

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL

LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN

ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER

LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO

JOSE B. JIMENEZ CAMACHO

GUILLERMO KUON CABELLO

Año 73.- Núm. 1112

Febrero 1956

SUMARIO

Acción de la hialuronidasa sobre la actividad farmacodinámica de la insulina, por la Srta. Clementina Musto Cinisi.

Introducción pág.	25
Influencia de la hialuronidasa en la absorción de sustancias farmacológicas, pág.	26
Hialuronidasa y acción farmacodinámica de la insulina, pág.	29
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág.	31
Conclusiones, pág.	37

Universidad Nac. May. de San Mar

INGRESADO EN

-1 SET. 1960

BIBLIOTECA CENTRAL
LIMA - PERU

A la disposición del Cuerpo Médico . . .



En cápsulas de una sola pieza
— selladas herméticamente —
conteniendo los ingredientes
pulverizados . . . elaboradas
según un procedimiento
exclusivo de Lederle.

El antibiótico de espectro amplio de elección, combinado con la fórmula propuesta provisionalmente por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas de los Estados Unidos: la ACROMICINA para combatir la infección y las multivitaminas como reservas nutritivas, sobre todo para los pacientes con enfermedades prolongadas o crónicas.

ENCAPSULADA EN POLVO† . . . Por un procedimiento *exclusivo* de Lederle.

ABSORCION MAS RAPIDA . . . Sin aceites ni pastas que la impidan.

ABSORCION MAS COMPLETA . . . Niveles sanguíneos más elevados.

FACIL DE DIGERIR . . . No repite ni tiene sabor desagradable, por lo que la prefieren tanto el médico como el paciente.

¡Una exclusividad de Lederle!

ACROMICINA SV

encapsulada



† Los estudios clínicos demuestran que las cápsulas de ACROMICINA SV, con los ingredientes en polvo, se absorben más rápida y completamente. No contienen sustancias



oleosas ni en pasta, que impidan su absorción o provoquen malestar gástrico, y cada cápsula viene herméticamente sellada.

Cada cápsula contiene:

ACROMICINA tetraciclina	_____ 250 mg
Acido ascórbico	_____ 75 mg
Mononitrato de tiamina	_____ 2,5 mg
Riboflavina	_____ 2,5 mg
Niacinamida	_____ 25 mg
HCl de piridoxina	_____ 0,5 mg
Pantotenato de calcio	_____ 5 mg
Vitamina B ₁₂	_____ 1 microgramo
Acido fólico	_____ 0,375 mg
Vitamina K (Menadiona)	_____ 0,5 mg

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

Cyanamid Inter-American Corporation
49 West 49th Street, New York 20, N.Y.

*Marca de fábrica



DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay 172
G. BERCKEMEYER y Cía. — Avda. Argentina 232

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú: Decana de América

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén

Acción de la hialuronidasa sobre la actividad farmacodinámica de la insulina

Por la Srta. **CLEMENTINA MUSTO CINISI**

En los últimos tiempos se ha estudiado con interés la acción de diferentes clases de Insulina en la Diabetes, tratando de encontrar la preparación farmacológica que al combatir la enfermedad, restablezca la normo-glucemia, con duración que se prolongue un tiempo amplio, no obligando a usar más de una inyección cada 24 horas. Para conseguir este propósito se han preparado insulinas de "acción prolongada" que constituyeron evidente progreso en el campo farmacoterápico. La Insulina zinc protamina, fué uno de los mejores y más satisfactorios ejemplos, que la superó después la Insulina N. P. H. 50, en la que trabajaron hasta obtenerla investigadores suecos y anglosajones.

En el Perú, siguiendo esta orientación farmacológica, Carmen Pérez Rodríguez (18) estudió, con acierto, en 1945, bajo la dirección de la cátedra de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de Lima, el tema de la Insulina de acción prolongada, llegando a preparar por primera vez en el Perú, Insulina zinc protamina que sometió a experimentación en animales, con resultado satisfactorio.

El ingreso en Farmacología de la Hialuronidasa, que despolimeriza el ácido hialurónico, convirtiéndose en factor de difusión de farmacos que llegan al organismo, orientó la investigación en sentido opuesto, es decir, que se trata de factor farmacológico que acelera la absorción de remedios o que potencializa sus efectos.

En este sentido, la Hialuronidasa, el factor difusión de Durán Reynolds, presta positivos servicios en el tratamiento de la Diabetes, pues permite conseguir los efectos hipoglucémicos de la Insulina, con más rapidez y sobre todo en condiciones especiales, que merecen tenerse en cuenta por sus alcances farmacodinámicos.

Este trabajo terminó de redactarse en setiembre de 1952.

El trabajo que he realizado, estudiando la influencia de la Hialuronidasa sobre la producción de la hipoglucemia insulínica en conejos, consta de las siguientes partes: En la primera, refiero las comprobaciones que se han efectuado sobre el influjo del "factor de difusión" en la absorción de algunas sustancias farmacológicas; en la segunda parte relato los experimentos que han llevado a cabo diversos investigadores estudiando la acción de la Hialuronidasa sobre la actividad farmacológica de la Insulina; en la tercera, expongo las investigaciones experimentales que he realizado en conejos utilizando diversas clases de Insulina, para conseguir la acción farmacodinámica hipoglucémica de cada una de ellas, independientemente o influenciadas por la enzima colagenolítica; por último, un conjunto de conclusiones sintetizan el trabajo, enumerando al final la bibliografía consultada.

