

# ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA

AÑO XV

1949

Número 4

## Medicamentos de la postguerra

Por Víctor VILLANUEVA VADILLO

Discurso leído en la solemne sesión inaugural del  
Curso 1949-50, celebrada en la Real Academia  
de Farmacia el día 20 de diciembre de 1949.

### I N D I C E

	<u>Páginas</u>
INTRODUCCIÓN ... ..	394
CAP. I.—Nuevos medicamentos en neurología ... ..	400
— II.—Antihistamínicos de síntesis ... ..	419
— III.—Modernas orientaciones en terapéutica circulatoria ...	434
— IV.—Terapéutica antianémica ... ..	448
— V.—Medicamentos de aplicación hematológica ... ..	462
— VI.—Alcaloides del cornezuelo de centeno y sus derivados dihidrogenados... ..	476
— VII.—Hormonas, vitaminas y fermentos ... ..	485
— VIII.—Quimioterapia antituberculosa ... ..	505
— IX.—Quimioterapia antipalúdica ... ..	513
— X.—Quimioterapia anticancerosa ... ..	525
— XI.—Otras quimioterapias ... ..	540
— XII.—Antibióticos ... ..	549
— XIII.—Varios ... ..	590
EPÍLOGO ... ..	612
BIBLIOGRAFÍA ... ..	614
INDICE ALFABÉTICO DE PRODUCTOS ... ..	643

EXCELENTÍSIMOS SEÑORES;  
SEÑORES ACADÉMICOS;  
SEÑORAS, SEÑORES:

Acaso lo único que permita aceptar un tópico sea la sinceridad, y yo declaro que soy sincero al afirmar que es un inmerecido honor el que me otorga la Real Academia de Farmacia al encargarme del discurso en esta solemne sesión de apertura, afirmación que calibra simultáneamente el valer de mis ilustres y queridos colegas y el mío propio. A esta genérica convicción puede sumarse acaso otra desfavorable, derivada de la propia elección del tema, ya que, no muy lejano todavía mi discurso de ingreso en esta Real Academia, mi archivo no ha sido durante este plazo lo suficientemente pródigo en referencias como para poderos ofrecer un trabajo suficiente en cantidad y calidad de aquella misma naturaleza y digno de este acto; realidad que me animó, en cambio, a seleccionar, ordenar y glosar aquella otra bibliografía a mi alcance sobre medicamentos de relativa actualidad, bien por su reciente aparición o por constituir igualmente novedad sus aplicaciones clínicas, fruto del avance de la Farmacología.

Esta selección había de llevar implícita una falta de uniformidad en los diferentes capítulos, con más abundante información de orden químico en unos, y en otros, con más acentuado matiz farmacológico, si había de prestarse debida fidelidad al enunciado del tema en lo que respecta a

novedad. Pero en todos los capítulos ha presidido el propósito fundamental de exponer un resumen de las ideas directrices de las investigaciones modernas en cada uno de los campos de la terapéutica y los principales resultados cosechados en estos últimos años. He atendido principalmente a este fin, por considerarlo más interesante que un catálogo exhaustivo de los medicamentos modernamente introducidos en la práctica. Ilustrando esta idea con un ejemplo, me ha parecido más interesante que enumerar el conjunto de los medicamentos que se han ensayado últimamente en la anemia perniciosa, desarrollar las ideas fundamentales que han orientado los trabajos de los investigadores, empezando desde el momento en que GANSSLEN obtuvo el primer extracto hepático, y que a través de los extractos purificados —o refinados, como dicen los norteamericanos— han llegado hasta el descubrimiento del ácido fólico y de la vitamina B<sub>12</sub>; es decir, la creencia de que los extractos hepáticos deben su actividad a una sustancia química o a varias, cuyo aislamiento tiene que ser accesible al químico, de la misma manera que ha conseguido aislar los principios activos de otros medicamentos naturales. Hay un problema químico, por tanto, y un problema fisiológico. En el aspecto químico podemos apuntarnos dos éxitos con el aislamiento del ácido fólico y de la vitamina B<sub>12</sub>, pero en el aspecto fisiológico no está todo aclarado; señalar estos puntos oscuros es lo que me ha parecido interesante, porque ellos serán el motivo de las investigaciones de mañana.

Antes de empezar este trabajo, quisiera subrayar la importancia de las investigaciones realizadas, que nos permiten disponer hoy día de potentes medicamentos. En algunos casos ha sido, ciertamente, el azar quien ha permitido el descubrimiento de un nuevo agente terapéutico; tal es el caso de la "tridiona", que, obtenida buscando un sustitutivo de la aspirina, estuvo a punto de ser abandonada como inútil si unas casuales experiencias en ratas no hubieran descubierto sus propiedades anticonvulsivantes y, por tanto, su posible aplicación antiepiléptica. Otro ejemplo lo constituye la "mianesina", encontrada en investigaciones encaminadas al hallazgo de nuevos antisépticos. Pero la participación del azar no excluye el mérito del descubrimiento, que, en último extremo, se reduce a la interpretación de un hecho natural que pudo haber pasado inadvertido y no lo fué por la sagacidad del investigador. Si a FLEMING no le hubiese llamado la atención lo que sucedía en su placa, contaminada accidentalmente por un hongo, no contaríamos hoy con la penicilina.

Un potente estímulo de estas investigaciones lo han constituido las

necesidades bélicas. Las experimentaciones sobre gases de guerra nos han proporcionado tres poderosos medicamentos: las mostazas nitrogenadas, el B. A. L. y el más potente anticolinesterásico, el dipropilisofluorofosfato. Los medicamentos antipalúdicos modernos, los derivados de la sangre, etc., son conquistas que debemos también a las necesidades del pasado conflicto mundial.

En último extremo, hay que mencionar el beneficio de la Humanidad —tal vez, contrapartida de los males de la guerra— como la causa que dirige siempre las investigaciones científicas, en unión del simple deseo de conocer y comprender los fenómenos de la Naturaleza. La necesidad de aliviar al enfermo que sufre se ve limitada por el miedo a la habituación morfinica, y toda una serie de investigaciones se han orientado en el sentido de buscar un analgésico tan eficaz como la morfina, pero exento de sus peligros. Este problema no se ha resuelto totalmente, pero su importancia es tan extraordinaria que cuando FREUD, creyéndolo solventado, aconsejó sustituir la morfina por la cocaína, recibió una felicitación del propio Santo Padre en nombre de la Humanidad doliente.

