

## ORIGINALES

## ACCION DE LA 7-ACETOSOLAMIDA SOBRE LA GLUCEMIA

R. QUIROGA CORREA.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBARÉN.

La glucosa sanguínea es metabolito que interviene en la homeostasis, regula las reacciones tisulares y organógenas y traduce las variaciones del organismo, sea en estados de salud y morbosos.

Como todo metabolito, la glucosa de la sangre participa en la actividad farmacodinámica de muchos remedios, y sus variaciones por la acetosolamida merecen particular interés, sobre todo en aquellos sujetos que, teniendo perturbación glucídica, ofrecen también variaciones cuantitativas de los electrolitos sanguíneos.

Al ingresar a la Farmacoterapia la acetosolamida, en 1950, gracias al descubrimiento que realizó FRANK M. BERGER y sus cols., demostrando que inhibe la anhidrasa carbónica y que por esto favorece la diuresis por acción extrarenal, se ha tratado de comprobar si la acetosolamida influye sobre la glucemia porque hay poliuria en la diabetes y podrían las alteraciones glucídicas cooperar en la actividad de esta sustancia farmacológica, que incrementa la cantidad de orina y la eliminación de varios electrolitos.

En el Perú han estudiado la acción farmacoterápica de la acetosolamida: JAIME BODERO TAPIA<sup>6</sup> en 1955, quien realizó ensayos clínicos con la acetosolamida en un grupo de pacientes afectados de glomérulo-nefritis difusa; JULIO JUY HUAMÁN<sup>21</sup> en el mismo año, que estudió los efectos sobre la excreción de orina y sodio en la insuficiencia cardíaca congestiva; DANILO DE LA TORRE BELAÜNDE<sup>8</sup>, que en 1955 empleó esta sustancia farmacológica en el tratamiento del glaucoma; LEONARDO RODRÍGUEZ BROGLIO<sup>32</sup>, quien en 1955 estudió la inhibición de la anhidrasa carbónica aplicada a la clínica; HAYDEE HERENCIA CHÁVEZ<sup>19</sup>, que en 1956 investigó sus efectos sobre la excreción de orina en la toxemia del embarazo, y, por último, en el mismo año, GUILLERMO MORALES STIGLICH y JULIO JUY HUAMÁN<sup>20</sup>, quienes estudiaron la acción del diamox sobre el sodio y el agua de la orina en la insuficiencia cardíaca congestiva.

En este trabajo estudio la acción de la acetosolamida sobre la glucemia, tanto en sujetos

aparentemente sanos cuanto en enfermos, y lo desarrollo en las siguientes partes: En la primera, estudio en forma breve las variaciones de los metabolitos por acción de la acetosolamida; en la segunda parte, relato las variaciones glucémicas por la acetosolamida que otros investigadores comprobaron; en la tercera, refiero las investigaciones efectuadas e interpreto los resultados, formulando en seguida las conclusiones y citando al final la bibliografía consultada.

Dejo constancia de mi agradecimiento al doctor CARLOS A. BAMBARÉN, catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos, por haberme sugerido el tema, prestándome su inteligente y hábil dirección y proporcionándome datos bibliográficos; al doctor VITALIANO MANRIQUE, jefe del Laboratorio de las Clínicas del Hospital Dos de Mayo, que me brindó facilidades para realizar la parte práctica; a la Q. F., señorita Ada Villanueva, hemerotecaria de la Facultad, por su colaboración en los cálculos matemático-estadísticos, y a don Carlos Lassús, representante de Lederle en Lima, quien me proporcionó acetosolamida (Diamox), nombre patentado con que se expende la sustancia farmacológica.

## ACCIÓN DE LA ACETOSOLAMIDA SOBRE LOS METABOLITOS.

Los metabolitos son sustancias que aparecen en el curso de la actividad funcional de los órganos, integran la sangre, participan en la homeostasia y regulan en general la vida, la salud y la reacción del organismo ante las agresiones morbosas, convirtiéndose muchos en elementos semiológicos que ayudan al diagnóstico de las enfermedades.

La acetosolamida, al inhibir la anhidrasa carbónica, influye sobre la compleja y variada sinergia enzimática que mantiene el funcionamiento orgánico y que regula la bioestasis; entre estos hechos, debe recordarse que las constantes glucémicas resultan de la intervención del glucagón, de la insulina, de la insulina y de varios electrolitos que cooperan para que se lleve a cabo la formación de glucógeno, la glucogenolisis, la glucolisis y la acidosis diabética.

Las variaciones de los metabolitos glucídicos por acción de la acetosolamida merecen consideración particular, porque su concentración se perturba cuando el organismo retiene agua, sea

como elemento de defensa para conservar la salud, sea como reacción de desfallecimiento o de "stress" producido por acción de la causa morbígena.