Dejo constancia que me propuso que estudiase el tema el Dr. Carlos A. Bambarén, Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima, quien controló los experimentos y me proporcionó bibliografía y que lo llevé a cabo en el Laboratorio del "Hospital Carrión" del Callao, a cargo del Dr. Alberto Venégas; a ambos presento mi gratitud.

INFLUENCIA DE LA HIALURONIDASA EN LA ABSORCIÓN DE SUSTANCIAS FARMACOLÓGICAS

El factor de difusión de Durán Reynolds (5) hallado en 1929 e identificado por Chain y Duthie (4), como la enzima que despolimeriza el ácido hialurónico y que se conoce con el nombre de Hialuronidasa, es recurso farmacológico que se emplea para favorecer la absorción de remedios.

Hialuronidasa y fleboclisis.— En 1940 probó L. Sanella (26) en el conejo, que la Hialuronidasa facilita la absorción de suero fisiológico administrado por fleboclisis. En 1947 Hechter (12) y colaboradores probaron en niños, que facilitaba la absorción de soluciones medicamentosas administradas por vía hipodérmica, lo que permitía emplear mayor cantidad.

En 1948 Schwartzman, Henderson y Kiny (25) confirmaron los beneficios de la Hialuronidasa en el dominio pediátrico, donde la fleboclisis es difícil.

En 1949 estudiaron el tema W. Gaisford y D. Evans (11) H. Banks, T. Seligman y T. Fine (1), L. Burkat y P. Gyorgy (2), D. Petrucci (19), A. Soldi, L. Schifani y B. Calabí (28).

En 1950 M. Quarti y A. Vega (20), G. Forbes, R. Deisher (7) y colaboradores y T. Benzi (3) confirmaron los estudios de los investigadores que les precedieron en esta labor.

Isótopos radio-activos.— H. Banks, T. Seligman y T. Fine (1) inyectando por vía subcutánea, en perros, plasma homólogo

en el que las proteínas eran marcadas con isotopos radio-activos, demostraron que la Hialuronidasa aumentaba de 1.5 a 3 veces la velocidad de absorción de las proteínas plasmáticas.

Hialuronidasa en anestesia local.— G. Sorce (24) C. Gian-nantoni (9) A. Regoli (21), K. Kyrby (13) y asociados han demostrado que la Hialuronidasa aumenta el área de anestesia efectiva, cuando se mezcla con soluciones de procaína.

La adición de Hialuronidasa a las soluciones de procaína-epinefrina, facilita la anestesia regional, neutralizando el efecto vaso-constrictor de la epinefrina; la absorción acelerada que produce la Hialuronidasa, determina anestesia rápida, profunda y de duración adecuada.

El grado de difusión de la Hialuronidasa es proporcional a la cantidad de enzima y la extensión es correlativa al volumen de la solución.

Por la inocuidad y facilidad de acelerar la difusión de líquidos, es que se ha incorporado Hialuronidasa a las soluciones empleadas en anestesia local.

Hialuronidasa y antibióticos.— La asociación de la Hialuronidasa a los antibióticos ha dado buenos resultados según V. Mosely y B. Montgomery (15), quienes han administrado con éxito Penicilina por vía intramuscular asociándola a Hialuronidasa.

Se usa asociada también a los otros antibióticos, como terramicina, aureomicina, estreptomycin; con todos estos antibióticos da buenos resultados la asociación de Hialuronidasa. L. L. Sons, (22) y colaboradores han observado mayor concentración sanguínea de Penicilina, después de instilarla en los senos maxilares, agregando Hialuronidasa y mayor intensidad en la acción farmacológica de este medicamento.

Hialuronidasa y Salicilato de sodio.— F. Guerra (10), en 1946, estudió la influencia del salicilato de sodio sobre la Hialuronidasa, poniendo de manifiesto que la inhibición de la Hialuronidasa por el salicilato de sodio, está en relación con la dosis administrada.

María A. Valera (29), en 1951, estudió, por primera vez en el Perú, la influencia de la Hialuronidasa en la salicilemia experimental del conejo, empleando el método foto-colorimétrico de William Keller para apreciar la concentración sanguínea de salicilato de sodio, llegando a las siguientes conclusiones: El salicilato de sodio se administró por vía venosa y oral a lotes de diez conejos machos, sometidos a dieta igual y de la misma edad más o menos. Cuando se administró por vía venosa salicilato de sodio y Hialuronidasa por vía intradérmica, la salicilemia en los 10 conejos, aumentó en relación con la salicilemia sin factor de difusión, en 28.8, 5.5 y 10.6% después de 15, 30, y 60 minutos. Cuando se administró salicilato de sodio por vía oral y por vía intradérmica Hialuronidasa, la salicilemia se incrementó en los diez animales en 92.9; 72.5 y 19.5%, con

respecto a los controles, a los 15, 30 y 60 minutos, respectivamente. La Hialuronidasa favorece la absorción del salicilato de sodio y mantiene la concentración sanguínea en forma más duradera, cuando se le emplea por vía oral. El análisis matemático estadístico, demuestra que la salicilemia se mantiene en un área menor de dispersión, cuando se administra salicilato de sodio por vía endovenosa con Hialuronidasa, siendo algo mayor cuando dicha administración se efectúa por vía oral.

Carlos A. Bambarén, Catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de Lima, usa desde 1950 Hialuronidasa asociada con otras sustancias farmacológicas, como hormonas, comprobando que los efectos farmacoterápicos son mejores que los obtenidos con hormona sola.