Todas las investigaciones que se consignan en los capítulos siguientes ofrecen algunas características comunes, en las que voy a detenerme brevemente. Pretendemos estudiar las más recientes conquistas de la ciencia moderna, y ellas, como todos los hechos culturales, no son más que una consecuencia de los factores espirituales constantes de nuestra época, que se manifiestan lo mismo en la ciencia que en arte, política, religión, etcétera. Estas relaciones justifican hasta cierto punto la frase de Poe: "La ciencia debe ser el fundamento de todo arte."

Decía SCHRÖDINGER, fundador de la nueva mecánica ondulatoria, en una conferencia pronunciada en 1935 en la Universidad de Santander, que la cultura moderna tiene estas características fundamentales:

- a) Idoneidad (*Sächlichkeit*).
- b) Subversión.
- c) Relatividad; y
- d) Carácter estadístico.

*Idoneidad*.—Se quiere designar así la tendencia más adecuada de cada cosa a su fin propio. Esta es una peculiaridad general de la cultura moderna que se observa muy bien en las artes aplicadas; por ejemplo, en la confección de muebles, donde se atiende exclusivamente a su fin —comodidad—, eliminando todo adorno injustificado, con la convicción de que puede hacerse sin renunciar a la belleza. De esta manera, aparecen esos

“espacios vacíos” en muebles y habitaciones, a los que tanto horror tenían nuestros antepasados.

En las ciencias físicas se observa también esta tendencia a eliminar, como superfluos, conceptos que escapen a la investigación directa, y también aquí aparecen esos “espacios vacíos”. El mejor ejemplo nos lo ofrece la teoría cinética de los gases, que al principio imaginaba las moléculas gaseosas como esferas pulidas y elásticas que, a modo de bolitas microscópicas, chocaban entre sí y contra las paredes; pero pronto se renunció a este concepto, sustituyéndolo por la idea de que lo único que necesitamos saber es que, sea cualquiera la forma de las moléculas, su movimiento tiene que ser tal que rijan en los choques las leyes de conservación de la energía y de la cantidad total del movimiento. La forma de la molécula ya no nos interesa; es un “espacio vacío”.

En la investigación farmacológica también puede destacarse el carácter de idoneidad. El desarrollo de técnicas adecuadas de valoración ha permitido desechar, como inútiles, una parte de los antiguos remedios introducidos empíricamente en terapéutica, y su vacío ha sido llenado por nuevos medicamentos más adecuados a su fin. Las nuevas técnicas de valoración han constituido un auxiliar poderoso de la investigación, y como ejemplo puede citarse lo ocurrido con la vitamina B<sub>12</sub>: la publicación del *test* de MARY S. SHORB permitió una rápida valoración de los extractos hepáticos por su efecto sobre el crecimiento del *Lactobacillus lactis D.*, y al cabo de unos meses se conseguía el aislamiento al estado puro y cristalino de la vitamina citada.

*Subversión.*—Hay en la época moderna una tendencia general a la rebeldía, a derrumbar todo lo existente; se duda de todas las opiniones y métodos seguidos por nuestros antepasados; se exige el derecho al examen y la prueba individual. El primer efecto en que se manifestó este segundo rasgo fué en las matemáticas. Aparecieron las geometrías no euclidianas y la duda inmediata de qué geometría sería la válida. Sigue manifestándose después este carácter en la teoría de la relatividad, rebelándose contra conceptos admitidos por todos: conceptos de simultaneidad, tiempo y espacio absolutos, etc.

En Farmacología, coincidiendo con la guerra, surge también el carácter de subversión por la necesidad de independizarse de la tutela alemana, que hasta entonces había dirigido la ciencia; en quimioterapia se habían impuesto las ideas de EHRlich, que en su tiempo fueron fructíferas, pero que ya constituían un lastre que era necesario abandonar. Esto

ha abierto amplios horizontes a la quimioterapia antiinfecciosa en general y ha hecho posible la quimioterapia anticancerosa, por lo menos, desde un punto de vista teórico.

*Relatividad.*—La relatividad no es nueva más que en la forma peculiar en que aparece hoy día; pues, en realidad, los primeros relativistas fueron los sofistas griegos. El carácter de relatividad se imprime actualmente con mayor expresión en la física moderna, pero es posible descubrir sus rasgos en todas las manifestaciones culturales, y, por ello, también en la investigación farmacológica; actualmente, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson buscamos remedios que podríamos llamar parasimpaticolíticos relativos, es decir, que inhiban y que no inhiban el sistema parasimpático. Lo que nos interesa es que inhiban, como la atropina, los centros parasimpáticos de los ganglios de la base que producen la rigidez, el temblor, la falta de expresión, etc., de los parkinsonianos, pero exigimos, al mismo tiempo, que los nuevos agentes terapéuticos no tengan la misma acción de la atropina sobre otras partes del organismo, pues es muy molesto que los enfermos tengan la sequedad de boca, la midriasis deslumbradora, etc., que produce aquélla. Así, ha nacido una gama de modernos medicamentos: Parpanit, Diparcol, Artene, etc. En el precedente ejemplo se manifiesta claramente también el carácter de idoneidad, de una mejor adecuación del medicamento al fin que se persigue.

*Carácter estadístico.*—El carácter estadístico es una manifestación del dominio de masas. Se habla hoy de política de masas, de arte de masas, etcétera. En las ciencias físicas este carácter se traduce por la introducción de la estadística en la mecánica del átomo.

En Farmacología el dominio de masas se manifiesta en la existencia de ciertos sustituyentes de la molécula que refuerzan la acción farmacológica, y como no son perfectamente conocidos en cada caso, hay una necesidad de ensayar experimentalmente grandes series, masas enormes, de cuerpos; por ejemplo, en las investigaciones realizadas en los Estados Unidos en busca de nuevos antipalúdicos sintéticos, se obtuvieron, aproximadamente, 15.000 compuestos, que hubo que ensayar. Naturalmente, esta inmensa labor no es posible más que con la formación de equipos, carácter típico de la investigación americana; en la síntesis del ácido fólico intervino, por ejemplo, un equipo de dieciséis investigadores.