El metabolismo intermediario de los glúcidos ha pasado por tres etapas distintas, que empezó con la fermentación alcohólica, luego con el aislamiento e identificación de los distintos ésteres del ácido fosfórico que intervienen en la fosforilación de los glúcidos y, por último, con el descubrimiento de la naturaleza y modo de acción de los distintos cofermentos, y en particular de aquellos que dan ácido fosfórico. El papel del ácido láctico, por un lado, y del ácido nítrico, por otro, completan el conocimiento del metabolismo glucídico, que se concreta con el denominado ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

SANTIAGO PI SUÑER<sup>30</sup> dice que el metabolismo intermediario de los glúcidos comprende dos fases. Durante la primera, e independiente del oxígeno, la glucosa se convierte en ácido pirúvico, y en la segunda, éste es oxidado dentro del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y se convierte en su totalidad en agua y anhídrido carbónico.

VENANCIO DEULOFEU y AGUSTÍN D. MARENZI<sup>9</sup>, de Buenos Aires, reafirmando el criterio general, exponen que el origen de los glúcidos depende de la alimentación, pudiendo derivarse de las proteínas y lípidos.

El proceso íntimo de la utilización de los glúcidos, afirma M. SPINETTI-BERTI<sup>33</sup>, de Mérida (Venezuela), comprende una serie de reacciones químicas cuya característica es la de ir transformando las moléculas hidrocarbonadas en otras más pequeñas, liberándose energía. De esta manera se llega a los productos finales del metabolismo glucídico, que son el anhídrido carbónico y el agua; pero antes se observan una serie de reacciones intermediarias, sea que se atraviese, al menos en parte, por la fase del ácido láctico, sea que la escisión se detenga completamente en la formación del ácido pirúvico.

Según PEDRO PONS<sup>31</sup>, de Barcelona, el ácido pirúvico, metabolito fundamental en el metabolismo glucídico, aún más que el ácido láctico, es el punto clave o centro alrededor del cual giran una serie de procesos como la fase anoxibiótica, etc., y donde coincide el metabolismo en sus dos fases, anabólica y catabólica, porque en ella se efectúa la interconversión de glúcidos, prótidos y lípidos.

DE SOLDATI y BALASSANIAN<sup>10</sup> y MAGGI<sup>23</sup> y colaboradores, de Buenos Aires, expusieron en 1954, en el ambiente médico argentino, el mecanismo de la acción farmacológica de la acetozolamida que bloquea la anhidrasa carbónica, impidiendo la formación de  $H_2CO_3$  e interfiere el proceso de acidificación de la orina, por disminución del ión  $H^+$  y poca reabsorción del ión  $CC_3H^-$ , que trae como consecuencia diuresis con orinas alcalinas y excreción de fosfatos, pero no mencionan su influencia sobre la glucemia.

PAUL VIVIEN<sup>36</sup> afirma que la anhidrasa carbónica contiene zinc y que se encuentra en gran concentración en los eritrocitos, corteza suprarrenal y mucosa gástrica, desempeñando en cada uno de estos tejidos importante papel catalizador; así, por ejemplo, juega rol importante en la respiración pulmonar y tisular, al transportar anhídrido carbónico y favorecer el equilibrio ácido-básico de la sangre.

ESPINAR LA FUENTE<sup>11</sup> y cols., de Madrid; ARNE GRANATH<sup>15</sup>, de Suecia, y GAZMURI RENATO<sup>14</sup> y cols., de Chile, probaron que a nivel del riñón la anhidrasa carbónica acidifica la orina, evitando la pérdida de bases. El filtrado glomerular es alcalino, como el plasma sanguíneo, pero la orina es ácida porque el riñón elimina  $H^+$  debido a que el producto final del metabolismo es ácido. Al llegar el filtrado glomerular al túbulo, el  $CO_2$ , proveniente del propio metabolismo celular y la circulación renal, es hidratado por acción de la anhidrasa carbónica, formando  $H_2CO_3$  y los iones resultantes; el  $CO_3H$  se combina con el sodio, pasando a la sangre, mientras que el  $H^+$  de los sulfatos,  $PO_4$  y lactatos, pasan a la orina, siendo excretados con los iones ácidos y el  $NH_4$ .

Por su interconversión en la reacción de hidratos y deshidratación de  $CO_2$ , la anhidrasa carbónica mantiene constante la relación



sistema "buffer" de tan importante rol en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico.

MAREN<sup>24</sup> y cols., en Estados Unidos de Norteamérica; IGLESIAS BETANCOURT<sup>20</sup> y cols., en Cuba; SUÁREZ RAMÓN<sup>34</sup> y cols., en Puerto Rico, y BERETERVIDE y DI BENEDETO<sup>5</sup> en la Argentina, estudiaron la farmacología de la acetozolamida, después de una dosis única por vía oral en el hombre, perro y rata, y se concretaron a afirmar que la sustancia farmacológica se absorbe rápidamente y se excreta por el riñón, siendo su tiempo de eliminación en el perro de dos tercios aproximadamente del que corresponde a la filtración glomerular en el hombre, no encontrando otra acción significativa de la acetozolamida que inhibir la anhidrasa carbónica.