Hialuronidasa y Adrenalina. — Pellegrini y Russo (17) han estudiado la respuesta hiperglucémica de la adrenalina asociada a la Hialuronidasa, estableciendo que la Hialuronidasa no modifica en modo evidente la acción de la adrenalina inyectada intramuscular y que "in vitro" tiene una determinada acción inhibidora sobre la actividad Hialuronidásica; siguieron en el hombre el comportamiento de la glucemia después de administrar por vía intramuscular Adrenalina-Hialuronidasa.

En 10 sujetos sanos se efectuó el experimento inyectando 1 mgr. de clorhidrato de adrenalina en solución al 0.5 por 100, controlando sucesivamente durante 150 minutos la glucemia. Al día siguiente aplicaron en la masa glútea control-lateral, en zona simétrica respecto a la precedente inyección, la misma cantidad de clorhidrato de adrenalina asociada con 250 unidades viscométricas Schwenk, de Hialuronidasa de testículo de toro. Después siguieron la oscilación de la glucemia. La cantidad de líquido inyectado fué la misma en las dos pruebas. La determinación de glucosa se hizo siguiendo el micro-método de Hagedorn-Jensen.

De los datos que obtuvieron, resulta que solo en tres casos la reacción hiperglucémica de adrenalina-hialuronidasa fué netamente mayor, que la producida por adrenalina sola.

Solo en la mitad de los sujetos obtuvieron respuesta hiperglucémica precoz, respecto a la curva de control. En la mayor parte de los casos, nueve veces sobre diez, la glucemia volvió rápidamente a las cifras anteriores al empleo de Adrenalina-Hialuronidasa.

Concluyeron que la Hialuronidasa testicular no modifica en forma evidente y constante la acción de la adrenalina inyectada por vía intramuscular, al menos en sus efectos cuantitativos, sobre la glucemia.

Hialuronidasa en Oftalmología — En el campo oftalmológico se ha usado la Hialuronidasa para disminuir la tensión endo-ocular en los casos de glaucoma secundario. La investigación la efectuó J. Lima y T. Ozment (14) quienes instilaron Hialuronidasa en la cámara anterior de dos pacientes con glau-

coma secundario, obteniendo una remisión temporal de la presión intra-ocular.

Los autores aconsejan prudencia, porque en el curso de experimentos en conejos, la inyección de la enzima en solución concentrada en la cámara anterior, produce opacidad corneal e irritación. Indagaron en el conejo la acción de la Hialuronidasa sobre el tono endo-ocular y sobre el diámetro pupilar, encontrando que la instilación de Hialuronidasa en el saco conjuntival produce aumento de la tensión endo-ocular en las primeras dos horas y que hay leve miosis.

HIALURONIDASA Y ACCION FARMACO-DINAMICA DE LA INSULINA

El influjo de la Hialurodinasa sobre la acción fármaco-dinámica de la Insulina, se ha estudiado observando la hipoglucemia en animales normales, en animales diabetizados experimentalmente por pancreatectomía parcial, por aloxano y por la acción de la Hipófisis anterior, y en enfermos diabéticos y en el tratamiento de padecimientos mentales por shock insulínico.

Se ha estudiado si asociando en dosis adecuadas Hialuronidasa e Insulina, es posible por aumento de la rapidez de absorción de la hormona, obtener efecto hipoglucémico más rápido e intenso, sin que perturbe la duración de la acción farmacodinámica en las aplicaciones comunes de Insulina en la Diabetes, pero si en la aparición del shock insulínico.

P. Pellegrini y L. Russo (16), experimentaron en sujetos normales, sometidos a ayuno de 16 horas, comprobando que la respuesta hipoglucémica era netamente más rápida, cuando se empleaba Insulina asociada con la enzima y que la hipoglucemia tenía mayor duración. Estos hechos los confirmaron L. Gamma (8), G. Sogliani (23) y otros.

Los trabajos de G. Sacerdoti (27), se propusieron estudiar la influencia de la Hialuronidasa sobre el coma insulínico y sobre la hipoglucemia y sobre la inter-acción entre Hialuronidasa y Vitamina P., comprobando que esta última elimina la influencia de la Hialuronidasa sobre la hipoglucemia insulínica, aunque conserva acción favorecedora del coma.

P. Fornaroli y M. Koller (6) estudiaron en ratas y conejos, la influencia de Insulina asociada a Hialuronidasa sobre las convulsiones hipoglucémicas. Los experimentos se efectuaron en 64 ratas, divididas en 8 lotes de 8 animales cada uno, de los cuales 4 fueron inyectados con insulina adicionada de hialuronidasa y 4 con hormona sola.

La asociación Insulina-Hialuronidasa se realizó extemporáneamente antes de practicar la inyección de Insulina en la proporción de 2.5 U. I. y 30 U. V. de factor difusor.

La cantidad total de líquido inyectado en cada animal fué constante, diluyendo oportunamente los productos a 0.3 c.c.

y fueron administrados por vía subcutánea. Se experimentaron diversas dosis de Insulina, como 0.015, 0.020 y 0.030.