En fin, reflejando la precedente doctrina, ofreceré en los trece capítulos siguientes una visión panorámica de las investigaciones que en estos últimos años han conducido al descubrimiento de nuevos medicamen-

tos, rehusando deliberadamente la consignación de datos y referencias que, no por falta de interés, y sí por razón de brevedad, han de estar precisamente ausentes del trabajo. En contraste, ya cuento de antemano con que algunas de esas ausencias serán lamentablemente involuntarias y fruto de una deficiente información, por lo que solicito de nuevo la mayor benevolencia en vuestro juicio crítico, disponiéndome ya, con vuestra venia, a entrar de lleno en el tema enunciado.

## CAPÍTULO PRIMERO

### NUEVOS MEDICAMENTOS EN NEUROLOGIA

La farmacología del sistema nervioso central comprende, sin duda, el capítulo más complejo de este trabajo, y su conocimiento va progresando con la introducción de las modernas técnicas eléctricas de investigación. En este campo de la Farmacología se han logrado en el curso de estos últimos años interesantes conquistas, algunas de extraordinario valor, que serán expuestas en esta síntesis expositiva, procurando adaptarlas al mecanismo propio de acción de cada fármaco.

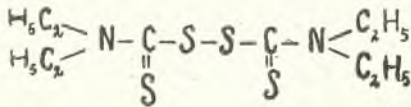
#### Estimulantes.

En el grupo I, de fármacos estimulantes del sistema nervioso central, nos encontramos los medicamentos analépticos, que por sus aplicaciones clínicas han sido incluidos en el capítulo de aparato circulatorio, al cual remitimos para el estudio de sus actuales perspectivas.

#### Paralizantes.

El grupo II, de fármacos paralizantes del sistema nervioso central, se inicia clásicamente con el del alcohol, cuerpo que permite, con oportunidad especial, mencionar el descubrimiento de una nueva droga de singular eficacia en el tratamiento del alcoholismo, que, con el nombre de Antabuse, ha sido introducido en la terapéutica actual por HALD y JACOBSEN (1). Su estructura química la revela su fórmula, que a continuación se anota:

#### Antabuse.



La particularidad de este compuesto radica en que su administración produce una sensibilización al alcohol ingerido posteriormente, aun en can-



tidades muy pequeñas, produciendo una serie de síntomas desagradables: cefalea, sensación general de malestar, enrojecimiento de la piel, especialmente de la cara, y si la dosis de alcohol ingerida es grande, provoca incluso náuseas y vómitos, manifestaciones que han inducido a estimar el Antabuse como medio adecuado y útil para la lucha contra el alcoholismo, habiéndose efectuado en este sentido una prueba clínica muy eficaz por MARTENSEN y LARSEN (2), administrando el primer día una dosis relativamente alta —de 1 a 1,5 gramos—, y los siguientes, dosis diarias de 0,5 gramos. El tratamiento es susceptible de prolongarse durante varios días sin que los enfermos presenten síntomas de intoxicación. Fueron tratados 83 enfermos alcohólicos, pudiendo afirmarse que los resultados logrados fueron satisfactorios en 74.

El mecanismo de acción del Antabuse parece ser análogo al ya conocido del hongo *Coprinus atromentarius*, consistiendo en una alteración en el metabolismo del alcohol, que produce en el organismo un acúmulo de grandes cantidades de acetaldehído.

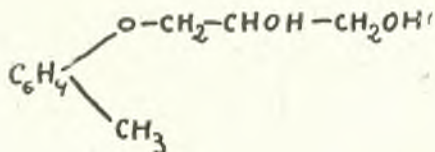
En España ha sido ya registrado por *Lefa*.

Entre los modernos medicamentos paralizantes del sistema nervioso central, merece una detenida consideración la Mianesina, medicamento que fué paradójicamente encontrado por BERGER y BRADLEY (3), de la casa British Drug Houses, en 1946, cuando se realizaban investigaciones quimioterápicas sobre las infecciones por bacilo piocianico, al comprobar que los animales inyectados caían en un estado de sopor tranquilo, del que fácilmente eran despertados.

*Mianesina (Relaxar DDH 312)*

Posteriormente, se investigaron estas propiedades en otros derivados de la misma serie, todos ellos éteres  $\alpha$ -sustituídos de la glicerina, y entre 143 productos ensayados, se llegó a la conclusión de que la máxima actividad la poseía un cuerpo que se denominó primeramente D. D. H. 312, y posteriormente, Mianesina, al que en Francia se le denomina también *Relaxar*.

Su constitución química la revela la fórmula siguiente:



Es, pues, un  $\alpha$ ,  $\beta$ -dihidroxi-(2-metilfenoxi)-propano. Cuerpo crista-

lino, incoloro y de sabor amargo, con punto de fusión entre 70-71 grados, de relativamente baja solubilidad en agua (1 por 100 a 22 grados), pero muy soluble en etanol y propilenglicol. Su solución es prácticamente neutra y estable al aire, luz, ácidos y álcalis.

Las acciones farmacológicas de la Mianesina fueron estudiadas por MALLINSON (4). Inyectada a diversos animales, determina, en general, los mismos efectos: desaparece la motilidad espontánea, los músculos se relajan, desaparecen los reflejos posturales y dolorosos; la muerte se produce, con la aplicación de dosis excesivas, por parálisis respiratoria. En definitiva, se trata de una acción inhibitoria pura del sistema nervioso central, y BERGER ha observado como único síntoma de excitación una contractura generalizada, después de la primera inyección, únicamente en conejos.

El análisis farmacológico ha demostrado que el principal punto de ataque de esta sustancia es la médula espinal, estudio al que ha contribuido el farmacólogo español CASTILLO NICOLAU (5).