La acetozolamida, según PÉREZ ANDRÉ<sup>29</sup> y colaboradores, de Cuba, y ARAÚJO VILLELA<sup>3</sup>, de Brasil, se absorbe por el tractus gastrointestinal en todas las especies animales, incluyendo al hombre; "in vivo" e "in vitro", el poder inhibitor sobre la anhidrasa carbónica es reversible, habiéndose demostrado que la acetozolamida es de 50 a 400 veces más activa como inhibidora.

Según A. FALBRIARD<sup>12</sup>, que fué el primero en usar acetozolamida en el hombre, aumenta la excreción de sodio y de bicarbonato en la orina y disminuye el amoníaco. El aumento de excre-



ción de fosfatos es mucho menor que la de sodio. La composición química de la sangre permanece dentro de los límites normales.

La acción de la acetozolamida sobre los fosfatos y el ácido fosfórico, tan importantes en el metabolismo hidrocarbonado, hace pensar que los metabolitos, entre los que está la glucosa, varíen por acción diferente del mecanismo diurético.

J. ANDRÉU URRÁ y M. RÍOS MOZO<sup>2</sup> afirman que como la anhidrasa carbónica contiene zinc, y ésta se inhibe por la acetozolamida, esta inhibición de la enzima afectaría directamente al contenido en zinc del organismo, que influye en la regulación de los glúcidos, según hipótesis que sostiene que el zinc contenido en la insulina está vinculado con la regulación glucémica.

Como esta hipótesis es poco conocida en el Perú, voy a exponerla en seguida. J. ANDRÉU URRÁ<sup>1</sup> ha demostrado que, inyectando sustancias orgánicas que reaccionen con el zinc, se forman complejos que lo hacen metabólicamente inactivo, debido a las lesiones de las células beta de los islotes de Langerhans y al papel esencial que en el metabolismo de los hidratos de carbono ejerce el zinc, pues al inactivarse químicamente en los islotes de Langerhans aparece la diabetes por el papel del zinc en el metabolismo en general y en el recambio de los hidratos de carbono.

Las referencias citadas prueban que la acetozolamida es sustancia farmacológica diurética y potente inhibidor de la anhidrasa carbónica y que intensifica la excreción renal del agua y cloruro de sodio, pero no se ha estudiado su acción farmacodinámica sobre los metabolitos de la sangre no obstante el interés que posee.

#### ACCIÓN DE LA ACETOSOLAMIDA SOBRE LA GLUCEMIA.

Las relaciones entre glucosa y funcionamiento del organismo animal son muy vastas y complejas, pero los progresos realizados en los últimos tiempos sobre esta materia son realmente extraordinarios.

La glucosa es el más necesario de los hidratos de carbono, como dice HARROW<sup>18</sup>, para las necesidades vitales de los seres animales.

MONSELEY, MCCORD, BARODY, WEEKS e IVESTER<sup>27</sup> describieron un caso de shock insulínico en un paciente con diabetes renal que recibía acetozolamida como diurético. Posteriormente, en personas normales, estudiaron el efecto de esta sustancia farmacológica en la tolerancia a la sobrecarga de glucosa. Según sus investigaciones, no hubo cambios importantes en la curva de tolerancia a la glucosa, que se administró por vía venosa, agregando o no acetozolamida. Afirman que la administración de glucosa por vía oral, para seguir la curva de tolerancia, es la más recomendable, porque su absorción en el

tracto gastrointestinal puede experimentar interferencias por la misma barrera intestinal.

J. ANDRÉU y M. RÍOS MOZO<sup>2</sup>, de Sevilla, estudiaron experimentalmente en perros la acción de la acetozolamida sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, a través de su regulación glucémica, obteniendo sólo hipoglucemias transitorias.

MIGUEL MILLÁN<sup>25</sup>, de Santiago de Chile, estudió un caso de glaucoma en enfermo diabético, que trataba con acetozolamida e insulina, observando que la glucemia disminuye con dosis terapéuticas de acetozolamida, y aunque tiende a producir acidosis en los diabéticos, sin embargo, la acetozolamida no influyó en forma desfavorable al paciente, sino por el contrario, lo benefició disminuyendo la cantidad de azúcar en la sangre.

A. J. GROSSMAN y R. C. BATTERMAN<sup>17</sup> estudiaron la influencia de la acetozolamida sobre la glucemia en personas normales y diabéticas, y aunque la glucosa administrada por vía oral puede ser afectada, afirman que no se observa variación importante del azúcar sanguíneo o de la tolerancia a la glucosa durante la administración de acetozolamida.

MONSELEY y BARODY<sup>28</sup> refieren que el uso de acetozolamida da excelentes resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes renal con edema, procesos malignos con edemas y síndrome nefrítico debido a poliarteritis nodosa, disminuyendo inclusive la glucemia.

MARIO R. BAILA y JULIÁN ÁNGEL CINTAS<sup>4</sup>, de Buenos Aires, estudiaron dos pacientes: uno con diabetes, esclerosis vascular coronaria e insuficiencia cardíaca; el otro, insuficiencia cardíaca y diabetes, comprobando que la administración de acetozolamida es perfectamente tolerada.