Los resultados se consignan enseguida:

RESULTADOS OBTENIDOS CON INSULINA SOLA

No. de pericotes	Insulina Dosis U.I.	Animales que presentan convulsión	Porcentaje	Tiempo entre inyección y aparición de convulsiones
8	0.015	0	0	
8	0.020	0	0	
8	0.025	2	25 %	30' — 47'
8	0.030	6	75 %	23' — 40'

RESULTADOS OBTENIDOS CON INSULINA Y HIALURONIDASA

No. de pericotes	Insulina Dosis U.I.	Animales que presentan convulsión	Porcentaje	Tiempo entre inyección y aparición de convulsiones
8	0.015	5	62 %	20' — 51'
8	0.020	8	100 %	24' — 53'
8	0.025	8	100 %	20' — 42'
8	0.030	8	100 %	20' — 30'

Contrariamente a lo que se podría esperar, desde el punto de vista teórico, la adición de Hialuronidasa, realmente no aceleró en forma muy evidente la acción de la hormona. En efecto, las convulsiones aparecieron en un tiempo solo poco más breve en los animales tratados con Insulina asociada a Hialuronidasa, que en los controles y la diferencia puede considerarse solo escasamente significativa. Lo que merece particularmente subrayarse, es el hecho que asociando el factor difusor con la Insulina, las convulsiones aparecieron con dosis menores de hormona. En efecto, con la dosis de 2 U. I. todos los animales presentaron convulsiones y con la dosis de 1.5 se manifestaron 5 sobre 8 animales, por lo tanto en un porcentaje de 62 %.

Para obtener efecto análogo con Insulina sola, la dosis debe aumentarse a 3 U. I., mientras que con la dosis de 2 a 1.5 los resultados fueron intensos si la hormona se asociaba a la Hialuronidasa. Los animales no ofrecieron durante el período en que estuvieron en observación, trastornos dignos de mención, si se exceptúa ligero letargo.

**INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION
DE LOS RESULTADOS**

La influencia de la Hialuronidasa sobre la acción farmacodinámica de la Insulina, la estudié en el conejo normal, por ser el más sensible y a la vez animal de glucemia constante.

Material y método empleado.— Se utilizaron 20 conejos a los cuales se les inyectó por vía subcutánea Insulina, de las siguientes clases:

a).—Insulina simple.

1).—Mulford de 40 U. por 1 c.c. Dosis, 2 y 4 U. por kg. de peso.

2).—Squibb de 40 U. por 1 c.c. Dosis, 2 y 4 U. por kg. de peso.

b).—Insulina de acción prolongada.

1).—Gradinsulina Life 40 U. por 1 c.c. Dosis 2 y 4 U. por kg. de peso.

2).—Insulina protamina zinc Squibb 40 U. por 1 c.c. Dosis 2 y 4 . por kg. de peso.

3).—Insulina N. P. H. 50 Lilly de 40 U. por 1 c.c. Dosis 2 y 4 U. por kg. de peso.

Se determinó la glucemia antes de emplear Insulina y luego a 45 y 90 minutos. Después de siete días de descanso y de comprobar que la glucemia había vuelto a sus cifras primitivas, se procedió a inyectar Hialuronidasa, 1,000 U. Benger (1 mg.), por vía intradérmica, siguiendo a ésta la inyección de Insulina.

Antes de la inyección de Hialuronidasa e Insulina se determinó la glucemia normal y después a 45 y 90 minutos.

La determinación de glucemia se hizo con la técnica de Folin y Wu.

Los 20 conejos se sometieron a los siguientes experimentos:

1).—Insulina sola.— Investigación de glucemia, antes y después de emplear 2 y 4 U. de la hormona pancreática.

2).—Insulina y Hialuronidasa intradérmica.— Investigación de glucemia antes y después de emplear las dos sustancias farmacológicas.

Conejos sometidos a la acción de 2 U. de Insulina sola, presentaron pequeñas contracciones del hocico, y los que recibieron 4 U. tuvieron convulsiones.

Los animales tratados con 2 U. de Insulina más Hialuronidasa, presentaron convulsiones y los que recibieron 4 U. coma hipoglucémico.

Para contrarrestar los efectos de la hipoglucemia, se les administró por vía endovenosa Dextrosa "Lusa" al 10%.

Vé enseguida el detalle de las investigaciones:

PRIMER GRUPO DE EXPERIMENTOS**Insulina sola**

Se utilizó 10 conejos, cuyos pesos variaban entre 2,000 gr. y 3,000 gr. y se administró insulina en dosis 2 U. por kg. de peso a 5 conejos y a los otros 5 conejos en dosis 4 U. por kg. de peso; antes se determinó la glucemia. Después de 45 y 90 minutos de administrar Insulina, se extrajo sangre de la vena marginal de la oreja y se determinó glucemia.

Los resultados obtenidos con 2 U. de Insulina fueron los siguientes:

Conejo	Peso	Insulina	Glucemia primitiva	Glucemia a 45 mints.	Glucemia a 3 horas
1	2,000	Mulford	1.65	1.15	0.88
2	2,000	Squibb	1.20	0.80	0.56
3	2,500	Gradinsulina Life	1.65	1.00	0.82
4	2,000	Protamina zinc Squibb	1.40	1.12	0.70
5	2,500	N. P. H. Lilly	1.22	1.00	0.90

Los resultados obtenidos con 4 U. de Insulina fueron los siguientes:

Conejo	Peso	Insulina	Glucemia primitiva	Glucemia a 45 mints.	Glucemia a 3 horas
1	2,000	Mulford	1.74	0.45	0.35
2	2,000	Squibb	1.58	0.75	0.40
3	2,500	Gradinsulina Life	1.50	0.76	0.54
4	2,000	Protamina zinc Squibb	1.50	0.85	0.69
5	2,500	N. P. H. Lilly	1.39	1.02	0.88

SEGUNDO GRUPO DE EXPERIMENTOS**Insulina y Hialuronidasa intradérmica.**

Para este experimento se utilizaron 10 conejos de peso que variaban entre 2,000 gr. y 3,000 gr. Se administró Insulina y Hialuronidasa. La dosis usadas fueron para la Insulina 2 U. por kg. de peso para 5 conejos y para otros 5 conejos 4 U. por kg. de peso. A los 2 lotes de conejos se puso a cada uno 1,000 U. Benger de Hialuronidasa, que se inyectó 5 minutos antes de la Insulina.

