REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA
R. esp. Fisiol., 15, n.º 2, págs. 91-96, 1959

Laboratorio de Fisiología General del C. S. I. C.
de la Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. J. García-Blanco)

Contribución al estudio de la acción hipoglucemiante de las hidrazidas del ácido isonicotínico en perros normales, aloxanizados y pancreoprivos

por

V. Antón

(Recibido para publicar el 18 de marzo de 1959)

Como continuación de los trabajos que durante estos años se vienen realizando en este laboratorio sobre aquellos fármacos que poseen una acción sobre el recambio glicídico (1) (2) (3) (4) (5) (6) y conocida la acción que en dosis crónicas producen las hidracidas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono por los trabajos de LUNTZ y SMITH (7) y los de STADLER (10) así como los recientes de MONCHE y FERRER-ARENILLAS (9), nos han inducido a observar el comportamiento de este fármaco administrado en dosis agudas a perros normales, aloxanizados y pancreoprivos.

Con este fin nuestros primeros ensayos han ido encaminados a buscar una dosis por kilogramo, suficientemente efectiva, habiendo comenzado con la de 50 miligramos, la cual desechamos debido a que en algunas ocasiones producía en los animales trastornos neurotóxicos.

De igual forma fueron ensayadas otras, quedándonos con la de 15 miligramos, por ser ésta marcadamente hipoglucemiante y exenta, al menos en dosis agudas, de trastornos aparentes.

Hemos podido observar que, pese a su diferente estructura química, se han comportado, al igual que las sulfamidas hipoglucemiantes, quizá por estímulo de las células beta (LOUBATIÉRES, 8).

Material y métodos

En la realización del presente trabajo se han empleado perros de ambos sexos, teniendo la precaución de desechar las perras que pudieran estar preñadas; y las empleadas, a su vez se les realizaba la autopsia con el fin de ver este extremo. Desechando aquellos resultados de las procedentes de embarazo.

Las dosis del fármaco empleado en perros normales han sido de 50, 15 y 10 mg. por Kg. de peso, y la utilizada en los aloxanizados y pancreoprivos, de 15, por ser ésta la que se nos comportó como más efectiva.

Para la administración del fármaco se empleaba, excepto en los pancreoprivos, la vía oral, mediante sondaje esofágico, previa solución del fármaco en un volumen de 40 c.c. de agua destilada.

La administración del fármaco en los animales pancreoprivos se llevó a cabo por vía rectal, realizándose en un pequeño lote de animales normales el control correspondiente a dicha vía.

La aloxana empleada ha sido de la firma comercial Merck, a la dosis de 80 mg. por kilogramo de peso. Y las operaciones de extirpación pancreática, siguiendo la metódica de nuestros anteriores trabajos, así como para las extracciones de sangre y sus determinaciones.

Las tomas de sangre se realizaron a las 4, 6 y 8 horas de la administración del fármaco (*).

Resultados obtenidos

Los resultados obtenidos se recogen en las gráficas que se adjuntan. En la primera se ven los efectos producidos por el fármaco a distintas dosis en perros normales; en la confección de la gráfica correspondiente a la dosis de 50 mg. se emplearon

---

(*) Las hidracidas empleadas nos han sido gentilmente facilitadas por los Laboratorios Rovi, expresando nuestro agradecimiento a esta firma comercial, así como al señor Alumno Interno de la Cátedra J. V. BORI y a los señores Alumnos Internos Supernumerarios, DAROQUI, GISBERT y GANDÍA, por la valiosa ayuda que nos han prestado.

8 perros. En la de 15 mg., 10 ; y en la correspondiente a 10 mg., 8, respectivamente.

Se observa en la de 50 mg. un ascenso en la glucemia a las 4 h. del 9 %, seguido de un descenso glucémico del 15 % a las 6 h. ; que se acentúa en la 8.ª h., donde alcanza valores del 40 %.

Con dosis de 15 mg. se aprecia, a las 4 h., un marcado descenso glucémico del 24 %, que se atenúa en la 6.ª hora, donde alcanza un valor del 19 %, para volver nuevamente a descender hasta un 27 %.

Con dosis de 10 mg. por kilogramo de peso se consigue un descenso de un 9 % a las 4 h., seguido de un mayor descenso a las 6 h. (22 %) para, finalmente, en la 8.ª h., ascender ligeramente hasta alcanzar un descenso de un 20 %.