KOMBLUETH y BENSLOMO<sup>22</sup> estudiaron la acción de la acetozolamida sobre la glucosa de la retina, dado que en ella hay gran concentración de la anhidrasa carbónica para catalizar la rápida disociación del ácido carbónico en agua y anhídrido carbónico. A pesar de emplear cuatrocientas veces las dosis de acetozolamida recomendable para el hombre, no influye en la utilización de glucosa retiniana.

GOODYER, WELT, DARRAGH, ABELE y MERONEY<sup>10</sup> estudiaron en sujetos normales la influencia diurética de la glucosa sobre la excreción urinaria del sodio, comprobando que el principal anión urinario es el cloro y que la pérdida del sodio es cubierta por el cloro y que no hay cambios significativos en la excreción de bicarbonato, a pesar de que este anión es el que se encuentra en mayor proporción de los aniones urinarios de excreción. En condiciones favorables, la excreción de bicarbonato disminuye, mientras que el promedio de excreción de otros electrolitos aumenta durante la diuresis glucosídica.

Como la glucosa normalmente se reabsorbe

por completo en el segmento proximal de los túbuli y la glucogénesis hepática regula el exceso de glucosa de la sangre circulante, se necesitaría gran aumento en su concentración para producir diuresis, y esto sólo se logra por la inyección intravenosa, provocando insignificante excreción de sodio.

Estas referencias prueban que la acción farmacodinámica de la acetosolamida sobre la glucemia no se ha estudiado aún en forma sistemática, que se necesita elaborar un plan de trabajo al respecto y que la materia es interesante de investigar.

#### INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

He investigado las variaciones de la glucemia por acción de la acetosolamida en 30 sujetos aparentemente sanos, en 10 enfermos con insuficiencia cardíaca, ocho epilépticos y nueve con cirrosis hepática. Todos del sexo masculino, de 18 a 74 años de edad.

La dosis de acetosolamida fué de 250 mg. diarios durante tres días; en total, 750 mg. administrados por vía oral, ingiriéndose generalmente después del desayuno.

La acetosolamida que utilicé la proporcionaron gentilmente los Laboratorios Lederle, representados en el Perú por don Carlos Lassús. Los sujetos aparentemente sanos fueron soldados y los enfermos procedieron de distintos Servicios del Hospital Dos de Mayo.

La extracción de sangre para cuantificar glucemia se hizo en ayunas. El anticoagulante empleado fué oxalato de potasio y fluoruro de sodio, que recomienda LEÓNIDAS CORONA<sup>7</sup>.

Se determinó glucosa antes y después de administrar acetosolamida, siguiendo la técnica fotocolorimétrica de FOLIN y WU<sup>13</sup>.

Los resultados obtenidos van a continuación:

#### VARIACIONES DE GLUCEMIA POR ACCION DE 750 MILIGRAMOS DE ACETOSOLAMIDA EN 30 SUJETOS APARENTEMENTE SANOS

Casos	Nom- bre	Edad	Glucemia inicial mg. %	Glucemia post. diamox mg. %	Disminuc. glucémica mg. %
1	S. A.	20	81	70	11
2	J. P.	18	76	66	10
3	J. L.	19	96	88	8
4	J. D.	20	78	70	8
5	J. J.	19	87	80	7
6	F. S.	23	85	78	7
7	T. H.	20	79	72	7
8	A. C.	20	78	71	7
9	F. H.	18	72	65	7
10	C. M.	20	99	93	6
11	N. C.	24	82	76	6
12	M. A.	19	89	84	5
13	M. Ch.	21	85	80	5
14	V. N.	21	75	70	5
15	R. Q.	25	72	67	5
16	P. S.	18	84	80	4

Casos	Nom- bre	Edad	Glucemia inicial mg. %	Glucemia post. diamox mg. %	Disminuc. glucémica mg. %
17	A. Y.	18	82	78	4
18	J. C.	19	82	78	4
19	G. L.	19	80	76	4
20	C. C.	19	80	76	4
21	M. I.	31	79	75	4
22	S. H.	20	77	73	4
23	S. C.	19	72	68	4
24	D. V.	18	71	67	4
25	C. C.	22	94	91	3
26	A. S.	22	89	86	3
27	A. S.	18	85	82	3
28	M. G.	19	78	75	3
29	O. H.	20	72	69	3
30	H. H.	24	71	68	3
Promedio.....			81	75,66	5,8

El análisis matemático-estadístico de los resultados proporcionó los siguientes coeficientes:

#### DISMINUCION DE GLUCOSA POR ACETOSOLAMIDA mg. %

Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variación	Cifras extremas
5,80 $\pm$ 0,37	2,06 $\pm$ 0,26	58 %	3-11

#### GRUPOS DE FRECUENCIA DE DISMINUCION DE GLUCOSA POR ACCION DE ACETOSOLAMIDA

GRUPOS	Número de casos
3 - 3,99 mg. %	6
4 - 4,99 "	8
5 - 5,99 "	5
6 - 6,99 "	2
7 - 7,99 "	5
8 - 8,99 "	2
9 - 9,99 "	0
10 - 10,99 "	1
11 - 11,99 "	1