La glucemia se determinó 45 y 90 minutos después de la administración de Insulina y Hialuronidasa, obteniéndose la sangre, como en el caso anterior, de la vena marginal de la oreja del conejo.

Los resultados con 2 U. de Insulina, se consignan enseguida:

Conejo	Peso	Insulina	Hialuronida	Glucemia primitiva	Glucemia a 45 mnts.	Glucemia a 3 horas
1	2,000	Mulford	1000 U.B.	1.53	0.80	0.67
2	2,000	Squibb	1000 U.B.	1.35	0.70	0.54
3	2,500	Gradinsulina				
		Life	1000 U.B.	1.50	0.75	0.69
4	2,000	Protamina				
		zinc Squibb	1000 U.B.	1.42	1.04	0.65
5	2,500	N. P. H. Lilly	1000 U.B.	1.45	1.10	0.80

Los resultados con 2 U. de Insulina fueron los siguientes:

Conejo	Peso	Insulina	Hialuronida	Glucemia primitiva	Glucemia a 45 mnts.	Glucemia a 3 horas
1	2,000	Mulford	1000 U.B.	1.70	0.31	0.28
2	2,500	Squibb	1000 U.B.	1.50	0.55	0.35
3	2,500	Gradinsulina				
		Life	1000 U.B.	1.40	0.60	0.53
4	2,000	Protamina				
		zinc Squibb	1000 U.B.	1.58	0.80	0.50
5	2,500	N. P. H. Lilly	1000 U.B.	1.48	1.00	0.75

Los promedios de reducción glucémica, fueron los siguientes:

Con 2 U. de Insulina Mulford Sola

Promedio de reducción	101.5	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	63.5	mlg.	%
Porcentaje de reducción	38	mlg.	%

Con 2 U. de Insulina Mulford y Hialuronidasa

Promedio de reducción	73.5	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	79.5	mlg.	%
Porcentaje de reducción	51.9	mlg.	%

Con 4 U. de Insulina Mulford Sola

Promedio de reducción	35	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	139	mlg.	%
Porcentaje de reducción	79	mlg.	%

Con 4 U. de Insulina Mulford y Hialuronidasa

Promedio de reducción	29.5	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	140.5	mlg.	%
Porcentaje de reducción	83.8	mlg.	%

Con 2 U. de Insulina Squibb Sola

Promedio de reducción	68	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	52	mlg.	%
Porcentaje de reducción	43.3	mlg.	%

Con 2 U. de Insulina Squibb y Hialuronidasa

Promedio de reducción	62	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	73	mlg.	%
Porcentaje de reducción	54	mlg.	%

Con 4 U. de Insulina Squibb Sola

Promedio de reducción	59	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	99	mlg.	%
Porcentaje de reducción	63.7	mlg.	%

Con 4 U. de Insulina Squibb y Hialuronidasa

Promedio de reducción	45	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	105	mlg.	%
Porcentaje de reducción	75	mlg.	%

Con 2 U. de Gradinsulina Life Sola

Promedio de reducción	91	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	74	mlg.	%
Porcentaje de reducción	44.8	mlg.	%

Con 2 U. de Gradinsulina Life y Hialuronidasa

Promedio de reducción	72	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	78	mlg.	%
Porcentaje de reducción	53.3	mlg.	%

Con 4 U. de Gradinsulina Life Sola

Promedio de reducción	65	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	85	mlg.	%
Porcentaje de reducción	51	mlg.	%

Con 4 U. de Gradinsulina Life y Hialuronidasa

Promedio de reducción	56.5	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	83.5	mlg.	%
Porcentaje de reducción	59.6	mlg.	%

Con 2 U. de Protamina Zinc Insulina Squibb Sola

Promedio de reducción	91	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	49	mlg.	%
Porcentaje de reducción	33.5	mlg.	%

Con 2 U. de Protamina Zinc Insulina Squibb y Hialuronidasa

Promedio de reducción	68.5	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	73.5	mlg.	%
Porcentaje de reducción	50.6	mlg.	%

Con 4 U. de Protamina Zinc Insulinica Squibb Sola

Promedio de reducción	81.5	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	68.5	mlg.	%
Porcentaje de reducción	45.6	mlg.	%

Con 4 U. de Protamina Zinc Insulina Squibb y Hialuronidasa

Promedio de reducción	65	mlg.	%
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	93	mlg.	%
Porcentaje de reducción	58.8	mlg.	%

Con 2 U. de Insulina N. P. H. Lilly Sola

Promedio de reducción	95	mlg.	X %
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	27	mlg.	X %
Porcentaje de reducción	22	mlg.	X %

Con 2 U. de Insulina N. P. H. Lilly y Hialuronidasa

Promedio de reducción	95	mlg.	X %
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	50	mlg.	X %
Porcentaje de reducción	34.4	mlg.	X %

Con 4 U. de Insulina N. P. H. Lilly Sola

Promedio de reducción	96	mlg.	X %
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	43	mlg.	X %
Porcentaje de reducción	30.9	mlg.	X %

Con 4 U. de Insulina N. P. H. Lilly y Hialuronidasa

Promedio de reducción	87.5	mlg.	X %
Promedio de mlg. de glucosa disminuida	60.5	mlg.	X %
Porcentaje de reducción	40.8	mlg.	X %

La acción farmacológica de la hialuronidasa ha dado lugar a múltiples estudios, que se han concretado de preferencia a comprobaciones sobre su influjo sobre otros medicamentos, que indudablemente ofrecen mucho interés científico.

