

ACCION DEL ACIDO ISONICOTINICO SOBRE LA LIPIDEMIA DEL TUBERCULOSO

SANTOS GUTIÉRREZ CONTRERAS.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBARÉN.

El ácido isonicotínico o isoniazida se descubrió en 1912, cuando HANS MAYER y JOSEF MALLEY, químicos austríacos, realizando trabajos experimentales en Praga, lograron sintetizarlo. GERARD DOMAGH, en Alemania, haciendo estudios sobre los derivados de las tiosemicarbazonas, logró su síntesis, estableciendo su acción terapéutica sobre el *mycobacterium tuberculosis*.

Establecida su actividad antituberculosa, los primeros ensayos en seres humanos se efectuaron en el Sea View Hospital (New York) en 1951 y en el New York Hospital, Cornell Medical Service.

En el Perú han estudiado la acción terapéutica del ácido isonicotínico OVIDIO GARÍA ROSELL y colaboradores, que relataron solamente resultados clínicos; J. ALMANDOS VELIS, que enfocó la acción quimioterápica; D. CABALLERO H., quien refirió los beneficios de la isoniazida sobre la adenitis tuberculosa; C. MENDOZA E., quien estudió la hidrazida del ácido isonicotínico, y R. ROJAS H., que sólo relató observaciones clínicas. En 1953, LUISA BENAVIDES preparó en Lima ácido isonicotínico, y en 1957 MERCEDES POLAR SORIANO investigó las variaciones de la colesterolemia del tuberculoso por acción del ácido paraamino salicílico y de la isoniazida.

En este trabajo estudio la acción del ácido isonicotínico sobre la lipidemia del tuberculoso y lo desarrollo en las siguientes partes: En la primera estudio la lipidemia de los tuberculosos; en la segunda parte relato las investigaciones que se han hecho para probar la acción del ácido isonicotínico sobre la lipidemia; en la tercera menciono las técnicas para determinar lípidos y la que seguí en este trabajo; en la cuarta parte expongo las investigaciones efectuadas en pacientes tuberculosos e interpreto los resultados obtenidos; por último, formulo conclusiones y cito la bibliografía consultada.

Expreso mi gratitud al catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de Lima, doctor CARLOS A. BAMBARÉN, por sugerirme el tema, prestarme desinteresado apoyo y brindarme bibliografía. Agradezco también al doctor JUAN ESCUDERO VILLAR, médico jefe del Servicio Santa Rosa, del Hospital Dos de Mayo, por facilitarme enfermos, así como al doctor VITALIANO MANRIQUE, jefe del laboratorio de las clínicas de dicho nosocomio, en el cual realicé la parte experimental, y a la Q. F. señorita ADA VILLANUEVA, de la Hemeroteca de la Facultad de Farmacia, por su colaboración en las apreciaciones estadísticas. La Química Suiza, S. A., me proporcionó la hidrazida

del ácido isonicotínico de la casa Hoffman La Roche, de Basilea (Suiza), que se expende con el nombre patentado de Rimifón, le presento mi agradecimiento.

LIPIDEMIA EN LOS TUBERCULOSOS.

Los lípidos sanguíneos están integrados por colesterol, fosfolípidos, grasas neutras y ácidos grasos, combinados con proteínas, que ofrecen variaciones cuantitativas en los estados patológicos. Los lípidos en el plasma sanguíneo, en sujetos aparentemente sanos, están en cantidad que varía entre 570 y 820 mg. por 100 según las técnicas empleadas, la edad y el peso del sujeto. Existe relación estrecha entre colesterol y lípidos en la sangre, pues las variaciones del colesterol son paralelas con los lípidos totales.

LEÓNIDAS CORONA¹⁰ afirma que el pulmón tiene gran importancia en el metabolismo de las grasas, teniendo capacidad lipopéxica.

SHIROSA y GUARINI³⁷ demostraron que los lípidos totales de la sangre aferente de los pulmones están en más cantidad que en la sangre eferente, habiendo mayor proporción de colesterol total y libre en la arteria pulmonar que en la sangre eferente.

El metabolismo de las grasas se halla perturbado en el tuberculoso por incapacidad pulmonar, por insuficiencia hepática, por transporte de las grasas de reserva al hígado y porque no se conjugan las grasas con los lipoides.

GERMÁN EYZAGUIRRE¹², de Lima, comprobó en 1935 hipocolesterinemia en las formas evolutivas de tuberculosis y pensó que la causa era lesión de las cápsulas suprarrenales, alteración pulmonar en el foco tuberculoso y quizá disfunción tiroidea.