#### VARIACIONES DE GLUCEMIA POR ACCION DE 750 MILIGRAMOS DE ACETOSOLAMIDA EN 10 SUJETOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Casos	Nom- bre	Edad	Glucemia inicial mg. %	Glucemia post. diamox mg. %	Disminuc. glucémica mg. %
1	G. L.	54	92	68	24
2	C. R.	72	82	60	22
3	G. O.	72	85	75	10
4	I. G.	58	72	64	8
5	J. M.	60	96	89	7
6	D. L.	61	86	81	5
7	I. S.	61	84	79	5
8	O. G.	73	80	75	5
9	A. F.	74	80	75	5
10	A. R.	72	71	66	5
Promedio.....			82,8	73,1	9,7

El análisis matemático-estadístico de los resultados proporcionó los siguientes resultados:

DISMINUCION DE GLUCOSA POR ACETOZOLAMIDA  
mg. %

Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variación	Cifras extremas
9,7 $\pm$ 2,28	6,84 $\pm$ 1,61	70,51 %	5-24

VARIACIONES DE GLUCEMIA POR ACCION DE 750 MI-  
LIGRAMOS DE ACETOZOLAMIDA EN OCHO SUJETOS  
CON EPILEPSIA

Casos	Nom- bre	Edad	Glucemia inicial mg. %	Glucemia post. diamox mg. %	Disminuc. glucémica mg. %
1	E. S.	48	85	78	7
2	J. C.	50	75	68	7
3	R. C.	35	90	84	6
4	O. R.	38	89	83	6
5	C. C.	40	79	73	6
6	O. N.	53	89	84	5
7	R. D.	26	76	71	5
8	A. M.	54	73	70	3
Promedio.....			82	76,37	5,62

El análisis matemático-estadístico de los resultados proporcionó los siguientes resultados:

DISMINUCION DE GLUCOSA POR ACETOZOLAMIDA  
mg. %

Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variación	Cifras extremas
5,62 $\pm$ 0,46	1,23 $\pm$ 0,32	22 %	3-7

	% de dism. de glucosa	Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variación	Cifras extremas
30 sanos .....	7,16	5,80 $\pm$ 0,37	2,06 $\pm$ 0,26	58 %	3-11
10 insuficiencia cardíaca .....	11,71	9,7 $\pm$ 2,28	6,84 $\pm$ 1,61	70 %	5-24
8 epilépticos .....	6,85	5,62 $\pm$ 0,46	1,23 $\pm$ 0,32	22 %	3-7
9 cirrosis hepáticas .....	8,44	6,22 $\pm$ 0,80	2,44 $\pm$ 0,61	39 %	4-10

Los resultados obtenidos estudiando la acción de la acetozolamida sobre la glucemia permiten afirmar que es sustancia farmacológica hipoglucémigena, tanto en sujetos aparentemente sanos cuanto en enfermos con insuficiencia cardíaca, epilepsia y cirrosis hepática.

La cifra media de glucemia inicial de los sujetos aparentemente sanos fué de 81 mg. por 100, y después de la acetozolamida disminuyó a 75,66 mg. por 100, siendo la disminución de 5,80 mg. equivalente a 7,16 por 100, fluctuando esta disminución entre las cifras 3 y 11. Estas cifras, con 58 por 100 de coeficiente de varia-

VARIACIONES DE GLUCEMIA POR ACCION DE 750 MI-  
LIGRAMOS DE ACETOZOLAMIDA EN NUEVE SUJE-  
TOS CON CIRROSIS HEPATICA

Casos	Nom- bre	Edad	Glucemia inicial mg. %	Glucemia post. diamox mg. %	Disminuc. glucémica mg. %
1	U. A.	34	79	69	10
2	P. J.	44	69	61	8
3	W. U.	54	95	88	7
4	C. M.	57	68	61	7
5	L. A.	46	74	68	6
6	J. H.	57	70	64	6
7	M. N.	27	72	68	4
8	J. B.	18	69	65	4
9	O. V.	57	69	65	4
Promedio.....			73,88	67,66	6,22

El análisis matemático-estadístico de los resultados proporcionó los siguientes resultados:

DISMINUCION DE GLUCOSA POR ACETOZOLAMIDA  
mg. %

Media $\pm$ Error st.	Desv. st. $\pm$ Error st.	Coef. variación	Cifras extremas
6,22 $\pm$ 0,80	2,44 $\pm$ 0,61	39 %	4-10

Van en seguida los coeficientes estadísticos de disminución de glucosa, en miligramos por ciento, por acción de 750 miligramos de acetozolamida, en 57 sujetos.

ción, indican que la disminución es variable según los sujetos.

La distribución en frecuencia de la disminución de glucosa en 30 sujetos aparentemente sanos, comprueba que las cifras menores corresponden a mayor número de casos y las más considerables sólo a uno o dos casos.

