	2.ª absorción	3.ª absorción
30	140	25	0'668	1'140	0'833
31	114	23	1'003	1'002	1'080
32	143	15	1'320	1'380	1'260
33	165	21'5	1'180	1'070	0'868
			Medias		
			1'042	1'148	1'010

TABLA V

Absorción intestinal de HAI al 0,25 % en soluciones isotonizadas con CNa, en la rata.
Absorciones sucesivas de 15, 30 y 45 minutos

Rata	Peso g.	Long. asa cm.	HAI absorbida (mg/cm.)		
			1.ª absorción (15 m.)	2.ª absorción (30 m.)	3.ª absorción (45 m.)
42	132	25	0'137	0'210	0'280
43	135	18	0'163	0'271	0'345
46	123	19	0'195	0'287	0'335
49	136	19'5	0'201	0'293	0'350
50	136	23	0'180	0'248	0'312
			Medias		
			0'175	0'262	0'324

TABLA VI

Absorción intestinal de HAI al 0'25% en soluciones isotonizadas con CNa, en la rata.
Absorciones sucesivas de 45, 30 y 15 minutos.

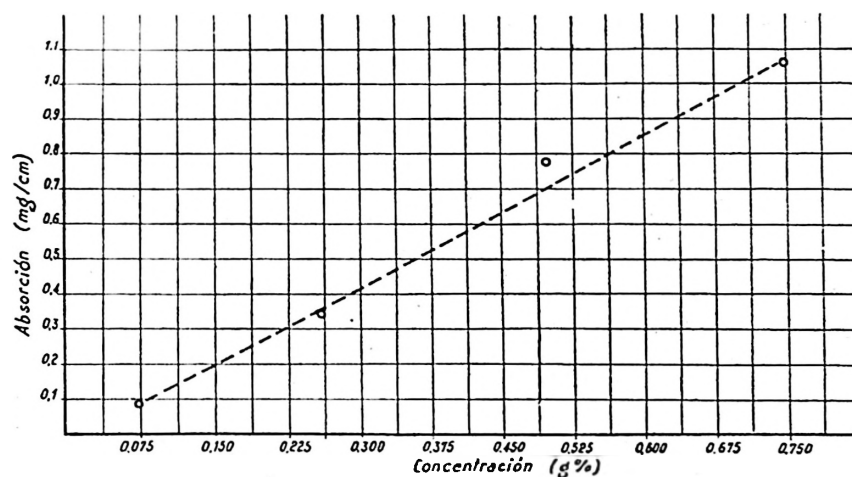
Rata	Peso g.	Long. asa cm.	HAI absorbida (mg/cm)		
			1.ª absorción (45 m.)	2.ª absorción (30 m.)	3.ª absorción (15 m.)
44	135	26	0'337	0'275	0'171
45	132	27	0'280	0'224	0'261
47	133	21'7	0'390	0'341	—
48	142	24	0'361	0'337	0'192
51	162	17	0'294	0'179	0'161
52	165	19	0'385	0'360	0'250
			Medias		
			0'341	0'286	0'207

LA ABSORCIÓN DE HAI EN FUNCIÓN DEL TIEMPO

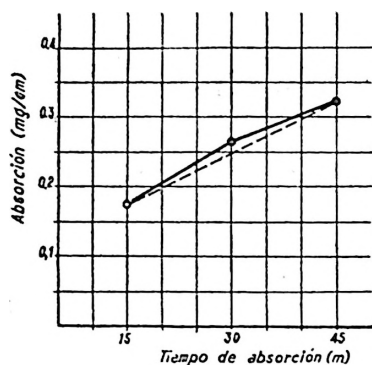
Se ha hecho en un grupo de ratas tres absorciones sucesivas, en cada animal, de 15, 30 y 45 minutos de duración respectivamente. En otro grupo se hacían asimismo otras tres absorciones sucesivas, pero cambiando el orden de duración, empezando por una con 45 minutos y siguiendo otra de 30 y otra de 15. La concentración de HAI era siempre de 0'25 % hecha isotónica, como siempre, con ClNa.