En las gráficas correspondientes a los perros pancreoprivos existen dos curvas, una confeccionada con trazo continuo, correspondiente a 5 perros normales a los que se les administró el fármaco por vía rectal para que nos sirvieran de control ; y la otra curva, en trazo discontinuo, corresponde a 8 perros pancreoprivos, en la cual se observa un marcado ascenso de la glucemia, que alcanza los valores de un 25 % a las 4 h., un 38 % a las 6 h. e, igualmente, un 38 % a las 8 h.

La tercera gráfica corresponde a un total de 8 perros aloxanizados, y en los cuales se observa un descenso gradual y progresivo desde un 10 % a las 4 h., pasando por un 16 % a las 6 h., hasta alcanzar un 22 % a las 8 h.

Discusión

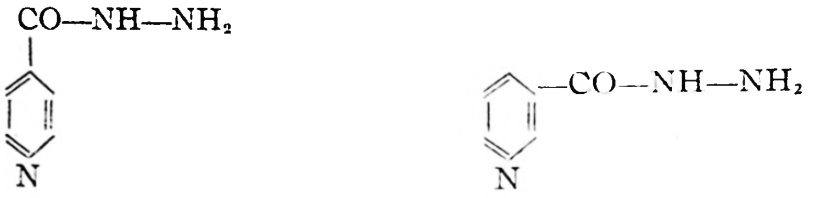
De la lectura de las gráficas precedentes se deducen algunas consecuencias de interés para juzgar el mecanismo de acción de las hidracidas del ácido isonicotínico.

Hemos confirmado en el perro los datos obtenidos (LUNTZ y STADLER) en el hombre y extendido al estudio a los hombres aloxanizados y pancreoprivos. En el perro normal se aprecia una clara acción hipoglucemiante a dosis de 15 a 10 mg. A dosis mayores hay una primera fase de ascenso glucémico que no se aprecia con las citadas dosis de 10 y 15 mg. Con 50 mg. por kilogramo de peso el producto se manifiesta como considerablemente tóxico en la especie estudiada, causando la muerte de un 25 % de los animales ; a veces a los 15 minutos de administrado el producto y con glucemia elevada.

Esta acción hipoglucemiante y tóxica de la substancia estudiada creemos se debe al grupo —NH—NH_2, ya que el resto

—CO—NH_2, unido al mismo núcleo piridínico, no provoca los efectos antes indicados.

En todo caso, proyectamos realizar este mismo estudio en la hidracida del ácido nicotínico, ya que el cambio de posición pudiera alterar las condiciones tóxicas.



La gráfica núm. 2 (perros pancreoprivos) deja entrever que no solamente no actúa este fármaco en los perros privados de páncreas sino que, por el contrario, les produce una marcada hiperglucemia, al igual que nos sucedía en nuestros anteriores trabajos con las sulfamidas (1) (5) y (6).

En los perros aloxanizados (gráfica núm. 3) existe un ligero pero continuo descenso de la glucemia en todos los animales empleados, superando en este aspecto, aparentemente, a las sulfamidas.

Pese a su estructura química diferente, los resultados obtenidos con animales normales, aloxanizados y pancreoprivos, concuerdan con las sulfamidas hipoglucemiantes. ¿Será igual el mecanismo de acción por estimulación de células beta?

Resumen

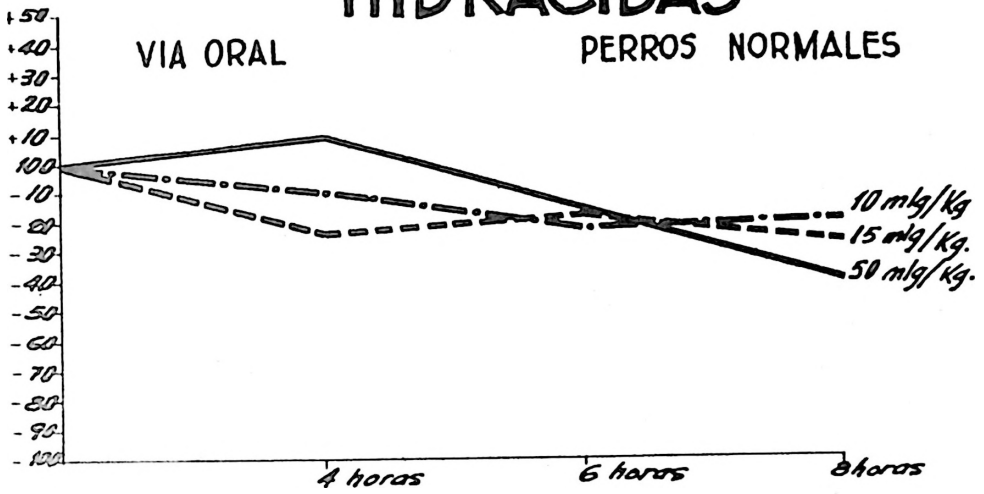
Se estudia en perros normales, aloxanizados y pancreoprivos la acción de la hidracida del ácido isonicotínico sobre la glucemia en perros, empleando la metódica de nuestros anteriores trabajos.

