

Laboratorio de Fisiología General (C.S.I.C.)
Facultad de Medicina
Valencia
(Director : J. García-Blanco)

Aumento de la acción hipoglucemiante de la cloropropamida por una isonicotinoil-hidrazina

por

V. Antón, J. V. Bori y J. L. Galbis

(Recibido para publicar el 7 de abril de 1965)

Se estudia la acción hipoglucemiante del 1-(2-(bencilcarbamil)etil-2-isonicotinoyl hidrazina (BEIH), en asociación con el 1-(p-clorobencenosulfonil)-3-propilurea. En un trabajo anterior de este Laboratorio se estudió el efecto de la Cloropropamida administrada por vía venosa a la dosis de 3 mg por kilo de peso (4). Por su parte, el BEIH presenta una acción discreta hipoglucemiante cuando se administran 10 mg *per os* y que alcanza su valor máximo cuando transcurren 8 horas.

Pensamos de interés asociar en la misma inyección ambos fármacos con el fin de analizar una posible potenciación de la Cloropropamida por el BEIH, sobre la glucemia. Hemos utilizado la vía safena y yugular, ya que estas dos son las que provocan mayores respuestas a la Cloropropamida.

Material y métodos **

Hemos utilizado perros de 5 a 10 kilos de peso de ambos sexos, desechando las hembras con sospecha de embarazo.

Un total de 73 perros han sido distribuidos de la siguiente forma: A 10 perros se les ha administrado Cloropropamida por vía safena y a 11 por vía yugular. A 15, BEIH por vía safena y a 12 por vía yugular; Ambos productos asociados se han administrado a 12 perros por la vía safena y a 13 por la vía yugular.

Las inyecciones han sido realizadas en un volumen constante de 10 c.c. de agua destilada. El BEIH se disolvía bien en caliente. En la asociación con cloropropamida añadíamos 3 mg de bicarbonato sódico por kilo de peso, con el fin

* Deseamos hacer constar nuestro agradecimiento a la C.P.E. del Ministerio de Educación Nacional, por la ayuda concedida para la realización de este trabajo.

** Debemos expresar nuestro agradecimiento a los Laboratorios Kuhlman de París por el anestésico gentilmente facilitado, así como a la casa Pfizer por el 1-(2-(bencilcarbamil)etil-2-isonicotinoyl hidrazina y cloropropamida (producto puro).

De igual forma queremos quede constancia del entusiasmo puesto por el Sr. Gandía y los A.T.S. Sres. Marín y Rioja.

de facilitar la solución. Las dosis utilizadas han sido de 10 mg de BEIH por kilo de peso, y de 3 mg por kilo de peso de Cloropropamida. Las tomas de sangre han sido realizadas en la arteria o vena femoral, a los 30, 60 y 90 minutos.

Todos los animales han sido sometidos a la anestesia Cloralósica, según el proceder de distintos trabajos, y teniendo la precaución de efectuar una toma de sangre a los 15 minutos de introducido el anestésico (tiempo que consideramos indispensable para la normalización glucémica, alterada por la introducción de la cloralosa). Esta toma nos sirve como patrón de comparación de las sucesivas.

El método de determinación de la glucemia ha sido el de Hagedorn Jensen.

Resultados

Los resultados obtenidos se recogen en las gráficas expresados en tantos por cien. Los correspondientes a animales

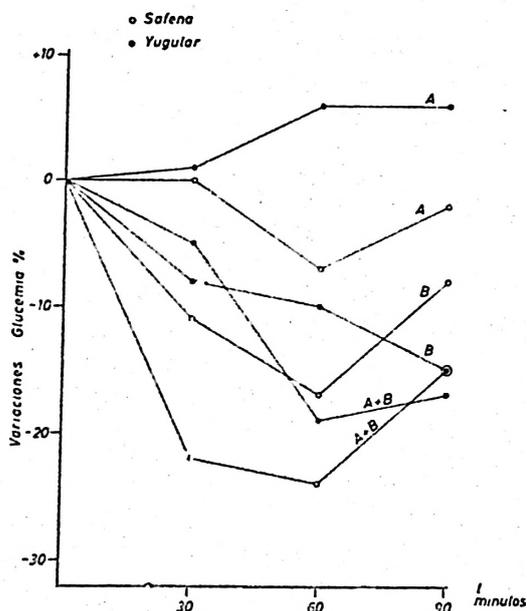


FIG. 1. — Efecto de la cloropropamida (B), de la isoniotinóil-hidrazina (A) y de la asociación de ambas (A + B) sobre la glucemia en perros normales.

sometidos a la acción de la cloropropamida por vía safena y yugular, han sido publicados en un trabajo anterior (4).