La Mianesina actúa disminuyendo selectivamente el tono muscular, siendo su efecto menor sobre los reflejos espinales, aunque alguno de ellos, como el rotuliano, no desaparece ni aun con dosis elevadas. Lo curioso es que el efecto inhibitorio es mayor sobre los reflejos cuando éstos están previamente exaltados (animal descerebrado, intoxicación estrícnica, etc.), pero entonces, por la acción de la Mianesina, se deprimen hasta un nivel inferior al normal. Como consecuencia de estos efectos, los animales inyectados con Mianesina permanecen inmóviles, con los músculos relajados, pero dando la sensación de estar despiertos.

La Mianesina modifica también las funciones cerebrales. Según HUNTER y WATERFALL (6), actúa sobre la corteza cerebral y ganglios de la base, lo cual explica su efecto inhibitorio en las convulsiones epilépticas y también su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La Mianesina posee también acciones periféricas. Es anestésico local, con la misma actividad de la novocaína, aproximadamente, y, además, a grandes dosis tiene un efecto curárico, bloqueando la sinapsis neuromuscular.

La principal aplicación práctica de la Mianesina está en la narcosis, y ésta fué precisamente la primera indicación explorada por MALLINSON. Ordinariamente es difícil conseguir una anestesia general con buena relajación muscular sin recurrir al empleo de dosis grandes del anestésico, con el peligro de producir la muerte por parálisis respiratoria. El empleo

de la Mianesina resuelve este problema, y el paciente adquiere la relajación muscular deseada por el cirujano.

La dosis de Mianesina es de 12 miligramos por kilo, por término medio, y puede inyectarse por vía intravenosa, bien antes de la anestesia, bien juntamente con el anestésico (pentotal, etc.), o bien durante la anestesia en el momento en que sea necesaria la relajación muscular.

Los buenos efectos de la Mianesina han sido descritos en cirugía abdominal por CARMAN (7); en la reducción de fracturas, por DALE (8) (9); en las operaciones ginecológicas, por VARTAN (10); en cirugía infantil, por WILSON y GORDON (11), etc.

Otra indicación fundamental de la Mianesina, derivada de sus acciones descritas, lo constituye el tratamiento de la intoxicación por estricnina y también la atenuación de las convulsiones en la cardiopulmonar terapia.

Como inconveniente principal de la Mianesina, se ha descrito que produce un grado variable de hemólisis intravascular digno de tenerse en cuenta. En efecto, ha sido muy discutido y se estudia detalladamente en varios trabajos (12, 13, 14 y 15).

El grupo del alcohol se divide clásicamente en dos subgrupos: narcóticos e hipnóticos.

En el subgrupo de los narcóticos se han hecho en los últimos años algunas adquisiciones valiosas, entre ellas un sustitutivo del éter ordinario para la narcosis, que se conoce en América con el nombre de Metopryl, que químicamente es el éter n-propil-metilico, y tiene sobre el éter ordinario la ventaja de ser menos irritante, más activo, huele agradablemente, produce una buena relajación muscular y tiene escasos efectos secundarios. Sus características farmacológicas se estudian en dos artículos editoriales (16 y 17).

Otra sustancia que se ha empleado ampliamente como anestésico general desde hace unos años es el tricloroetileno, también conocido con el nombre de Trilene. Su acción era conocida ya desde 1919 y se venía utilizando especialmente para el tratamiento de las neuralgias del trigémino. A partir de 1921, varios autores (18, 19, 20, 21 y 22) estudiaron los efectos de su inhalación en animales, viendo que era menos tóxico que el cloroformo y que no lesionaba los parénquimas renal y hepático. Posteriormente, se aplicó a la anestesia general en el hombre, publicándose la primera serie de resultados en 1935 por los americanos (23) y en 1941 por los ingleses (24). En el hombre, sus efectos han sido perfectamente estudiados (25 y 26), y en los últimos países citados ha adquirido gran popu-

---

*Narcóticos.**Metopryl.**Trilene.*

laridad. Su efecto es muy parecido al del protóxido de nitrógeno, y su inhalación, en pequeñas cantidades, produce una analgesia que, apareciendo primero en la zona del trigémino, se generaliza más tarde y permite efectuar pequeñas intervenciones. Como este estado analgésico aparece antes de perderse la conciencia, la inhalación puede hacerse por el mismo enfermo manejando unos aparatos especiales, como el de Marrett. Se recomienda la anestesia con Trilene en cirugía menor y en tocología (27. y 28). Para intervenciones más largas se aconseja empezar la anestesia con Trilene para continuarla con éter a los diez minutos (29).

Las ventajas del tricloretileno son las siguientes: no es combustible, tiene olor agradable, no irrita las mucosas y es barato. Su principal inconveniente es su elevado punto de ebullición, que exige el empleo de aparatos especiales para su inhalación. Por esta razón, no está indicado en cirugía infantil ni en cirugía de tórax (30 y 31).

En el subgrupo de los hipnóticos se han descubierto nuevos barbitúricos, como el Delvinal sódico, llamado también Vinbarbital sódico, que químicamente es el ácido 5-etil-5-(1-metil-1-butanil)-barbitúrico. Ha sido utilizado por SMITH y LEWIS (32) para atenuar los dolores del parto. Otro barbitúrico nuevo es el Surital sódico, que químicamente es la sal sódica del ácido 5-alil-5-(1-metil-butil)-2-tiobarbitúrico, que ha sido utilizado experimentalmente por REUTNER y GRUHZIT (33). Otro hipnótico que por sus características es digno de mencionarse es la Medomina, cuya estructura química corresponde a la del ácido etil-cicloheptil-barbitúrico. Farmacológicamente ha sido estudiado por GROTE (34). La antigua regla general de que la suma de los carbonos de los dos radicales sustituyentes tiene que ser menor que ocho, no se cumple, excepcionalmente, en este caso. La rapidez de su acción y la facilidad con que se desdobra en el organismo son sus principales características biológicas. Se ha empleado también últimamente otro hipnótico del grupo de los tiobarbitúricos, que ha recibido el nombre de Kemithal, el cual químicamente es el ácido 5-ciclohexil-5-alil-2-tiobarbitúrico. Sus soluciones acuosas son estables solamente cuatro o cinco horas. Su actividad es aproximadamente la mitad de la del Evipán y la tercera parte de la del Pentotal (35).

BEZZI y colaboradores (36) estudian la síntesis y propiedades químicas y farmacológicas de varios derivados del ácido barbitúrico y 2-tiobarbitúrico, y recomiendan como el más útil de los derivados estudiados el Thionarcón.