En lo que respecta a la acción de la hialuronidasa sobre la acción farmacológica de la Insulina, el tema se estudió desde

el año 1950, en que Pellégrini y Russo comprobaron que la hipoglucemia insulínica era más rápida e intensa cuando se emplea Insulina asociada con la enzima y ha dado lugar, como se esperaba, a diversas interpretaciones.

Desde esa fecha varios investigadores, en Italia, principalmente, han estudiado el tema y por no haberse aún llevado a cabo en el Perú trabajo semejante, fué novedad someterlo a mi experimentación personal.

Las investigaciones llevadas a cabo se efectuaron en dos lotes de cinco conejos cada uno, experimentándose con Insulina simple y con Insulina de acción prolongada. Las Insulinas simples que he utilizado fueron las elaboradas por las casas norteamericanas Mulford y Squibb; las Insulinas de acción prolongada fueron las denominadas Gradinsulina Life que es un producto farmacológico integrado por Gradualina e Insulina, según elaboración patentada por los Laboratorios Life de Quito (Ecuador); Protamina zinc insulina Squibb que es Insulina a la cual se ha agregado Protamina y zinc para prolongar su acción farmacológica y, por último, Insulina N. P. H. Lilly que es Insulina simple a la cual se ha agregado Insulina cristalizada según la técnica de N = neutralidad, P = protamina y H = Hagedorm.

Los resultados que he obtenido fueron diferentes según que se tratase de Insulina de acción rápida o de Insulina de acción lenta. En el primer caso la hipoglucemia que se presenta a los 45 y 90 minutos es bien intensa; en cambio, cuando se empleó Insulina de acción prolongada la hipoglucemia fué menor, variando los resultados según que se usase 2 U. por kg. de peso o 4 U. por kg. de peso.

Cuando se empleó 2 U. y se trataba de Insulina de acción rápida, la hipoglucemia fué de más de 60% si se compara con la cifra de la glucemia primitiva; en cambio, cuando se trató de Insulina de acción lenta, la hipoglucemia solo disminuyó en 40% más o menos. Cuando se empleó 4 U. de Insulina por kg. de peso la hipoglucemia disminuyó a los 90 minutos a 79 y 63.7%; en cambio, cuando se empleó insulina de acción lenta solo fué de 51.45.6 y 30.9%.

Cuando se administró Insulina y Hialuronidasa los resultados también fueron distintos, según que se tratase de Insulina de acción rápida o Insulina de acción lenta; en el primer caso el porcentaje de reducción fué 51.9 y 54%; en el segundo caso el porcentaje de reducción fué 53.3, 50.6, 34.4%; estos resultados corresponden al empleo de 2 U. de Insulina por kg. de peso. Cuando los conejos recibieron 4 U. al porcentaje de reducción con Insulina de acción rápida fué de 83.8 y 75%; en cambio, cuando se trató de Insulina de acción lenta los porcentajes de reducción solo fueron 59.6, 58.8 y 40.8%.

Estos resultados tan desiguales, se deben, indudablemente, a la calidad de la Insulina, que cuando es de acción rápida dis-

minuye la glucemia a cifras bien **bajas** y, en cambio, cuando se trata de Insulina de acción lenta **los efectos hipoglucémicos** son menores que con las Insulinas **anteriormente** citadas.

La Hialuronidasa **aumenta y acelera** la acción hipoglucémica de la Insulina, sea porque **facilita la absorción** de las sustancias antidiabéticas, sea porque **potencializa** sus efectos farmacodinámicos. Esta doble interpretación del mecanismo de los resultados, puede aceptarse como **cierta**, porque cuando se emplea Insulina sola los efectos hipoglucémicos son menos intensos que cuando se emplea Insulina con Hialuronidasa; entonces aparece el coma, que si no se **contrarresta** inmediatamente con inyecciones endovenosas de **glucosa**, produce la muerte del animal.

Tratando de evitar este **resultado** se usó inyecciones de dextrosa con resultados evidentes. **Además**, el influjo de la Hialuronidasa sobre la **acción farmacológica** de la Insulina es tan evidente, que aún empleando **dosis menor** de Insulina, el coma hipoglucémico se presenta.

Por estos resultados se **comprende** que la Hialuronidasa es recurso terapéutico muy útil, **según** los efectos que desea conseguirse con la Insulina. Las **sustancias químicas** que retardan la **acción farmacológica de la Insulina**, no las anula la Hialuronidasa.

CONCLUSIONES

1).—Se ha estudiado en **conejos**, por primera vez en el Perú, el influjo de la Hialuronidasa sobre la acción farmacodinámica de la Insulina.

2).—Se emplearon cinco **clases** de Insulina, que fueron las siguientes: Mulford, Squibb, Gradinsulina Life, Protamina zinc Squibb y N. P. H. Lilly.