Los lípidos del bacilo de Koch intervienen en la resistencia del organismo a la infección tuberculosa, pues SABIN³⁶, después de estudiar una selección de cepas y cultivarlas en medios sintéticos sin proteínas, analizó químicamente el medio de cultivo, demostrando que de los lípidos aislados, los fosfátidos, dan lugar, por su ácido Phioco, a la formación de tubérculos; los polisacáridos dan lugar a flujo de polinucleares neutrófilos; las proteínas, como los lípidos, atraen monocitos, que se transforman después en epitelioides, macrófagos y células gigantes.

PARAF y DESBORDS²⁷, después de estudiar la constitución química del bacilo de Koch, afirman que los lípidos juegan rol primordial, pues los que se aislaron e identificaron, al inyectarlos al cobayo, determinaron en este animal lesiones tuberculosas típicas, haciendo positiva la intradermorreacción a la tuberculina.

LEVADITI y VAISMAN¹⁹, haciendo estudios experimentales en animales (pericote, cobayo, conejo y rata), llegaron a la conclusión que los elementos lipóforos desempeñan doble papel: como factores de defensa antituberculosa y para dar a los microorganismos ácido-resistencia.

No se ha demostrado categóricamente que la

hiperlipidemia sea factor de curación de la lesión tuberculosa. GOLBERG¹⁶ afirma que en la alimentación las proteínas, hidratos de carbono, grasas, deben de estar más acrecentadas, ya que en la tuberculosis hay considerable destrucción de tejidos, y agrega que el poder de digestión y absorción de las grasas varía según los enfermos.

NÚÑEZ²⁶, de Buenos Aires, que resumió en 1943 los conocimientos sobre absorción de galactosa en el intestino deigado de tuberculosos, dice que no se aparta de lo normal y que la absorción de grasas está muy alterada.

A veces, la acumulación de grasa en la pleura conduce a hallazgos roentgenológicos erróneos, según EVANDER¹¹, confirmando la opinión vertida en 1936 por NEUGEBAUER²⁵ acerca de la causa de estas sombras pleurales.

REY²⁹, de Buenos Aires, reconoce que la cuantificación de la colesterolemia es de gran utilidad para determinar la gravedad de las lesiones fímicas; así, la hipercolesterolemia sería índice de buen pronóstico, y la hipocolesterolemia, de mal pronóstico.

RICH³¹, de Buenos Aires, basado en las investigaciones de otros, sostiene que no está bien establecido si la deficiencia de proteína, hidratos de carbono o grasas ejerce efecto específico sobre la resistencia a la infección tuberculosa o si es el gasto calórico total el factor importante; parece probable, agrega, que la deficiencia de proteínas tiene efecto adverso sobre la resistencia adquirida a las infecciones, pues el anticuerpo es una proteína y la deficiencia en la dieta de éstas provoca marcada incapacidad para formar proteínas plasmáticas y anticuerpos.

WEIGERT³⁸ refirió en 1907 que cerdos infectados, que se mantuvieron con dieta con abundante cantidad de grasa, desarrollaron menos tuberculosis que otros a los que se administró dieta hidrocarbonada, pero el número de animales fué demasiado pequeño para que los resultados fuesen convincentes.

HORNEMANN¹⁷ relató en 1913 que cerdos infectados a los que se les proporcionó dieta con abundante proteína, desarrollaron menos tuberculosis que los testigos, que habían recibido gran cantidad de grasa o de hidrato de carbono o dieta mixta, pero los experimentos se realizaron sólo con dos animales en cada grupo.

FABER¹³ adujo pruebas de que el aumento de la mortalidad por tuberculosis en Dinamarca durante la primera guerra mundial estuvo particularmente asociado a una deficiencia proteica de la dieta.

De los hechos relatados puede inferirse que la lipidemia, así como la colesterolemia del tuberculoso, es dato semiológico importante que conviene investigar relacionándolo con la alimentación, con la forma anatomoclínica y con la acción de las sustancias farmacológicas que se emplean en el tratamiento de la enfermedad para buscar alguna correlación entre esos fac-

tores que expliquen el mecanismo íntimo de la acción farmacodinámica de las sustancias farmacológicas antituberculosas.

ACCIÓN DEL ÁCIDO ISONICOTÍNICO SOBRE LA LIPIDEMIA.

Los trabajos que se han llevado a cabo para conocer la acción del ácido isonicotínico o isoniazida sobre la lipidemia del tuberculoso no definen totalmente hasta el momento el mecanismo íntimo del fenómeno.