En otro grupo, el de los medicamentos antiepilépticos, los investiga-

*Hipnóticos.*

*Barbitúricos.*

*Vinbarbital*  
(*Delvinal*).

*Surital.*

*Medomina.*

*Kemithal.*

*Thionarcón.*

*Antiepilépticos.*

dores de la escuela de Boston han continuado buscando nuevos remedios. Este equivo de investigadores fué fundado hacia 1928 por LENNOX y COBB, que organizaron la "Harward Epilepsy Commission". De un investigador de este grupo, PUTNAM (37), partió la genial idea de que el luminal debía su actividad antiepiléptica a otra causa distinta de su estructura barbitúrica, y así empezó la serie de trabajos que permitieron en 1938 a HUSTON MERRIT (38, 39 y 40), el benjamín del equipo, descubrir los efectos antiepilépticos hoy conocidos del difenilhidantoinato sódico.

*Difenil hidantoinato sódico.*

En 1947, el mismo MERRIT (41) ha señalado una actividad todavía más interesante de la 5-metil-5-fenil-hidantoína, pero parece que también sus efectos tóxicos son mayores.

*5-metil-5-fenil-hidantoína.*

Dentro del grupo de las hidantoínas, acaso el compuesto de mayor interés últimamente descubierto es la Mesantoína, también denominada Phenantoin, y en España, Sedantoinal. Los primeros ensayos clínicos se realizaron en 1946 por CLEIN, de Seattle, y LOSCALZO, de Nueva York; TIETZ, de Los Angeles, y TAINER, de Stanford (42 y 43).

*Mesantoína.*

*Phenantoin.  
Sedantoinal.*

El profesor de Farmacología de Oregón, NORMAN DAVID, efectuó las primeras experimentaciones en animales, publicando los resultados de un número muy importante de casos tratados de epilepsia (42 y 43).

Los efectos favorables obtenidos con las primeras aplicaciones de este producto fueron descritos en el Congreso de la American Psychiatric Association en mayo de 1946.

Posteriormente, MARBURG y MAX HELFAND (44) han confirmado los buenos efectos de la Mesantoína y su escasa toxicidad. Citan, como caso curioso, el de un suicida que injirió 7,2 gramos sin más consecuencias que las de un coma de doce horas de duración.

La Mesantoína difiere de otras hidantoínas en que posee una acción ligeramente estimulante, y de ahí su mayor eficacia en el *petit mal*, y además no produce inflamación de las encías, como los otros cuerpos, hasta ahora conocidos, de este grupo. Experiencias verificadas por LENNOX (45) permiten llegar a la conclusión de que su eficacia se potencia cuando se combina con el luminal, y este resultado ha sido aprovechado ya para la confección de una nueva especialidad farmacéutica que circula en el comercio con el nombre de Hidantal, ensayada con excelentes resultados por FETTERMAN y FRIEDMAN (46).

*Hidantal.*

Los efectos de la Mesantoína en el tratamiento de la epilepsia han sido tan satisfactorios y sorprendentes que LOSCALZO (47) vaticina, con

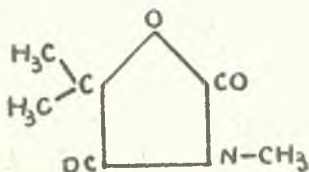
fundamento, que nos encontramos ya muy próximos a lograr la meta deseada hace tanto tiempo en el tratamiento de esta enfermedad.

Las acciones tóxicas de las hidantoínas han limitado su empleo, principalmente por sus efectos secundarios: exantemas, lesiones hepáticas y cerebrales, etc., para obviar los cuales GROSSE ha sintetizado un nuevo compuesto, al que ha denominado Citrulamón. Químicamente es el ácido amino-difenil-hidantoil-valeriánico.

Las experiencias han sido llevadas a cabo por RAUCH y ELSKEN (48), que lo han ensayado en 62 epilépticos, comprobando que los grandes accesos convulsivos desaparecen totalmente en el 54 por 100 de los casos, atenuándose considerablemente en otro 43 por 100, sin observar ninguna influencia favorable sobre las ausencias y otros equivalentes psíquicos del *petit mal*. Sobre el luminal, ofrece la ventaja de no producir efectos hipnóticos, sin alterar, consecuentemente, la vida ordinaria de los enfermos.

A los laboratorios Abbott se debe el descubrimiento, verdaderamente casual, de otro potente medicamento de este grupo: la Tridiona, cuya estructura química se consigna a continuación:

Tridiona (Peti-  
lón, Absentol,  
Petimalín).



Cuando los técnicos del citado laboratorio efectuaban trabajos encaminados a lograr un sustitutivo de la aspirina, y próximos ya a desechar los resultados de sus intentos, en virtud de la inconstancia de sus efectos analgésicos, descubrieron que uno de estos cuerpos tenía, en cambio, un gran poder anticonvulsivante en el ratón, apresurándose entonces el doctor MEYER PERLSTEIN (49) a ensayar esta sustancia en un grupo de niñas del Chicago's Cook County Hospital afectas de *petit mal*, encontrando tan favorables resultados que animaron a ampliar sobre esta base estudios posteriores y a extender el área de su aplicación. Sucesivamente, han surgido especialidades sinónimas, con los nombres de Petidon y Absentol.

Los excelentes efectos de la Tridiona fueron confirmados por LENOX (50 y 51), con un estudio detenido, electroencefalográfico, obser-

vando que no es eficaz en los grandes ataques epilépticos, pero se comprobaron los resultados logrados por PERLSTEIN en el *petit mal*.

La dosis diaria oscila entre uno y dos gramos. Se ha podido comprobar que mediante dieta cetógena se refuerza considerablemente su acción, permitiendo administrar dosis mucho más pequeñas, hasta de 0,3-0,6 gramos (52). Con estas ínfimas dosis se ha conseguido librar de ataques al 68 por 100 de los pacientes, frente al 28 por 100 logrado por LENNOX. Posteriormente se confirman estos buenos resultados por varios autores (53, 54 y 55), y otros describen consecuencias desagradables por el uso continuado de la Tridiona, incluso algunos casos de muerte (56, 57, 58 y 59).