La disminución de glucemia en 10 enfermos con insuficiencia cardíaca varió entre 5 y 24, siendo la cifra media de disminución de 9,7 miligramos, equivalente a 11,71 por 100; el coeficiente de variación fué de 70 por 100; el error standard de la media  $\pm$ , 2,28, y la desviación



standard, 6,84; lo que indica que las cifras obtenidas tienen valor estadístico.

En los enfermos con epilepsia, la disminución de la glucemia varió entre 3 y 7 mg., siendo la cifra promedio de disminución 5,62 mg., equivalente a 6,85 por 100; el error standard de la media  $\pm$ , 0,46, la desviación standard, 1,23 y el coeficiente de variación, 22 por 100, lo que indica que las cifras tienen significado estadístico.

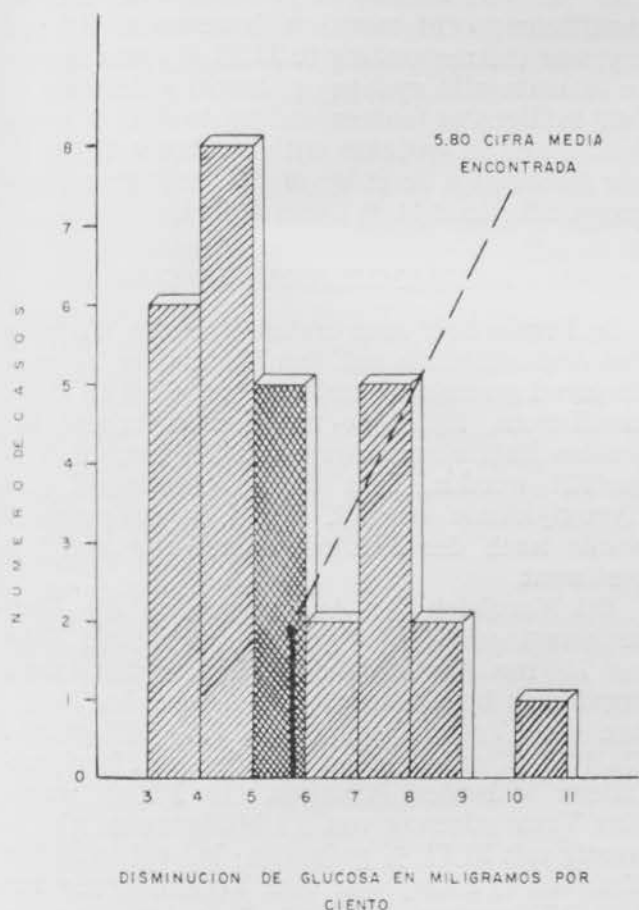


Fig. 1. — Histograma de las variaciones glucémicas según grupos de frecuencia.

La disminución de glucemia en nueve enfermos con cirrosis hepática varió entre 4 y 10 miligramos, siendo la media 6,22 mg., equivalente a 8,44 por 100; la desviación standard, 2,44; el error standard de la media  $\pm$ , 0,80, y el coeficiente de variación, 39 por 100, lo que indica que las cifras de disminución de glucosa tienen valor estadístico.

Comparando las distintas cifras estadísticas de la disminución de glucosa en miligramos, se comprueba que en los enfermos con insuficiencia cardíaca la disminución es mucho mayor (9,7, o sea 11,71 por 100), casi el doble que la de los enfermos epilépticos (6,85 por 100), cirrosis hepática (8,44 por 100) y los sujetos aparentemente sanos (7,16 por 100); el porcentaje de variación de los tres grupos últimos es semejante y los enfermos cardíacos tienen cifras extremas mayores de 7 a 24, correspondiéndole 70 por 100 de coeficiente de variación. En los epilépticos, las cifras de disminución son más constantes,

pues sólo tienen 22 por 100 como coeficiente de variación.

Tratando de interpretar los resultados, hay que tener en cuenta que la regulación de la glucemia depende de cuatro factores, que son: hígado, tejidos periféricos, mucosa intestinal y riñón. Los procesos de formación y consumo de glucosa los regulan factores fisiológicos como trabajo, frío, emotividad, etc.

La formación de glucógeno en el hígado a partir de la glucosa y el proceso inverso está dado por agentes enzimáticos, en cuya actividad tiene influencia la adrenalina y la insulina y otras hormonas de la corteza suprarrenal y del lóbulo anterior de la hipófisis. Cuando hay tendencia a la hiperglucemia, cesa la producción de glucosa en el hígado, y cuando hay hipoglucemia, hay descarga de glucosa. Este fenómeno lo llama SOSKIN<sup>35</sup> homeostasis glucídica.

La acetosolamida influiría en el mecanismo regulador determinando hipoglucemia, porque alteraría algunos de los procesos mencionados.