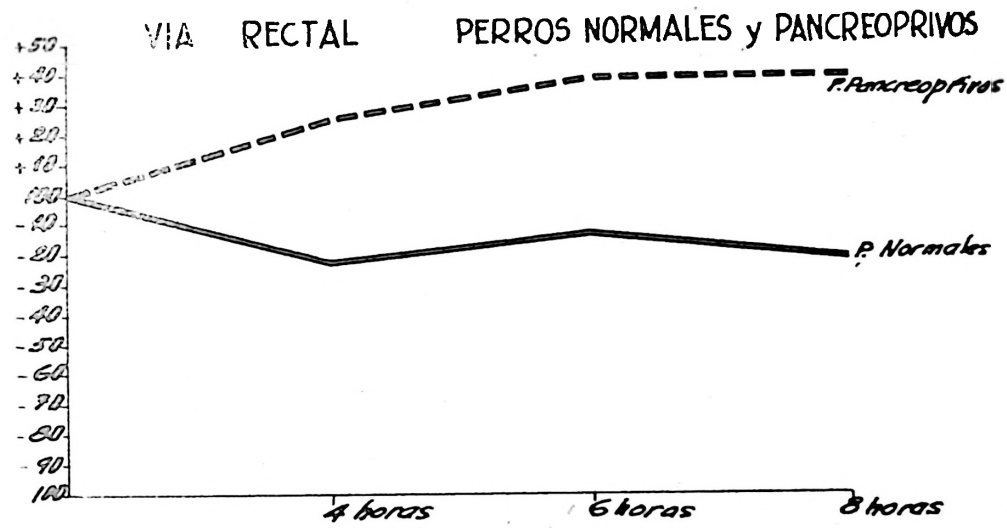
Los resultados se expresan en las gráficas 1, 2 y 3, correspondiendo, respectivamente, la primera a perros normales empleando 50, 15 y 10 miligramos de hidracida por kilogramo de peso. La segunda a perros normales y pancreoprivos cuando se emplea la vía rectal a dosis de 15 miligramos por kilogramo y la tercera gráfica corresponde a perros aloxanizados cuando se emplea igualmente 15 miligramos por kilogramo por vía oral como en la primera gráfica.

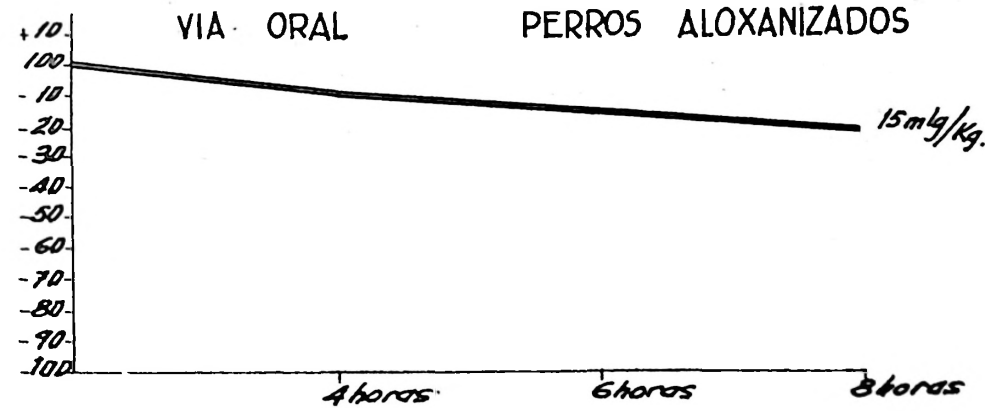
De los presentes resultados se deduce que la acción hipoglucemiante (y la tóxica, que aparece en un 25 % de los animales cuando se administra 50 miligramos por kilogramo de peso) de la substancia empleada creemos se debe al grupo —NH—NH_2 ya que el resto —CO—NH_2 unido al mismo núcleo piridínico no provoca los efectos antes indicados.