BUTTARO⁶ sostiene que tanto el PAS como la hidrazida del ácido isonicotínico tienen acción antitiroidea, al comprobar un caso de mixedema que apareció en un tuberculoso, al que se curó con PAS durante seis meses, dando como resultado que cuando se da a dosis terapéutica en cierta cantidad, su concentración en la sangre impide la síntesis de la tiroxina del mismo modo que el tiouracilo. La isoniazida actúa sobre el metabolismo basal del tuberculoso, disminuyendo las cifras metabólicas inicialmente aumentadas. En los sujetos con cifras inicialmente normales permanecen invariables. En una mujer con evidentes signos de hipertiroidismo y ligera hipertrofia de la tiroides, el tratamiento con isoniazida hizo desaparecer los síntomas que presentaba, aumentando el peso, observándose después síntomas de hipotiroidismo. Estas comprobaciones demostrarían la capacidad que tiene el ácido isonicotínico de inhibir la síntesis de la tiroxina.

R. W. ANGEL² y cols. efectuaron investigaciones "in vitro" con tejidos vivos de tiroides, encontrando que la isoniazida tiene acción definida antitiroidea que disminuye progresivamente.

LURIE y NINOS²⁰ sometieron a conejos a la acción de tiroxina y triyodotironina, con el objeto de aumentar la actividad tiroidea, y encontraron que aumentaba su resistencia a los bacilos tuberculosos inhalados. Sin embargo, conejos hipotiroideos, por medio del propiltiouracilo, presentaron falta de sensibilidad a las pruebas de tuberculina, en comparación con un tercer grupo de conejos que sirvieron de control, expuestos también al bacilo tuberculoso. Se cree que el aumento de susceptibilidad se debe al efecto antiinflamatorio, no específico, producido por el estado hipotiroideo sobre los tejidos y similar al efecto de la cortisona. El tiouracilo provoca hipertrofia de la glándula tiroidea; en cambio, la triyodotironina causa reducción del peso de la misma, posiblemente por supresión de la hormona tirotrópica. Relacionan los resultados que obtuvieron con la comprobación que se ha hecho que la tiroxina aumenta la producción de antitoxina diftérica en el cobayo y piensan que el hipertiroidismo aumenta la actividad fagocitaria, incrementando así la destrucción de los bacilos intracelulares; en cambio, el

hipotiroidismo puede reducir la actividad fagocitaria deteniendo la destrucción de germen.

REY, PANGAS y MASSÉ³⁹, de Buenos Aires, sostienen que la tuberculosis de la tiroides es poco frecuente; su rareza se atribuye a diferentes causas, entre ellas la reacción intensamente alcalina de la glándula, lo que dificultaría el desarrollo del *mycobacterium tuberculosis*, que tendría una acción bacteriolítica. Según CASTRO⁴⁰, de Lima, la tiroidectomía produce mejoría del paciente tuberculoso que podría enmascarar un proceso hipertiroideo, y viceversa.

RUSSE y BARCLAY⁴¹ han comprobado que los bacilos tuberculosos sometidos "in vitro" a la acción de la isoniazida presentan disminución en la cantidad de lípidos que pueden extraerse con solventes orgánicos y en particular metanol. Estudios en animales comprobaron que los bacilos tuberculosos no ácidosresistentes, tratados con isoniazida, pierden capacidad para crear hipersensibilidad a la tuberculina en los cobayos.

MERCEDES POLAR SORIANO⁴², de Lima, en 1957 estudió 20 casos de tuberculosis pulmonar tratados con isoniazida, comprobando que aumenta la colesterolemia en el 60 por 100 de los pacientes, siendo el aumento de 6,49 mg. por 100 para el colesterol total, y para el esterificado, 13,29 mg. por 100; en 40 por 100 de los casos disminuyó, siendo el porcentaje de disminución de 3,37 mg. por 100 y para el esterificado de 5,15 mg. por 100.

RUBBO⁴³ y cols. han comprobado que la Veracida (dimetoxibenzalisonicotinil - hidrazona) ejerce acción antituberculosa más intensa y prolongada que la isoniazida o las hidrazonas, pareciendo que la Veracida es la mejor sustancia farmacológica para aplicación clínica. Y estudiando "in vitro" e "in vivo" los complejos metabólicos de la isoniazida y el complejo cúprico de la Veracida, revelaron notable actividad antituberculosa y escasa toxicidad.

RUBBO y VAUGHAN⁴⁴ demostraron que la Veracida se hidroliza en isoniazida y aldehído verátrico, permaneciendo inalterable un 60 por 100 cuando se administra a seres humanos en forma de comprimidos. Se considera a la Veracida como potencialmente superior a la isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis, ya que pueden mantenerse concentraciones "in vivo" sin producir reacciones tóxicas.

TÉCNICAS PARA DETERMINAR LIPIDEMIA.

Para determinar en la sangre lípidos totales hay varios procedimientos, tales como nefelométricos, exidimétricos, colorimétricos, gravimétricos y electroforéticos.