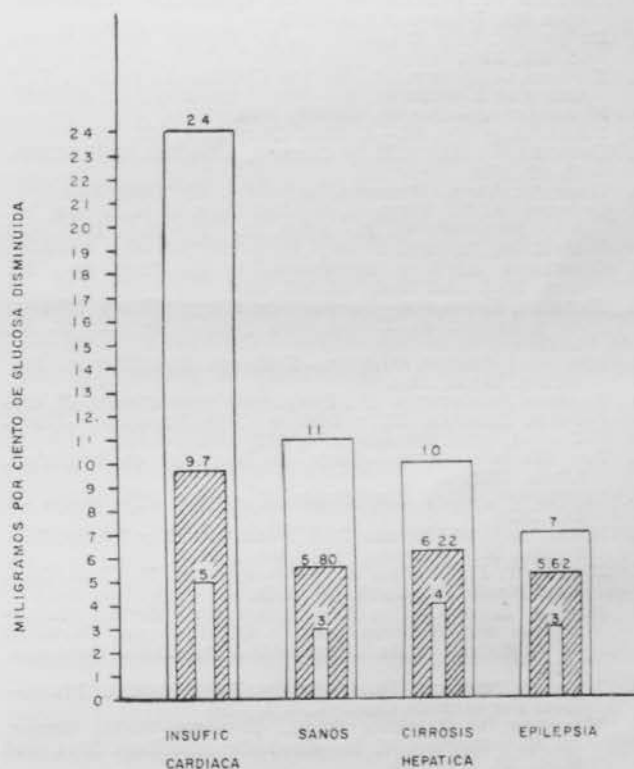


Fig. 2. — Gráfica comparando las cifras medias y extremas de disminución de glucosa por acción de acetosolamida.

### CONCLUSIONES.

Se estudió, por primera vez en el Perú, la acción de la acetosolamida sobre la glucemia en sujetos aparentemente sanos y en enfermos con insuficiencia cardíaca, epilepsia y cirrosis hepática. Se ha comprobado que la acetosolamida produce hipoglucemia. Se empleó para determinar glucemia el método de Folin y Wu.

Comparando las cantidades de glucemia inicial y glucemia después de administrar 750 miligramos de acetosolamida en 30 sujetos apa-

rentemente sanos, se encontró disminución de 5,80 mg., que corresponde a 7,16 por 100; en enfermos con insuficiencia cardíaca (10 casos) se encontró disminución de 9,7 mg., equivalente a 11,71 por 100; en enfermos con epilepsia (8 casos) se encontró disminución de 5,62 mg., que corresponde a 6,85 por 100, y en enfermos con cirrosis hepática (9 casos) se encontró disminución de 6,22 mg., equivalente a 8,44 por 100.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANDRÉU URRÁ, J.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. y Nutr., 12, 198, 1953.
2. ANDRÉU URRÁ, J. y RÍOS MOZO, M.—Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. y Nutr., 14, 249, 1955.
3. ARAÚJO VILLELA, ANTONIO.—Arquiv. Brasil. Cardiol., 3, 286, 1954.
4. BAILA MARIO, R. y CINTAS, JULIÁN ANGEL.—Día Médico, 27, 176, 1955.
5. BERETERVIDE, J. J. y DI BENEDETO, D.—Día Médico, 26, 1.246, 1954.
6. BODERO TAPIA, JAIME.—Tesis de Bachiller en Medicina. Lima, 1955.
7. CORONA LEÓNIDAS.—Química normal y patológica de la sangre, pág. 489. Santiago de Chile, 1948.
8. DE LA TORRE BELAÜNDE, DANILO.—Tesis de Bachiller en Medicina. Lima, 1955.
9. DEULOFEU, V. y MARENZI, A. D.—Química biológica, página 391. Buenos Aires, 1955.
10. DE SOLDATI, L. y BALASSANIAN, S.—Prensa Méd. Argent., 41, 391, 1954.
11. ESPINAR LA FUENTE, M., NUÑEZ CARRIL, J., MORATA, F. y ORTIZ DE LANDÁZURI, E.—Rev. Clin. Esp., 63, 87, 1956.
12. FALBRIARD, A.—Praxis, 43, 265, 1954.
13. FOLIN, O. y WU, H.—J. Biol. Chem., 41, 367, 1920.
14. GAZMURI, R., KATZ, E. y CANESSA, M.—Rev. Méd. Chile, 83, 69, 1955.
15. GRANATH ARNE.—Svenska Lakartid., 51, 3.351, 1954.
16. GOODYER, A. V., WELT, L. G., DARRAGH, J. H., ABLE, W. A. y MERONEY, W. H.—Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med., 86, 19, 1954.
17. GROSSMAN, A. J. y BATTERMAN, R. C.—Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med., 93, 255, 1956.
18. HARROW, BENJAMÍN.—Tratado de Bioquímica y Manual de prácticas de Bioquímica, pág. 4. México D. F., 1950.
19. HERENCIA CHÁVEZ, HAYDEE.—Tesis de Bachiller en Medicina. Lima, 1956.
20. IGLESIAS BETANCOURT, P., PORTUONDO y DE CASTRO, J., CASARES ESCARCA, E. y MUNIZ CANO REINALDO.—Rev. Confed. Méd. Panamer., 2, 152, 1955.
21. JUY HUAMÁN, JULIO.—Tesis de Bachiller en Medicina. Lima, 1955.
22. KOMBLUTH, W. y BENSLOMO, E.—Arch. Ophthalm., 55, 813, 1956.
23. MAGGI, A. L. C., DUMAS, J. J., MEEHOFF, M. y JOVINE, E.—Prensa Méd. Argent., 41, 2.354, 1954.
24. MAREN, T. H., MAYER, E. y WADSWORTH, B. C.—Bull. Jons Hopk. Hosp., 95, 199, 1954.
25. MILLÁN, MIGUEL.—Uso del diamox en enfermo glaucomatoso con diabetes. Sección Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Santiago, 1955.
26. MORALES STIGLICH, GUILLERMO y JUY HUAMÁN, JULIO.—Rev. Peruana de Cardiol., 5, 1, 1956.
27. MONSELEY, V., MCCORD, W. M., BAROODY, N. B., WEEKS, W. H. y IVESTER, M. E.—Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med., 86, 498, 1954.
28. MONSELEY, V. y BAROODY, N. B.—Día Médico, 27, 24, 1955.
29. PÉREZ ANDRÉ, ANGEL, COWLEY, R. y PÉREZ MONTES, F.—Lumen, 10, 55, 1953.
30. PI SUÑER, SANTIAGO.—Bioquímica, pág. 682. Madrid, 1956.
31. PONS, PEDRO.—Tratado de Patología y Clínica Médica, pág. 1.136. Vol. V. Madrid, 1953.
32. RODRIGUEZ BROGLIO, LEONARDO.—Tesis de Bachiller en Medicina. Lima, 1955.
33. SPINETTI-BERTI, M.—Manual de Bioquímica, pág. 375. Barcelona, 1954.
34. SUÁREZ RAMÓN, M. S. R., SUÁREZ RAMÓN, M., BUSO ROBERTO, J. R. y SABATER, JUAN.—Bol. Asoc. Méd. Puerto Rico, 14, 381, 1953.
35. SOSKIN, S.—Endocrinology, 26, 297, 1940.
36. VIVIEN, PAUL.—Ann. de Méd., 55, 95, 1954.