Proyectamos realizar este mismo estudio en la hidracida del ácido nicotínico.

HIDRACIDAS


VIA ORAL
PERROS NORMALES
+50
+40
+30
+20
+10
100
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
10 mlg/Kg
15 mlg/Kg.
50 mlg/Kg.
4 horas
6 horas
8 horas


VIA RECTAL
PERROS NORMALES y PANCREOPRIVOS
+50
+40
+30
+20
+10
100
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
P. Pancreopriros
P. Normales
4 horas
6 horas
8 horas


VIA ORAL
PERROS ALOXANIZADOS
+10
100
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
15 mlg/Kg.
4 horas
6 horas
8 horas

A pesar de la diferencia estructural química de esta substancia con las sulfamidas hipoglucemiantes los resultados obtenidos concuerdan con aquellas, por lo que podemos pensar si ¿será igual el mecanismo de acción de este fármaco por estimulación de las células beta?

Summary

A contribution to the study of the hypoglycemic action of the hydrazides of the isonicotinic acid on normal alloxanized and pancreatectomized dogs

The action of the isonicotinic acid hydrazide on the glycemia of normal, treated with aloxan and pancreatectomized dogs is studied, using the same method as on our previous works.

The results are expressed on graphics 1, 2 and 3, corresponding the first to normal dogs using doses of 50, 15 and 10 milligrams of hydrazide per Kg. orally. The second corresponds to normal and pancreatectomized dogs at doses of 15 milligrams per Kg. rectally and the third to dogs treated with aloxan at doses of 15 milligrams per Kg. orally, as on the first graphic.

The results obtained with normal dogs are opposed in the glycemia at 4 hours in that with a dose of 50 milligrams we see an increase of 9 % which with a dose of 15 milligrams corresponds to a glycemic decrease of 24 % and on the contrary on the eigth hour the greatest decrease corresponds to a dose of 50 milligrams which reaches a value of 40 % against a dose of 10 milligrams which only reaches a decrease of 20 %.

On the graphic corresponding to the pancreatectomized dogs a glycemia increase of 25 % is observed after 4 hour and of 38 % after 6 and 8 hours. On the same graphic we include a curve corresponding to normal dogs using the same dose rectally.

On the third graphic, corresponding to dogs treated with aloxan, we observe a continuous decrease which starts with 10 % after 4 hours and reaches 22 % after 8 hours passing through 16 % after 6 hours.

From these results it is deduced that the hypoglycemic action (and the toxic, which appears in 25 % of the dogs when it is administered at a dose of 50 milligrams per Kg of weight) of this substance which is being studied is due to the —NH—NH_2 group because the —CO—NH_2 rest united to the same pyridine nucleous does not provoke the effects indicated before.

We are planning to realize this same study with the nicotinic acid hydrazide.

In view of these results, which are in accord with those of the hypoglycemic sulfonamides, we can wonder if perhaps their way of action are the same, by stimulating the beta cells.

Bibliografía

(1) ANTÓN V., y GONZÁLEZ REY M. : *Bull. Societ. de Chim. Biol.*, n.º **4**, 1957.

(2) GARCÍA BLANCO, J., ANTÓN, V. : *R. esp. de Fisiol.*, **14**, 17, 1958.

(3) GARCÍA BLANCO, J., ANTÓN, V. : *R. esp. de Fisiol.*, **14**, 119, 1958.

(4) GARCÍA BLANCO, J., ANTÓN, V. : *R. esp. de Fisiol.*, **14**, 123, 1958.

(5) GONZÁLEZ REY, M., y ANTÓN, V. : *R. esp. de Fisiol.*, **13**, 9, 1957.

(6) GONZÁLEZ REY, M., y ANTÓN, V. : *R. esp. de Fisiol.*, **13**, 195, 1957.

(7) LUNTZ, G., R., y SMITH, S., G. : *Brit M. Jour.* **1**, 296, 1953.

(8) LOUBATIERES, A. : *Bull. Societ. de Chim. Biol.*, n.º 4, 1957.

(9) MONCHE, J., y FERRER ARENILLAS, M. : *R. esp. Fisiol.*, **14**, 81, 1958.

(10) STADLER, L. : *Deut. Med. Wschr.*, **78**, 612, 1953.