El método nefelométrico, propuesto por BLOOR⁴⁵, es técnica muy difundida para la determinación cuantitativa de la lipidemia. Los resultados que proporcionan son exactos. Se determina por comparación nefelométrica el colesterol y los ácidos grasos en conjunto, y restando después el colesterol total obtenido por colorimetría, se tiene los ácidos grasos.

El método oxidimétrico se funda en que el bicromato de potasio ataca los lípidos en presencia del ácido sul-

fúrico, produciéndose la oxidación completa de los lípidos. Se determina la cantidad de bicromato empleado en la oxidación total por yodometría; se calcula la proporción de ácidos grasos de acuerdo al peso molecular de éstos según la técnica de BLOOR⁴⁵ y BOYD⁴⁶.

El método colorimétrico se basa en la separación de los ácidos grasos como jabones de plomo insoluble, según la técnica de PINCUSSEN y KOLODNY, que determina el estado de cromato de plomo y cuantifica el cromo por la reacción de CAZENUEVE con difenilcarbazida, dando coloración rosada. MARENZI y CARDINI⁴⁷ estudiaron colorimétricamente el color que adquieren los lípidos con ciertos reactivos y cuya intensidad es proporcional a su cantidad.

La técnica gravimétrica o de las pesadas es la de MANUEL MATA⁴⁸, de Matanzas (Cuba). La acción de la mezcla etéreo-alcohólica sobre las grasas, en un papel impregnado de sangre, es importante, y la diferencia entre la tara del frasco vacío empleado y el peso obtenido después con el contenido de la grasa da los miligramos de los lípidos totales contenidos en 1 c. c. de sangre total empleada; multiplicando este resultado por 100, se obtiene la cantidad de miligramos de lípidos totales contenidos en 100 c. c. de sangre.

El método electroforético se basa en que las diferentes fracciones de las lipoproteínas plasmáticas se trasladan con desigual velocidad cuando su solución la recorre una corriente de electricidad galvánica. CASSELMAN⁴⁹ emplea el Sudán Black B acetilado como reactivo colorante para los lípidos.

La técnica turbidimétrica de KUNKEL y ARHENS⁵⁰ determina los lípidos totales en el suero sanguíneo; la ha difundido en el Perú VITALIANO MANRIQUE⁵¹. Es la que he empleado.

Se diluye el suero sanguíneo con una solución de 1 c. c. de fenol al 1 por 100 de alta concentración salina; precipitan los lípidos sin interferencias de las proteínas. La densidad óptica de la suspensión de los lípidos es proporcional a la concentración de los lípidos totales.

Material empleado: Jeringas, tubos de ensayo, tubos de centrifuga, centrifugadora, pipetas, nevera y fotocolorímetro de Klett-Summerson.

El reactivo está constituido por:

Acido fénico, q. p.	1 gr.
Cloruro de sodio, q. p.	12 gr.
Agua destilada, c. s. p.	100 c. c.

El reactivo es estable, debiendo guardar en la nevera.

El patrón para la medida de las unidades de enturbiamiento utiliza la solución de cloruro de bario en dilución con ácido sulfúrico y se prepara de la siguiente manera:

Cloruro de bario, q. p.	1,15 gr.
Agua destilada, c. s. p.	100 c. c.

De esta solución se mide 3 c. c. y se agrega 97 c. c. de solución 0,2/N de ácido sulfúrico.

El enturbiamiento se aprecia en el fotocolorímetro usando filtro rojo 650 mμ., correspondiendo la lectura a 20 unidades de enturbiamiento.

Se puede obtener curva o factor.

Se obtiene el factor partiendo de la suspensión de sulfato de bario, cuyo enturbiamiento equivale a 20 unidades, y se hacen patrones de esta suspensión equivalentes a 15,10 y 5 unidades.

Se toman en tubo de prueba las cantidades siguientes:

Tubos	Unidades	Sulfato de bario	Acido sulfúrico	Lectura
1	20	10,00 c. c.	0,00 c. c.	86
2	15	1,50 c. c.	2,50 c. c.	58
3	10	5,00 c. c.	5,00 c. c.	30
4	5	2,50 c. c.	7,50 c. c.	12
	50			186

La suma de las unidades y lecturas y su división entre sí da el factor de calibración, llevándose luego a los cálculos fotocolorimétricos.

$$\text{Factor: } 50 : 186 = 0,2688.$$

Procedimiento. — Se mide 1,8 c.c. de reactivos, se agrega 0,1 c. c. de suero limpio, medido con exactitud, y se agita para una mezcla uniforme. Dejar en reposo treinta minutos, agitar nuevamente y observar el enturbiamiento con filtro 650 mu. (rojo).