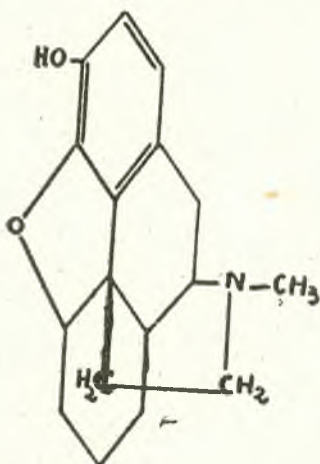
En España ha sido registrado recientemente con el nombre *Petimalín*.

La morfina, excelente analgésico, tiene, no obstante, el inconveniente de producir habituación, propiedad común, en general, a todos los alcaloides fenantrénicos del opio. Este inconveniente llegó a plantear un problema tan serio, que el National Institute of Health, de Estados Unidos se decidió a nombrar un comité especial, encargado de llevar a cabo los trabajos necesarios para el logro de productos sintéticos análogos a la morfina, que, poseyendo todos sus efectos analgésicos, careciesen, en cambio, de sus indeseables tendencias al hábito (60). El primer paso que sobre este particular se dió consistió en ensayar sustituciones en la molécula de la morfina, especialmente de los grupos oxhidrilo fenólico y alcohólico, observando que, con carácter general, las sustituciones en el OH alcohólico aumentaban los efectos analgésicos, pero, desgraciadamente, de una manera paralela, aumentaba también la toxicidad y poder convulsivante, desmereciendo este inconveniente todo el interés de aquella acción. Modificando el OH alcohólico se encontró un cuerpo que resultó aprovechable: el Metopón, cuya fórmula, que luego se consigna, permite definirlo como metil-dihidro-morfinona.

El estudio farmacológico demostró (61 y 62) que su acción analgésica es, por lo menos, doblemente activa que la de la morfina e igualmente duradera. Carece de acción emética y tampoco es depresora de la respiración. La dosis de seis miligramos produce, tras prolongado tratamiento, habituación, exigiendo entonces elevarla hasta nueve miligramos, e incluso más.

Grupo de la  
morfina.

*Metopón.*

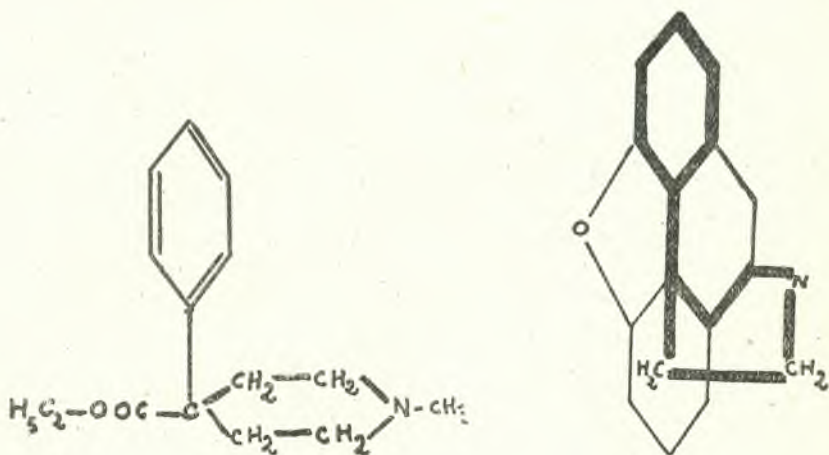


*Permonid (Deso-*  
*morfina).*

Un compuesto muy análogo al anterior es el Permonid de Hofmann la Roche, que químicamente es la dihidro-desoxi-morfina, denominado abreviadamente Desomorfina (63).

*Dolantina.*

Camino distintos, utilizados en el curso de las investigaciones de estos compuestos sintéticos de acción analgésica, permitieron llegar al descubrimiento de la Dolantina, por EISLEB y SCHAUAMANN (64), sencillo derivado piperidínico de acción analgésica y espasmolítica del tipo de la morfina, pero con la ventaja de mayor resistencia al hábito. La comparación de las dos fórmulas, que a continuación se consignan, permite revelar que la Dolantina posee ciertas partes del esqueleto estructural de la morfina, lo cual demuestra la posibilidad de obtener análogos de la morfina de estructura química más simple y con su mismo efecto farmacológico.

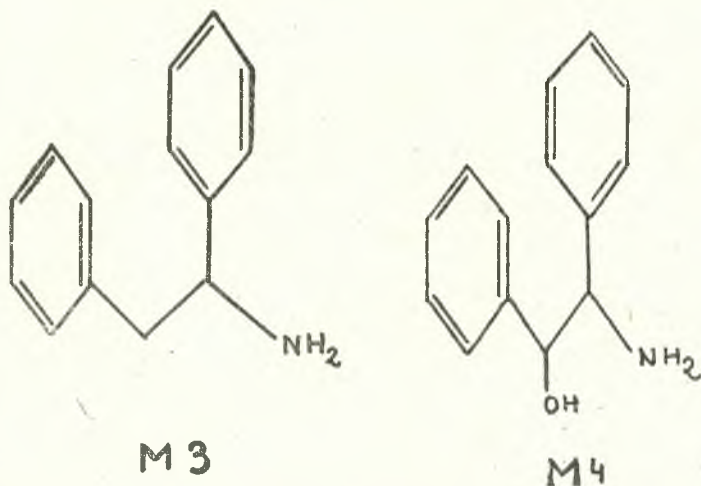




Este nuevo cauce de síntesis fué cultivado por el grupo de investigadores ingleses, DODDS, LAWSON y WILLIAMS (65), que llegaron a sintetizar 17 derivados de la difeniletíl-amina, designados genéricamente con la inicial M. Pese a la curiosidad que sus fórmulas pueden ofrecer en razón a su número, se consignarán más adelante solamente las dos correspondientes a los compuestos que fueron activos en el ser humano. En los ensayos experimentales en animales se seleccionaron cinco compuestos: M2, M3, M4, M7 y M18, ensayos que se verificaron sobre rata, conejo y gato, y es curiosa la lamentación de los autores al no poder determinar exactamente los efectos sobre el último animal, porque en la etapa de estas investigaciones no pudieron disponer del número suficiente de gatos.