Cuando se administró a **2 U. de Insulina** solo aparecieron contracciones de hocico.

Cuando se administró **4 U. de Insulina** aparecieron convulsiones hipoglucémicas.

3).—Se controló la **acción hipoglucémica** de la Insulina a los 45 y 90 minutos después de administrar Insulina, comprobándose que la glucemia **disminuyó** en los sometidos a 2 U., 38, 43.3, 44.8, 33.3 y 22 mg. % y en los que recibieron 4 U., 79, 63.7, 51, 45.6 y 30.9 mg. %.

4).—Cuando se administró **Insulina y Hialuronidasa** la hipoglucemia fué intensa, con los siguientes resultados:

Cuando se administró **2 U. de Insulina y 1,000 U. Benger de Hialuronidasa** aparecieron convulsiones.

Cuando se administró **4 U. de Insulina y 1,000 U. Benger de Hialuronidasa** se presentó **coma hipoglucémico**.

5).—Se controló la **acción hipoglucémica** a los 45 y 90 minutos después de la administración de Hialuronidasa e Insulina.

comprobándose que la glucemia disminuyó en los que recibieron 2 U., 51.9, 54, 53.3, 50.6 y 34.4 mg. % y en los que recibieron 4 U. 83.8, 75, 59.6, 58.8 y 40.8 mg. %.

6).—La Hialuronidasa asociada a la Insulina acelera la aparición de los efectos hipoglucémicos, porque la absorción se hace más rápida, aún cuando se emplea Insulina de acción prolongada.

7).—La Hialuronidasa asociada a la Insulina refuerza su actividad farmacológica, de modo que debe emplearse menos dosis de Insulina para obtener el mismo efecto hipoglucémico.

8).—El mecanismo de acción de la Hialuronidasa debe encontrarse en su poder de difusión y potencialización farmacodinámica al despolimerizar el ácido hialurónico.

9).—Hay potencialización de la Insulina por acción de la Hialuronidasa, porque aparecen convulsiones y coma hipoglucémico con dosis menor de Insulina.

BIBLIOGRAFIA

1.—Banks H., Seligman R. and Fine T.—The effect of Hialuronidase on the absorption of Parenterally administered radioactive plasma proteins in the dog.—“Journal Clinical Investigation”.—Vol. 28.—Pág. 548.—Boston 1949.

2.—Buvet L. and Giorgy P.—Clinical observations en the use of Hialuronidase.—“Journal of Pediatrics”.—Vol. 3.—Pág. 56.—Philadelphia 1949.

3.—Benzi T. Introduzione parenterale di ialuronidasa.—“Archivio ed atti della Società Italiana di Chirurgia”.—Montecatini 1950.

4.—Chain J. and Dutuhié R.—Mucolytic enzymes in testig extracts.—“Nature”.—Vol. 144.—Pág. 977.—London 1939.

5.—Durán Reynalds J.—Exaltation de l'activité du estaphilocoque par les extraits testiculaires.—“Comptes Rendús de la Société de Biologie”.—Vol. 99.—Pág. 1908.—Paris 1928.

6.—Fornaroli P. e Keller M.—Sull attività dell' Insulina associata alla ialuronidasa.—“Il Farmaco”.—Vol. 6.—Pág. 259.—Pavia 1951.

7.—Forbes G. and Deisher R.—Effect of Hialuronidase in the subcutaneous absorption of electrolites in humans.—“Science”.—Vol. 3.—Pág. 177.—Washington D. C. 1950.

8.—Gamma L.—“Comunicazione al Congreso Medico”.—Torino 1951.

9.—Giannantoni C.—Aplicazione della ialuronidasa in anestesia locale.—“Lettura oftalmologica”.—Vol. 15.—Pág. 295.—Torino 1939.

10.—Guerra F.—Inhibición por el salicilato de sodio de la difusión cutánea de la Hialuronidasa en enfermos reumáticos.—“Archivos del Instituto de Cardiología de México”.—Vol. 16.—Pág. 743.—México 1947.

11.—Gaisford W. and Evans D.—Hyaluronidase in pediatric therapy.—“The Lancet”.—Vol. 257.—Pág. 505.—London 1949.

12.—Hechter O.—Studies on spreading of mechanical factors in Hya-

luronidase action in skin.— "Journal Experimental Medicine".— Vol. 85.— Pág. 77.— New York 1947.

13.— Kyrby K., Echnhoff Y. and Looby Y.— Use of Hyaluronidase with local anesthetic agent in nerve block and infiltration anesthesia.— "Journal of the American Medical Association".— Vol. 140.— Pág. 652.— Chicago 1949.

14.— Linn J. and Ozmant T.— Some effects of injection of Hyaluronidase in to the anterior chamber.— "American Journal Ophthalmology".— Vol. 33.— Pág. 33.— Cincinnati 1950.

15.— Moseley V. and Montgomery B.— Subacute bacterial endocarditis, the use of Hyaluronidase as a suplement to penicillin treatment in bacterial endocarditis.— "Journal of the American Medical Association".— Vol. 144.— Pág. 958.— Chicago 1950.

16.— Pellegrini P. e Russo L.— Riposta ipoglicemica alla Insulina associata a ialuronidasa.— "Archivio par l' Studio Fisiopatologico della Chimiche del Ricambio".— Vol. 14.— Pág. 114.— Torino 1950.