Las unidades obtenidas pueden expresarse en miligramos por 100 de lípidos totales con la fórmula siguiente:

$$\text{Lípidos totales, mg. \%} = \text{unidades} \times 16,6 + 267.$$

La fórmula se deriva del estudio de 62 casos con concentraciones variables de lípidos, los cuales se analizaron simultáneamente para lípidos totales por el método del carbón lipídico y el enturbiamiento del fenol.

Nota. — Se cuadruplicó tanto el reactivo como del suero para la mejor observación en el fotocolorímetro.

$$\text{Factor, } 0,2688 \times \text{lectura del desconocido} = \text{unidades de lípidos.}$$

$$\text{Unidades de lípidos} \times \text{fórmula hallada} = \text{mg. \% de lípidos totales.}$$

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Se ha investigado lipidemia en 50 sujetos tuberculosos del Servicio Santa Rosa, del Hospital Dos de Mayo, de sexo masculino, de dieciséis a sesenta y ocho años de edad.

Investigué primero lipidemia inicial y luego la variación cuantitativa que se produce por acción de 600 mg. de ácido isonicotínico (Rimifón) administrado por vía bucal.

La sangre se extrajo en ayunas y al tercer día, después de administrarse la dosis durante dos días, seis pastillas por día, volví a investigar lipidemia. Los resultados fueron diversos. En unos casos aumentó y en otros disminuyó. Van en seguida los resultados tal como los comprobé.

LIPIDEMIA EN TUBERCULOSOS Y AUMENTO POR ACCION DEL ACIDO ISONICOTINICO

Número	NOMBRE	Edad	Peso	Lipidemia total antes de Rimifón, mg. %	Lipidemia total desp. de Rimifón, mg. %
1	V. J. D.	22	64	284	305
2	J. A. Ll.	26	59	323	340
3	P. O. A.	26	64	323	344
4	S. P. V.	23	63	327	340
5	A. P. G.	29	54	331	353
6	M. T. P.	18	54	340	409
7	F. S. C.	20	52	349	443
8	A. H. P.	28	56	370	383
9	C. D. F.	28	48	383	418
10	A. F. J.	26	62	409	646
11	A. A. Rr.	25	51	418	426
12	M. N. C.	19	49	435	439
13	A. V. B.	46	65	465	590
14	R. F. A.	26	67	491	513
15	A. V. T.	68	90	513	530
16	P. A. S.	27	56	547	620
17	S. G. A.	27	55	646	655

El análisis matemático-estadístico de estos resultados proporcionó las siguientes cifras:

	Media + E. St.	Desv. St. + E. St.	Coef. Var.	Cifs. extr.
Lípidos iniciales, mg. por 100	409,05 ± 23,51	94,07 ± 16,62	22,99 %	284-646
Lípidos desp. de Rimifón, mg. por 100.	456,11 ± 27,95	111,83 ± 19,76	24,51 %	305,655

Porcentaje de aumento 11,50 por 100.

LIPIDEMIA EN TUBERCULOSOS Y DISMINUCION POR ACCION DE 600 MG. DE ACIDO ISONICOTINICO

Número	NOMBRE	Edad	Peso	Lipidemia total antes de Rimifón, mg. %	Lipidemia total desp. de Rimifón, mg. %
1	F. T. M.	32	55	284	275
2	H. C. C.	27	55	301	284
3	J. F. S.	29	50	310	305
4	F. G. M.	18	48	327	301
5	J. S. G.	35	60	331	318
6	M. O. Ch.	23	57	336	314
7	B. H. T.	22	62	336	318
8	C. R. M.	25	53	340	323
9	J. E. L.	19	41	340	301
10	J. G. R.	17	52	340	331
11	R. S. C.	29	39	344	336
12	A. G. Z.	16	53	349	318
13	J. B. Q.	19	55	357	301
14	J. H. C.	20	59	357	340
15	Y. M. V.	17	57	387	366
16	H. R. J.	19	62	396	314
17	H. L. S.	22	62	396	357
18	J. N. C.	28	72	426	396
19	J. S. Ch.	37	63	431	418
20	E. A. A.	40	55	439	340
21	O. B. V.	18	60	443	413
22	P. C. H.	52	55	465	374
23	L. M. G.	17	57	465	452
24	S. P. C.	23	55	465	431
25	D. R. C.	23	63	478	452
26	S. A. C.	16	47	517	469
27	A. F. C.	22	70	530	517
28	D. O. Q.	30	58	590	405
29	O. C. S.	24	60	603	582
30	J. P. G.	24	50	620	435
31	C. S. P.	40	79	629	560
32	J. V. F.	28	57	646	616
33	F. B. C.	39	70	806	789

Expresando los resultados obtenidos de acuerdo a los cálculos matemáticos-estadísticos se tiene:

	Media + E. St.	Desv. St. + E. St.	Coef. Var.	Cifs. extr.
Lipidemia inicial	435,90 ± 20,95	120,40 ± 14,60	27,60 %	284-806
Lipidemia desp. de Rimifón	396,00 ± 19,25	110,60 ± 13,41	27,92 %	275-789

Porcentaje de disminución 9,74 mg. por 100.