*M2, M3, M4,  
M7 y M18.*

Las dos sustancias activas en el hombre, a que anteriormente se ha hecho mención, son la M3 y M4, que responden a las siguientes fórmulas:



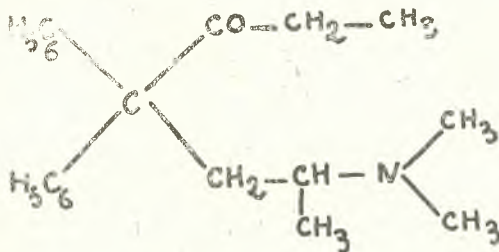
La sustancia M3 había que administrarla en dosis de 200 miligramos, cada tres horas, pero después de una hora el enfermo presentaba síntomas de confusión mental. La sustancia M4 aliviaba completamente el dolor, sin efectos ulteriores adversos. Ambos cuerpos eran eficaces, suprimiendo el dolor debido a compresión de nervios (cáncer), pero resultaban inactivas si el dolor era provocado por procesos inflamatorios, y de ahí que ninguno de ellos haya logrado ofrecer más interés que el meramente teórico.

Entre los analgésicos del tipo de la morfina, pero de estructura más simple, se encontraron los aliados, al ocupar Alemania, con un producto

Amidón (Polamidón, Dolophine, Methadón, Adanón, Miadone),

sintetizado por las fábricas de Höchst, denominado Amidón, o también Polamidón, producto al que posteriormente en América se le ha designado con el nombre de Dolophine y también Methadón y Adanón. Este mismo producto ha recibido en Inglaterra la denominación de Miadone.

Su estructura química, según la fórmula adjunta, es 6-dimetilamino-4, 3-difenil-3-heptanona:

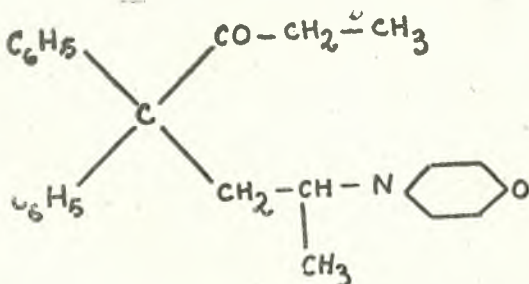


Se trata de una sustancia blanca, cristalina, soluble en agua y alcohol, de sabor extremadamente amargo; su acción terapéutica es (66) análoga a la de la morfina. La equivalencia en actividad es del orden de 10 miligramos de Amidón = 15 miligramos de morfina. Su acción analgésica es de aparición muy rápida, y a grandes dosis puede producir vértigos, dolor de cabeza y trastornos visuales. Su empleo como inhibidor de los dolores del parto tiene el inconveniente de que puede producir la asfixia del recién nacido. La experiencia recogida permite afirmar que su uso prolongado produce también habituación (67).

Los ensayos llevados a cabo con este compuesto por ISBELL y colaboradores (68) han permitido demostrar la manifiesta superioridad del Amidón sobre la morfina.

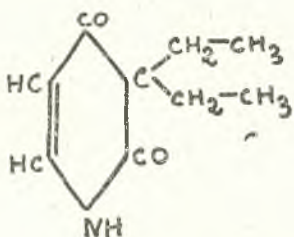
Heptalgin  
(CB II)

Un nuevo compuesto analgésico ha sido sintetizado por los laboratorios Glaxo con el nombre de Heptalgin, que durante la fase de ensayos preliminares se denominó también CBII. Se trata de un derivado de la heptanona, como el anterior, según puede verse en la fórmula que se consigna:



Su acción farmacológica fué estudiada en una comunicación preliminar por WILSON y HUNTER (69) y posteriormente fué ensayada en la clínica por HEWER y KEELE (70).

Finalmente, dentro de este grupo conviene incluir un compuesto de acción farmacológica mixta, sedante e hipnótico, que ha sido descubierto en los laboratorios de Hoffman la Rôche, el Persedón, y al que durante el período de ensayos experimentales se denominó hipnótico 3.114. Químicamente es un derivado de la dioxo-tetrahidro-piridina, como puede verse en la fórmula que se consigna:



El Persedón es químicamente análogo al compuesto 3.188, ya conocido por sus propiedades sedantes, y que constituía el medicamento base del jarabe para la tos llamado Sedulón. El compuesto 3.188 ha sido ensayado clínicamente por PARSONNET y colaboradores (71) en varios estados de hiperexcitabilidad, con buenos resultados, especialmente en enfermos hipertensos.

Las investigaciones iniciales sobre el hipnótico 3.114 o Persedón fueron motivo de dos tesis doctorales hechas en 1937 (72) y en 1941 (73). El estudio detenido de su acción farmacológica fué hecho por KOPPANYI y colaboradores (74), demostrando que este compuesto es un depresor del sistema nervioso central que produce parálisis motora, relajación muscular, pérdida de los reflejos posturales y tendencia al sueño en los animales de experimentación. Su actividad es mayor que la del barbital, con una toxicidad más pequeña. La acción de este compuesto es muy rápida por vía intravenosa y también es activo por vía oral, puesto que se absorbe con gran facilidad por las mucosas digestivas. Se elimina principalmente por la orina, pudiéndose estudiar su eliminación cuantitativamente por métodos especiales fluorométricos descritos por varios autores (75 y 76), y así se ha podido comprobar que su velocidad de eliminación es aproximadamente del 13 por 100 de la dosis total por hora. Los

resultados conocidos indican que no se acumula en el organismo. Las dosis altas de Persedón disminuyen la presión arterial y deprimen ligeramente la respiración; la temperatura del cuerpo disminuye y todos estos efectos son antagonizados por medicamentos estimulantes, como la Picrotoxina, Metrazol, etc.

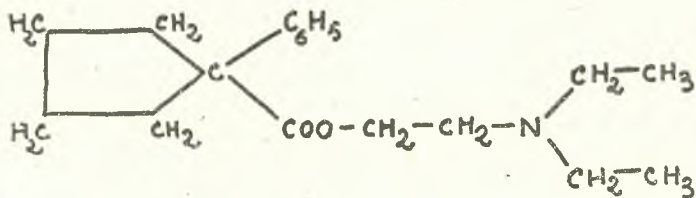
(G. 2747).