## SUMMARY

The action of Acetozolamide on blood-sugar levels was studied for the first time in Peru in apparently healthy subjects and in patients

with cardiac insufficiency, epilepsy and cirrhosis of the liver. It has been shown that Acetozolamide gives rise to hypoglycaemia. Blood-sugar assays were carried out by the method of Folin and Wu.

In a comparison of blood-sugar levels both before and after administration of Acetozolamide to 30 apparently healthy subjects a decrease of 5,80 milligrams (corresponding to 7,16 %) was found; in patients with cardiac insufficiency (10 cases) a decrease of 9,7 milligrams (corresponding to 11,71 %) was found; in patients with epilepsy (8 cases) a decrease of 5,62 milligrams (corresponding to 6,85 %) was found, and in patients with cirrhosis of the liver (9 cases) a decrease of 6,22 milligrams (corresponding to 8,44 %) was found.

## ZUSAMMENFASSUNG

In Peru wurde zum ersten Male die Wirkung des Azetozolamids auf den Blutzucker bei anscheinend gesunden Personen, sowie bei an Herzinsuffizienz, Epilepsie und Leberzirrhose leidenden Patienten untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass das Azetozolamid eine Hypoglykämie erzeugt. Der Blutzuckerspiegel wurde nach der Methode von Folin und Wu bestimmt.

Bei Vergleich der Ausgangswerte des Blutzuckerspiegels denjenigen die nach einer Gabe von 750 mg. Azetozolamid zu beobachten waren, ergab sich bei 30 anscheinend gesunden Personen eine Verminderung von 5,80 Milligramm die 7,16 % entsprechen; bei den an Herzinsuffizienz leidenden Kranken (10 Fälle) wurde eine Verminderung von 9,7 Milligramm, gleichwertig mit 11,71 % gefunden; bei epileptischen Kranken (8 Fälle) war eine Verminderung von 5,62 Milligramm, die 6,85 % entsprachen zu beobachten und bei Kranken mit Leberzirrhose (9 Fälle) bestand eine Verminderung von 6,22 Milligramm, gleichwertig mit 8,44 %.

## RÉSUMÉ

Première étude au Pérou de l'action de l'Acetozolamide sur la glycémie chez des sujets apparemment sains et chez des malades avec insuffisance cardiaque, épilepsie et cirrhose hépatique. On a démontré que l'Acetozolamide produit hypoglycémie. Pour déterminer la glycémie on emploie la méthode de Folin et Wu.

En comparant les quantités de glycémie initiale et glycémie après l'administration de 750 mg. d'Acetozolamide chez 30 sujets apparemment sains, on trouve: diminution de 5,80 mg., qui correspond à 7,16 %; chez des malades avec insuffisance cardiaque (10 cas), diminution de 9,7 mg., équivalent à 11,71 %; chez des malades avec épilepsie (8 cas), diminution de 5,62 mg., qui correspond à 6,8 %, et chez des malades avec cirrhose hépatique (9 cas), diminution de 6,22 mg., équivalent à 8,44 %.