Los grupos de frecuencia de la lipidemia inicial en los casos que disminuyó por acción de la isoniazida fueron los siguientes:

	Casos
270	7
340	10
410	8
480	2
550	2
620	3
690	0
760	1

Los grupos de frecuencia de los casos anteriores, después de administrar ácido isonicotínico, fueron los siguientes:

	Casos
270	14
340	7
410	7
480	1
550	3
620	0
690	0
760	1

El histograma constituido con los grupos de frecuencia de lipidemia inicial en los casos que disminuyó es el que va a continuación (fig. 1):

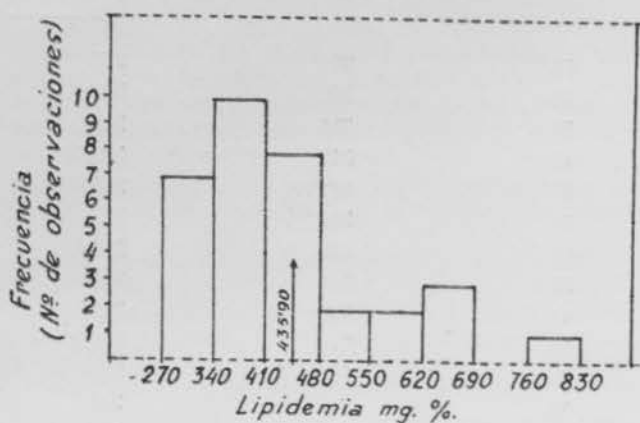


Fig. 1.

El histograma construido con los grupos de frecuencia anteriores después de administrar ácido isonicotínico es el que va en seguida (figura 2):

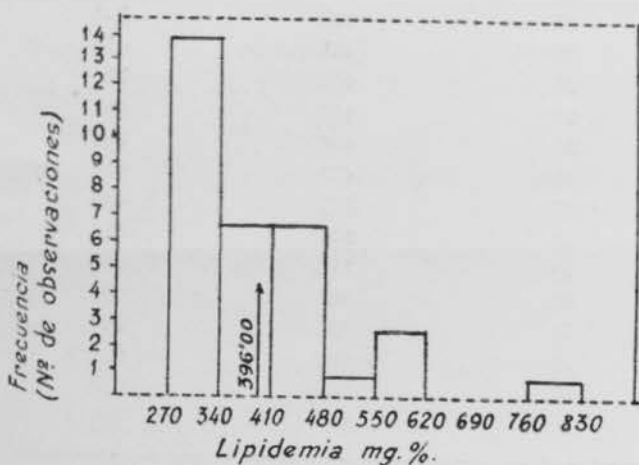


Fig. 2.

Tratando de interpretar los resultados obtenidos, es necesario previamente indicar que la acción del ácido isonicotínico sobre la lipidemia del tuberculoso se manifiesta de dos maneras: en un grupo de casos disminuyó y en otro aumentó.

De 50 casos estudiados, en 33 la lipidemia disminuyó por acción de la isoniazida. La cifra inicial media fué de 435,90 mg. por 100, y después de administrar 600 mg. de ácido isonicotínico, disminuyó a 396 mg., lo que equivale a 9,74 por 100 de disminución.

Como la cifra de lipidemia que se considera normal es de 570 a 820 mg. por 100, las cifras encontradas en los tuberculosos es menor que en los sujetos aparentemente sanos. El coeficiente de variación, según mis investigaciones, fué de 27,60 por 100 y 27,92 por 100, casi semejantes o iguales.

En 17 casos la lipidemia aumentó por acción del ácido isonicotínico, pues de 409,05 como ci-

fra media, pasó a 456,11 después de administrar 600 mg., correspondiendo a 11,50 por 100 de aumento.

Estos resultados, tan opuestos, pueden obedecer a factores individuales, ya que la cantidad de isoniazida fué igualmente en todos los casos; dentro de las causas subjetivas, no debe olvidarse la forma anatomoclínica de tuberculosis, que alcanza seguramente gran significado porque la personalidad mórbida es de tanto o más valor que la personalidad premórbida.

CONCLUSIONES.