17.— Pellegrini P. e Russo L.— Riposta iperglicemia all' adrenalina associata a ialuronidasa.— "Il Farmaco".— Vol. 7.— Pág. 88.— Pavia 1952.

18.— Perez Rodriguez Carmen.— Insulina de acción prolongada.— "La Crónica Médica".— Vol. 63.— Pág. 39.— Lima 1945.

19.— Petrucci D.— Importanza della amministrazione di ialuronidasa.— "Archivio et atti della Società Italiana Chirurgia".— 51 Congreso Roma.— Ottobre — Novembre 1949.

20.— Quarti F. L. e Vega A.— La ialuronidasa nella pratica pediatrica.— "Il Farmaco".— Vol. 5.— Pág. 363.— Pavia 1950.

21.— Ragoli A.— Ialuronidasa in anestesia locale.— "Rassegna Italiana di oftalmologia".— Vol. 9.— Pág. 433.— Roma 1939.

22.— Sons L. L., Schucirson S. S. and Sussman M. L.— Enhancement of penetration of penicilline into inflamed and normal mucous membrane by Hyaluronidase.— "Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine".— Vol. 70.— Pág. 96.— Washington D. C. 1946.

23.— Sogliani G.— Lavoro in corso di pubblicazione.

24.— Scerze G.— Sull' azione della ialuronidasa in anestesia locale.— "Lo Sperimentale".— Vol. 93.— Pág. 558.— Torino 1939.

25.— Schwartzman J. Henderson A. and Kiny W.— Hyaluronidase in fluid administration.— "Journal of Pediatrics".— Vol. 33.— Pág. 267.— Philadelphia 1948.

26.— Sanella L.— Administration of Hyaluronidase in absorbing liquids.— "Yale Journal Biology and Medicine".— Vol. 12.— Pág. 433.— New Haven 1940.

27.— Sacerdoti G.— Alcune considerazioni sull' azione facilitante della ialuronidasa nel coma insulinico.— "Rassegna Studi Psichiatrici".— Vol. 40.— Pág. 299.— Siena 1951.

28.— Soldi A., Schifani L. e Calabi B.— Preparazione di ialuronidasa sterilizzati al calore e sue applicazione all' ipodermoclise.— "Il Farmaco".— Vol. 4.— Pág. 649.— Pavia 1941.

29.— Valera Odiaga María Angélica.— Variación de la salicemia experimental del conejo por la hialuronidasa.— "La Crónica Médica".— Vol. 71.— Pág. 177.— Lima 1954.

Libros españoles modernos de medicina

- H. REINDELL Y H. KLEPZIG.— **LOS NUEVOS METODOS ELECTROCARDIOGRAFICOS.**— Valoración clínica de las modernas derivaciones torácicas y de las extremidades, en la práctica. 1954. Vol. de 312 págs. (18 x 27) y 88 figs.
- E. A. ZIMMER.— **RADIOSCOPIA TORACICA.**— Técnica e interpretación 1955. Vol. de 176 págs. (16 x 22). 74 figs. y 19 láms.
- J. G. BONNIN.— **TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS, FRACTURAS Y LUXACIONES.** 1955. Vol. de 800 págs. (16 x 22). 711 figs.
- MINNIT Y GILLIES.— **MANUAL DE ANESTESIOLOGIA.** 1955. Vol. de 544 págs. (16 x 22) y 229 figuras.
- BRAENDCI-WYEE Y FRAUCHIGER.— **DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DORSOPATIAS.**— Anatomía, anatomofisiología y exploración clínica de la espalda. 1955. Vol. de 269 págs. (16 x 22). 94 figs. 33 láms.
- CHATTON Y COL.— **MANUAL DE TERAPEUTICA CLINICA.**— Para estudiantes y prácticos. 1955. Vol. de 314 págs. (10 x 18) y 58 figs.
- M. J. DEMOLE, A. FLEISCH Y Cl. PETIT PIERRE.— **DIETETICA,** Fundamentos fisiopatológicos de los regímenes alimenticios. 1955. Vol. de 400 págs. (16 x 22).
- J. KREBS.— **LOS ULTRASONIDOS.**— Fundamentos, técnica y terapéutica por las ondas supersónicas. 1955. Vol. de 160 págs. (10 x 22) y 73 figs.
- S. MOESCHLIN.— **DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE LAS ESPLENOPATIAS MEDIANTE BIOPSIA NO QUIRURGICA.**— Técnica, diagnóstico y deducciones hematológicas. 1955. Vol. de 356 págs. (16 x 22) y 44 figs.
- MONRIQUAND Y ABDERHALDEN.— **AVANCES EXPERIMENTALES Y CLINICOS EN VITAMINOTERAPIA.**— 1955. Vol. de 456 págs. (16 x 22) y 44 figs.
- O. RIESSER.— **TRATAMIENTO DE LAS MIOPATIAS Y FARMACOLOGIA MUSCULAR.**— 1955. Vol. de 288 páginas (16 x 23) y 83 figuras.
- CH. M. SEWARD.— **MANUAL DE DIAGNOSTICO CLINICO DE CABECERA.**— 1955. Vol. de 624 págs. (10 x 13) y 19 figs.
- J. M. TORRES ACERO.— **SINTESIS TERAPEUTICA.**— Principales medicamentos clasificados por su acción farmacológica o aplicación terapéutica más importante. 1953. Vol. de 110 págs. (10 x 18).

EDICIONES MORATA

FLORIDA 12.

MADRID, ESPAÑA