El BEIH sólo, administrado por vía safena y yugular en los tiempos considerados, casi carece de acción hipoglucemiante. En el primer caso, a los 30 minutos no se ha modificado la glucemia; a los 60 alcanza su mayor descenso con un -7% y a los 90 vuelve a ascender sin alcanzar el nivel inicial a un -2% . En la segunda vía, en todo momento se mantiene a un nivel por encima de la glucemia inicial, siendo $+1$ por ciento a los 30 minutos, $+6\%$ a los 60 y no variando a los 90.

Con la cloropropamida se encontraron por vía safena unos descensos, máximos a los 60 minutos con un -17% , mínimo a los 90 con un -8% e intermedio a los 30 con un -11% . En la vía yugular, se vio un descenso máximo a los 90 minutos de -15% , mínimo de -8% a los 30 minutos e intermedio de un -10% a los 60.

Por lo que respecta a la acción hipoglucemiante de la combinación de ambos productos, tenemos en la vía safena unas hipoglucemias mucho más marcadas que en la yugular, del orden de -22% a los 30 minutos, -24% a los 60 y -15% a los 90 y en la segunda vía unos descensos de -19% a los 60 minutos, -17% a los 90 y -5% a los 30.

Discusión

A la vista de las gráficas obtenidas, llama en primer lugar la atención el hecho de que el BEIH a la misma dosis por kilo de peso, presenta respuestas totalmente distintas según sea la vía venosa utilizada, yugular o safena, pues en la primera el fármaco se comporta como hiperglucemiante y en la segunda vía utilizada como hipoglucemiante.

Sin embargo, la adición del BEIH a la cloropropamida, potencia la acción hi-

pogluceante de esta en la vía yugular, pese a que parece que debería disminuir su poder hipogluceante.

En lo que a la vía safena se refiere, actúan ambos productos por separado como hipogluceantes.

Finalmente, con la asociación de ambos fármacos se potencia en las dos vías la acción hipogluceante de la cloropropamida.

Resumen

Se estudia en perros el efecto sobre la glucemia del 1-(2-bencilcarbamil)etil-2-isonicotinoyl hidrazina (BEIH) sola o en asociación con la cloropropamida. Con BEIH (10 mg/kg) hay ligera hiperglucemia por vía yugular y ligera hipoglucemia por vía safena. La cloropropamida (3 mg/kg) fue hipogluceante por ambas vías.

La asociación de ambos produce un refuerzo del efecto hipogluceante de la cloropropamida tanto por vía safena como yugular.

Summary

Increase in the hypoglycaemia action of chloropropamide through an isonicotinoil-hydrazine

A study has been made on dogs, under chloralose anesthesia, of the effect of 1-(2-(benzylcarbanyl)-ethyl-2-isonicotinol hydrazide (BEIH), alone or in conjunction with chloropropamide, on glycaemia (0, 30, 60 and 90 min.).

With BEIH (10 mg/kg) through the jugular vein a slight hyperglycaemia was

produced and, through the saphenous, a slight hypoglycaemia. The chloropropamide (3 mg/kg) produced hypoglycaemia through both. The association of the two (10 mg BEIH + 3 mg Chloropropamide) produced an increase in the hypoglycaemia effect of the chloropropamide, whether in the saphenous or in the jugular vein.

Bibliografía

- (1) ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 15, 91, 1959.
- (2) ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 14, 9, 1958.
- (3) ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 16, 207, 1960.
- (4) ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 18, 119, 1962.
- (5) ANTÓN, V. y GONZÁLEZ REY, M. : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 39, suppl. IV, 1957.
- (6) ANTÓN, V. y GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, J. : *R. esp. Fisiol.*, 20, 4, 1964.
- (7) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 14, 17, 1958.
- (8) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 14, 123, 1958.
- (9) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 14, 119, 1958.
- (10) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 17, 137, 1961.
- (11) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V. : *An. Ins. Farm. Esp.*, VII, 97, 1958.
- (12) GONZÁLEZ REY, M. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 13, 9, 1957.
- (13) GONZÁLEZ REY, M. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 13, 195, 1957.
- (14) LOUBATIERES, A. : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 39, suppl. IV, 1957.
- (15) MARCO, V. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.*, 15, 119, 1959.