1.^a Se ha determinado por primera vez en el Perú las variaciones de lípidos sanguíneos por acción del ácido isonicotínico en 50 tuberculosos pulmonares siguiendo la técnica de KUNKEL y ARHENS.

2.^a La lipidemia de los tuberculosos fué en promedio de 422,47 mg. por 100 menor que las cifras que se aceptan como normales.

3.^a Se administró a cada enfermo 600 mg. de ácido isonicotínico; de 50 casos estudiados, en 17 aumentó la lipidemia y en 33 disminuyó.

4.^a En los casos que aumentaron los lípidos sanguíneos después de administrar isoniazida, de 409,05 mg. como cifra media, pasó a 456,11 miligramos.

5.^a En los casos que disminuyeron los lípidos después de administrar ácido isonicotínico, de 435,90 mg. como cifra media, pasó a 396,00 por 100.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMAMOS VELIS, J.—Tratamiento de la tuberculosis pulmonar del adulto con el quimioterápico hidrazida del ácido isonicotínico y sus resultados. Tesis de bachiller en Medicina. Lima, 1954.
2. ANGEL, R. W., MAVER, S. W. y MORTON, M. E.—Amer. Rev. Tub., 71, 889, 1955.
3. BENAVIDES, LUISA.—Anal. Fac. de Farmacia y Bioquímica, 4, 414, Lima, 1955.
4. BLOOR, W. R., PELKAN, K. y ALLEN, J.—J. Biol. Chem., 52, 191, 1922.
5. BOYD, E. M.—J. Biol. Chem., 143, 131, 1952.
6. BUTTARO, C. A.—Riforma Médica, 13, 345, 1952.
7. CABALLERO, H. D.—Contribución al tratamiento de la adenitis tuberculosa del cuello con la hidrazida del ácido isonicotínico. Tesis de bachiller en Medicina. Lima, 1952.
8. CASTRO, N. D. E.—Cirugía del tiroides. Tesis de bachiller en Medicina. Lima, 1957.
9. CASSELMAN, W. G. B.—Biochim. et Biophys. Acta, 14, 450, 1954.
10. CORONA, L. T.—Química normal patológica de la sangre, 784 y 1.119, Santiago, 1942.
11. EVANDER, L. C.—Amer. Rev. Tub., 57, 495, 1948.
12. EYZAGUIRRE y EYZAGUIRRE, E.—Crónica Médica, 53, 3, 1936.
13. FABER, K.—Tuberculosis and nutrition. Acta Tub. Scand., 12, 287, 1938.
14. GAMARRA, D. H.—Resultado del tratamiento y observación, después de un año, de pacientes curados ambulatoriamente con la hidrazida del ácido isonicotínico. Tesis de bachiller en Medicina. Lima, 1955.
15. GARCÍA ROSELL y cols.—Rev. Tub., 12, 46, Lima, 1952.
16. GOLDBERG, B.—Tuberculosis clínica, 1, 483, Buenos Aires, 1942.
17. HORNEMANN, O.—Bioch. Zeitschr., 57, 473, 1913.
18. KUNKEL, H. y ARHENS, E.—Gastroenterology, 2, 499, 1948.
19. LEVADITI, C. y VAISMAN, A.—Rev. de la Tub., 13, 249, 1949.
20. LURIE, M. B. y NINOS, G.—Amer. Rev. Tub., 73, 434, 1956.
21. MANRIQUE, V.—Actual. Méd. Peruana, 18, 27, 1952.

22. MARENZI, A. D. y CARDINI, G. C.—Rev. Soc. Argent. Biol., 19, 118, 1943.
23. MATA, MANUEL.—Medicina, 24, 236, 1944.
24. MENDOZA, E. C.—Pruebas funcionales, control hematológico y proteinemia en el tratamiento de la tuberculosis con la hidrazida del ácido isonicotínico. Tesis de bachiller en Medicina, Lima, 1952.
25. NEUGEBAUER, W.—Fortschr. s. d. Geb. d. Roentgenstr., 53, 61, 1936.
26. NÚÑEZ, G. J.—Tratado de Tisiología, 229. Buenos Aires, 1943.
27. PARAF, J. y DESBORDS, J.—Rev. de la Tub., 12, 288, 1948.
28. POLAR, SORIANA M.—Rev. Conf. Méd. Panamer., 4, 441, 1957.
29. REY, A. J.—Tisiología, 452. Buenos Aires, 1951.
30. REY, A. J., PANGAS, J. C. y MASSE, R. J.—Tratado de Tisiología, 320 y 539. Buenos Aires, 1954.
31. RICH, A. R.—Patogenia de la tuberculosis, 533. Buenos Aires, 1946.
32. ROJAS, H. R.—Algunas observaciones en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con isoniazida. Tesis de bachiller en Medicina, Lima, 1953.
33. RUBBO, S. D., JINICE, W. y VAUGHAN, C.—Amer. Rev. Tub. and Pulm. Dis., 76, 331, 1957.
34. RUBBO, S. S. y VAUGHAN, C.—Amer. Rev. Tub. and Dis., 76, 346, 1957.
35. RUSSE, H. P. y BARCLAY, W. R.—Amer. Rev. Tub. and Pulm. Dis., 72, 713, 1955.
36. SABIN, F. R.—Amer. Rev. Tub., 4, 415, 1941.
37. SHIROSA, C. y GUARINI, G.—Boll. della Soc. Ital. Biol. Sper., 30, 592, 1954.
38. WEIGERT, R.—Klin. Wschr., 44, 1.209, 1907.

