

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUADALAJARA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TOXICIDAD EXPERIMENTAL
DE LA
HIDRAZIDA DEL ÁCIDO
ISONICOTÍNICO

Trabajo que presenta como Tesis
para su Examen Profesional la Srta.
ELENA PSIHAS



QUÍMICA

GUADALAJARA, MARZO 28 DE 1953



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis queridos padres con inmenso cariño y respeto. A mis maestros y compañeros con afecto. A los Sres Dres. Guillermo Santoscoy y Demetrio Sánchez, con sumo agradecimiento por su valiosa dirección y ayuda en el presente trabajo.

- I.—INTRODUCCIÓN
- II.—QUÍMICA DE LA HIDRAZIDA
- III.—FARMACOLOGÍA
- IV.—MÉTODO GENERAL UTILIZADO
- V.—RESULTADOS OBTENIDOS
- VI.—DISCUSIÓN
- VII.—SUMARIO Y CONCLUSIONES
- VIII.—BIBLIOGRAFÍA

ESTE TRABAJO SE VERIFICÓ EN EL SANATORIO
DE ZOQUIPAN, JALISCO

INTRODUCCIÓN

LA HIDRAZIDA del ácido isonicotínico se conoce desde hace muchos años, habiendo sido sintetizada por vez primera en 1912 por Hans Meyer y J. Mally en la Universidad Alemana de Praga.

La Tuberculosis experimental vino a ser notablemente influenciada por la actividad terapéutica de los derivados de la hidrazida del ácido isonicotínico observada por Grunberg y Schinitzer.¹ Steenken y Wolinsky confirmaron estas observaciones.² Dos han sido los medicamentos principalmente estudiados, la hidrazida del ácido isonicotínico y 1-isonicotinil 2-isopropil hidrazida.

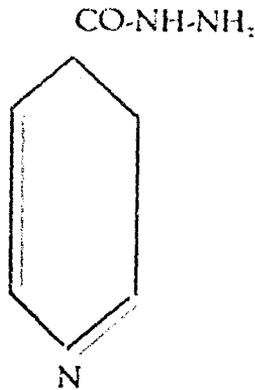
Estos compuestos se administraron diariamente durante trece semanas a ratas y perros a fin de ver la posibilidad de determinar la dosis útil en el hombre.³

Nosotros quisimos colaborar en la investigación de la Toxicología de esta droga, utilizando, el conejo, como animal de experimentación.

QUIMICA

LA SUBSTANCIA se deriva del ácido isonicotínico que tiene un grupo ácido en posición "para" respecto del nitrógeno, lo cual lo diferencia de sus isómeros.

Las hidrazidas resultan de la combinación de la hidrazina (H_2N-NH_2) con un ácido orgánico que en nuestro caso es el ácido isonicotínico, su fórmula es:



Hidrazida isonicotínica

Substancia cristalina, soluble en el agua con reacción ligeramente alcalina, reduce la solución de Fehling y la amoniacal de nitrato de plata. Se presenta en forma de un polvo blanco con P: M. : 137. su solución acuosa a 10 % tiene un pH entre 7 y 8.

FARMACOLOGÍA

SE ABSORBE por vía digestiva, eliminándose casi totalmente por la orina en las primeras 24 horas.

La concentración máxima en la sangre con una dosis simple de 3 Mg. por kilo de peso se obtiene entre una y seis horas después de su ingestión.

Su actividad anti-tuberculosa es muy notable, basta una concentración de 0.015 miligramos por c.c. de cultivo para que dicho germen no se desarrolle *in vitro*.

Es notable su especificidad para este germen siendo inactivo para otros (*salmonella*, *trypanozoma equiperdum*, *estreptococo hemolítico*, *pneumococo*, etc).

MATERIAL UTILIZADO Y METODOS SEGUIDOS

NUESTRA idea esencial fue conocer desde el punto de vista anatomopatológico los cambios morfológicos tisulares que pudieran presentarse en algunos de los tejidos del conejo, por lo cual tomamos en cuenta la posibilidad de una intoxicación aguda por la hidrazida ocasionada por dosis masivas del medicamento; una intoxicación sub-aguda determinada por la administración diaria de dosis relativamente grandes; una intoxicación crónica determinada por dosis relativamente pequeñas del medicamento. Por lo tanto para poder llevar a cabo este trabajo utilizamos 59 conejos, los cuales fueron divididos en 3 grupos, correspondientes a cada uno de los efectos por investigar.

La droga por nosotros utilizada fue la hidrazina del Ácido Isonicotínico y en todos los casos fue administrada a los conejos por vía oral o intravenosa.

Al primer grupo de animales (4 conejos) le fue administrado a razón de 400 miligramos por kilo de peso por vía intravenosa y como dosis única.

Al segundo grupo (27 conejos) se les administró dosis variables entre 50 y 250 miligramos por kilo de peso, habiéndoseles administrado diariamente por vía oral, mientras no se presentó la muerte del animal.