Los resultados se indican en las tablas V y VI. Con los valores medios se han dibujado las gráficas 2 y 3. En ellas se ve que la absorción aumenta con el tiempo, como era de esperar. Sin embargo, no hay un comportamiento regular en la influencia del tiempo de absorción, ya que en unos animales las diferencias son bastante acusadas y en otros lo son menos. En general puede decirse que la relación de cantidad absorbida en 15, 30 y 45 minutos no es como 1 : 2 : 3 sino que los incrementos son menores.

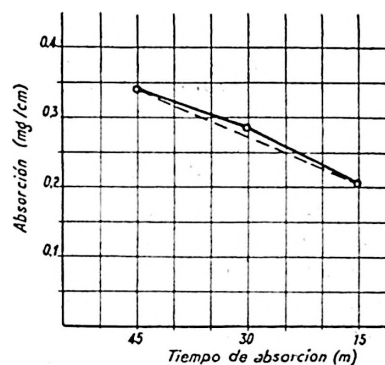
No se han encontrado diferencias importantes entre las absorciones con sucesión de 15, 30 y 45 minutos y las de los mismos tiempos en orden inverso.



Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3

Los resultados precedentes permiten deducir que la HAI se absorbe por el intestino de rata a velocidad dependiente de la concentración. La hidrazida resulta tóxica en soluciones superiores a 0'75 gr. % absorbidas en experiencias de media hora. En este tiempo y tales concentraciones puede calcularse que se absorben cantidades superiores a 30 mg., lo que supone pasar a la sangre en el curso de varias absorciones sucesivas una cantidad letal para la rata. La toxicidad por vía intestinal resulta así algo mayor que la encontrada por Benson, Stefko y Roe (1) por vía gástrica (150 mg./100 gr.). Quizá se deba esto a que al darla por vía gástrica quede en la luz intestinal muy diluída.

La gráfica 1 muestra un comportamiento de la absorción intestinal de hidrazida de bastante buena proporcionalidad a la concentración, lo que parece indicar que se trata de un sencillo proceso de difusión.

En las gráficas 2 y 3 se ve cómo la absorción de hidrazida al 0'25 % es también función del tiempo. Sin embargo, la absorción no se duplica o triplica con el tiempo doble o triple. Los incrementos de HAI absorbidos son menores de lo que se podría esperar, lo que puede explicarse, dado que en tiempos mayores, al irse absorbiendo HAI puede ir disminuyendo su concentración.

Las absorciones en iguales tiempos no difieren apreciablemente cuando se hacían sucesivamente de 15, 30 y 45 minutos de cuando eran de 45, 30 y 15. Parece ser que la concentración de HAI en sangre o no aumenta mucho por su rápida eliminación, o afecta poco a la absorción.

Resumen

Se estudia en ratas con la técnica de absorciones sucesivas de Sols y Ponz la absorción intestinal de hidrazida del ácido iso-nicotínico (HAI).

La HAI quedaba en el asa a distintas concentraciones en soluciones isotinizadas con ClNa. La absorción de HAI es proporcional a la concentración entre valores del 0'075 a 0'75 grs. %. Concentraciones del 1 % y superiores resultaban tóxicas. La absorción aumenta con el tiempo de permanencia en el asa (15, 30 ó 45 minutos), aunque con tiempos dobles o triples no llega a duplicarse o triplicarse.

Summary

The intestinal absorption of hydrazine of iso-nicotinic acid (HAI) is studied on rats by means of SOLS and PONZ's technique of successive absorptions. The HAI remained in the intestinal loop at different concentrations in ClNa isotinized solutions. HAI absorption is proportional to concentration between values from 0.075 to 0.75 grs. %. Concentrations of 1 % and higher proved to be toxic. Absorption increases according to the length of time the substance remains in the loop (15, 30 or 45 minutes), but if the time is two or three times as long the absorption however does not become two or threefold.

Bibliografía

- (1) BENSON, W. M., STEFKO, P. L. y ROE, M. D. : *Am. Rev. of Tuberc.*, **65**, 376. 1952
- (2) KELLY, J. M. y POET, R. B. : *Am. Rev. of Tuberc.*, **65**, 484. 1952.
- (3) SOLS, A. y PONZ, F. : *R. esp. Fisiol.*, **3**, 207. 1947.
- (4) VIDAL-SIVILLA, S., SOLS, A. y PONZ, F. : *R. esp. Fisiol.*, **6**, 195. 1950.