RÉSUMÉ

On a déterminé, pour la première fois au Pérou, les variations de lipides sanguins par action de l'acide isonicotinique chez 50 tuberculeux pulmonaires, selon la technique de Kunke et Arhens. La lipidémie des tuberculeux fut en moyenne de 422,47 mg. % inférieure aux chiffres que l'on accepte comme normaux.

On administre à chaque malade 600 mg. d'acide isonicotinique sur les 50 cas étudiés; sur 17 la lipidémie fut augmentée et diminuée sur 33. Dans les cas où les lipides sanguins augmentèrent après administration d'isoniacide, le chiffre moyen de 409,05 mg. passa à 456,11 mg.

Dans les cas où les lipides sanguins diminuèrent après l'administration d'acide isonicotinique, le chiffre moyen passa de 435,90 mg. à 396,00 %.

SUMMARY

The changes in blood lipids brought about by the action of isoniazid on 50 patients with pulmonary tuberculosis were assessed for the first time in Perú by means of Kunke & Ahren's technique.

The mean level of lipidaemia in tuberculous patients was 422,47 mg. per cent, lower than the levels regarded as normal.

Each patient received 600 mg. of isoniazid; of 50 cases under review, lipidaemia increased in 17 and decreased in 33.

In those cases in which blood lipids increased after isoniazid administration, the mean figure rose from 409,05 to 456,11 mg.

In those cases in which blood lipids decreased after isoniazid administration the mean figure dropped from 435,90 to 396,00 mg. per cent.

ZUSAMMENFASSUNG

Mittels der Technik von Kunke und Arhens wurden in Perú erstmalig die Veränderungen der Blutlipide bei 50 Lungentuberkulosen nach Isonikotinsäureverabreichung studiert.

Die Lipämie der Tuberkulosen betrug durchschnittlich 422,47 mg./Prozent und war sonach niedriger als die Werte die als normal akzeptiert werden.

Jeder einzelne der 50 Kranken, die dem Studium unterzogen wurden, erhielt 600 mg. Isonikotinsäure; bei 17 stieg die Lipidämie an und bei 33 war ein Abfall zu verzeichnen.

Bei allen Fällen mit Erhöhung stiegen die Werte der Blutlipiden nach Isonikotinsäureverabreichung von durchschnittlich 409,05 auf 456,11 mg.

Bei den Fällen mit Verminderung der Blutlipiden fielen die Werte von durchschnittlich 435,90 mg. auf 396,00 mg./Prozent.

TORULOSIS PULMONAR DE FORMA DISEMINADA (*)

J. TAPIA SANZ.

Del Patronato Nacional Antituberculoso.

J. M. GÓMEZ J. DE CISNEROS.

Médico Jefe del Laboratorio Central del Hospital Provincial. Murcia.

I

Bajo el nombre de "torulosis" o "criptococosis" se incluyen en la moderna Micología las infecciones producidas por las levaduras patógenas denominadas sinónimamente "tórula histológica" o "criptococcus neoformans". Se trata de levaduras blastosporadas, esto es, de hongos que se reproducen por gemación simple, que da lugar a la formación de los blastoporos que aparecen como células redondas, sueltas, o constituyendo pequeños acúmulos de tamaño entre 5 y 15 micras, rodeados de un halo o cápsula más o menos gruesa, sin verdadero núcleo; no se constituyen nunca micelios ni pseudomicelios; en los cultivos, microscópicamente, no forman filamentos ni ascosporos; macroscópicamente, las colonias sobre gelosa son cremosas, amarillentas, húmedas, brillantes y lisas; no fermentan los azúcares.

Las enfermedades producidas por hongos con estos caracteres fueron llamadas por FRANK "blastomicosis", y este término se ha mantenido, equívocamente, por los clínicos contra el cri-

(*) Comunicación presentada a la IV Reunión Médica de Levante. Albacete, junio 1958.