Al tercer grupo (8 conejos) 25 miligramos por kilo de peso, por vía oral y diariamente durante 12 semanas, al cabo de los cuales fueron sacrificados.

Se procuró que los animales fueran seleccionados de la misma raza, de la misma edad y de peso aproximadamente igual.

La alimentación y condiciones higiénicas fueron óptimas, llevándose durante la observación un control cuidadoso diario del peso y de los alimentos ingeridos.

Todo animal fue autopsiado inmediatamente que moría espontáneamente o era sacrificado. Así mismo fueron separados el pulmón, hígado, bazo, páncreas, estómago, suprarrenal, corazón, riñón y ovario para su estudio anatomopatológico.

RESULTADOS OBTENIDOS

TOXICIDAD AGUDA.—La intoxicación aguda fue provocada en cuatro conejos por la administración de 400 miligramos por kilo de peso por vía intravenosa; media hora después de inyectado el medicamento se presentaron convulsiones con contracciones tónicas, seguidas por pérdida de equilibrio y excitación; la muerte se presentó aproximadamente a las dos horas precedida de un período de tranquilidad. En la autopsia se encontró una dilatación del corazón derecho, el pulmón y los ovarios congestionados y algunos de ellos ligeramente hemorrágicos.

El estudio histológico nos mostró el pulmón congestionado y con pequeñas zonas de atelectasia; congestión de los bazo renales e infiltración leucocitaria leve.

TOXICIDAD SUB-AGUDA.—En estos estudios la hidrazida fue administrada oralmente a un grupo de 27 conejos; inicialmente la dosis fue de 10 a 25 miligramos por kilo de peso, sin embargo, al cabo de 5 días fue aumentada a 125 miligramos y posteriormente a 250 por kilo de peso. A 8 conejos se les administró desde la dosis inicial, dosis relativamente grandes, presentándose la muerte en un tiempo variable de 5 a 7 días. Sin embargo a los conejos que se les dio dosis pequeñas iniciales y luego se les aumentó a dosis mayores, se presentó la muerte en un tiempo variable de 3 a 5 días después del aumento de dosis. El peso de estos animales se conservó sensiblemente igual, en el apetito no mostraron ninguna modifica-

ción. En la autopsia se encontró el pulmón congestionado y con frecuencia hemorrágico.

El estudio histopatológico nos mostró en la mayoría de estos conejos el pulmón con pequeñas zonas de atelectacia, congestión y un pequeño infiltrado leucocitario.

El hígado se encontró con una hepatitis intersticial en el 50 %; retención parcial de bilis con dilatación de los canales e impregnación del parénquima en un 55 %; una cirrosis incipiente fue observada en el 40 %; esteatosis más o menos marcada en el 45 % y por fin una marcada congestión en el 36 por ciento de los conejos.

En el riñón se encontró una notable congestión en el 36 % y acompañada de infiltración leucocitaria en el 18 %. Se encontraron algunos tubos dilatados con el epitelio adematizado y abundante descamación. En el 31 % de los bazo encontramos plétora.

Toxicidad crónica.—A los 8 conejos utilizados se les administró 25 miligramos por kilo de peso diariamente por vía oral durante 12 semanas, al fin de las cuales fueron sacrificados. Todos éstos animales siguieron su vida normal sin ninguna modificación y ningún fenómeno especial. En la autopsia se encontró el hígado ligeramente congestionado.

En el estudio histológico encontramos una ligera y constante congestión hepática y renal con dilatación de los bazo, plétora y ligero infiltrado leucocitario.

Se utilizaron 4 hembras embarazadas y en ninguna se presentó aborto.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

1

Se estudia el efecto tóxico experimental de la Hidrazida del Ácido Isonicotínico en 39 conejos, esencialmente el cambio morfológico de los tejidos principales.

2

Se hicieron tres grupos de conejos buscando en el primero intoxicación aguda por el medicamento; en el segundo la intoxicación sub-aguda; en el tercero la intoxicación crónica. Para ello se administraron dosis variables de 25 a 400 mgls. por kilo de peso y por día.

3

En el primer grupo encontramos una dilatación del corazón derecho, el pulmón congestionado y con pequeñas zonas de atelectacia. Ovarios congestionados.

4

El segundo grupo mostró también el pulmón congestionado y con zonas de atelectacia. El hígado mostró hepatitis, retención de bilis, cirrosis incipiente, esteatosis más o menos mar-

cada y una intensa congestión. En el riñón se observó dilatación de los tubos con adematización del epitelio.

5

En el tercer grupo encontramos en todos los casos una congestión de hígado y del riñón, con dilatación de los bazo, plétora e infiltrado leucocitario.

6

En las hembras embarazadas que se observaron, ~~se~~ presentó el aborto.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Grunberg y Schnitzer. *Quart Bull Sea View Hospital* 13, 3, 1952.
- ¹ Steenken y Wolinsky. *Am. Rev. Tuberc.* 1952, 65, 365.
- ¹ Benzo, Stefko y Roe. *Am. Rev. Tuberc.* 1952, 65, 376.