La farmacodinamia del Persedón ha sido estudiada en el hombre por POLATIN y colaboradores (77 y 78), que han calculado que la eliminación media diaria, durante un período de administración continuada, es del 6,6 por 100 de la dosis individual, velocidad que disminuye rápidamente en cuanto se deja de tomar el medicamento.

Varios autores (79, 80 y 81) han ensayado clínicamente el Persedón, como hipnótico y sedante, con buenos resultados en diversos enfermos mentales.

*Sustancias inhibidoras de centros corticales y subcorticales.*—El primero de los nuevos compuestos de este grupo, digno de mención, es el Parpanit, que responde a la siguiente fórmula química:

Parpanit.



Su obtención fué consecuencia de una serie de estudios llevados a cabo por MARTÍN y HAFLIGER sobre investigaciones de compuestos parasimpaticolíticos. En la fase experimental se le denominó G. 2747.

Fué GRÜNTAL (82) quien efectuó los primeros estudios sobre su acción farmacodinámica, administrándolo a sujetos normales, pudiendo comprobar que producía una marcada adinamia con relajación de la musculatura voluntaria. Posteriormente se demostró su acción inhibidora sobre los síntomas del mal de Parkinson (83, 84, 85, 86, 87 y 88), especialmente sobre el temblor intencional y la atetosis, pero careciendo de efecto alguno sobre los movimientos coreicos y con poco efecto sobre la hipertonía plástica muscular a los movimientos pasivos (89, 90, 91, 92 y 93.)

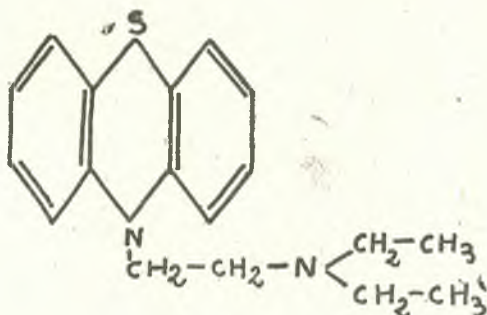
Según DOMENJOZ (94, 95), es farmacológicamente similar a la atropina y papaverina, y posee una acción anestésica local sobre la córnea de conejo igual a la de la novocaína, poseyendo también acción curariforme;

por último, inhibe la acción cardíaca de la nicotina y acetilcolina, según HEYMANS (96).

JOACHIMOGLU y KLISSIUNIS (97), han demostrado la acción directa que ejerce sobre el músculo. HEUSCHER y SCHOELLY (98) han comparado en autoobservación su efecto muscular con el de otros compuestos curáricos. Su efecto en el mal de Parkinson ha sido confirmado por LLAVERO (99). La dosis señalada es de 12,5 miligramos tres veces por día inicialmente, y con aumento progresivo, hasta un límite de 0,55 gramos, distribuidos en varias tomas diarias. Es mejor tolerado por vía oral, según MINKOWSKI (100), siendo sus síntomas de intolerancia análogos a los de la atropina: cefaleas, sensación de entumecimiento de piernas, vértigos y dolor de abdomen. Finalmente, el Parpanit posee un excelente efecto en el tratamiento del blefarospasmo, según ha demostrado RINTELEN (101).

Dentro de este mismo grupo del Parpanit, que comprende sustancias aptas para el tratamiento del mal de Parkinson, consignaremos el Diparcol, derivado de la fenotiazina, que responde a la siguiente fórmula:

*Diparcol*  
(2.987RP).



El Diparcol, al que también se le denominó en su fase experimental 2987RP, se presenta en estado de pureza en forma de polvo de color rosado, soluble en agua.

Su estudio farmacodinámico ha sido revelado por POVET, FOURNET y CHARPENTIER (102), tratándose de un cuerpo con acción parasimpaticolítica, pese a que también inhibe los ganglios simpáticos, aunque en menor grado. Clínicamente ha sido ensayado por SIGWALD, DUREL y DUMONT (103), y SIGWALD y colaboradores (104), y posteriormente por GIVRE (105) en la clínica del profesor Alajouanine, de la Salpetriere, quien tuvo la oportunidad de tratar un paciente que, precisamente por su condición excepcional de médico y especialista en enfermedades nerviosas, pudo referir con todo lujo de detalles los efectos del tratamiento. Lo primero

que desaparece es la hipertonia muscular y el signo de la rueda dentada. El enfermo decía al principio: "Me encontraba envarado, como de una sola pieza, y poco a poco pude mover independientemente ya cada miembro del cuerpo." Después de algunos días de tratamiento se pueden realizar algunos movimientos automáticos: los enfermos pueden comer solos, pueden escribir y andar, y la fisonomía pierde aquella expresión rígida tan típica. El síntoma menos influenciado es el temblor.

Algunos enfermos presentaron síntomas de intolerancia, que principalmente consistieron en náuseas, vómitos, sensación de ardor en estómago y garganta y sensaciones parestésicas en las piernas; pero, en cambio, no tiene los inconvenientes de la atropina: midriasis, sequedad de boca, etcétera.

El Diparcol puede administrarse por vía intravenosa en el tratamiento de las crisis oculógiras de los parkinsoninos, con un efecto francamente maravilloso.

Otro compuesto sintético recomendado con éxito para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y de los más recientes, ya que ha aparecido la referencia en el mes de agosto del corriente año, en "J. A. M. A.", es el denominado Artene, que químicamente es el 3 (1-piperidil) 1-fenil-1-ciclohexil-1-propanol. Posee idéntica acción que la atropina en lo relativo a secreción salivar; pero, en cambio, no posee sus efectos secundarios sobre el aparato circulatorio. Todavía se carece de experiencia en lo que se refiere a sus efectos en el tratamiento del mal de Parkinson (106).

*Artene.*

Hay que mencionar aquí un compuesto sintético de acción sobre centros corticales y subcorticales que químicamente es un derivado del tetrahidro cannabinol y ha recibido la denominación de Sinhexil, cuyas acciones han sido estudiadas por STOCKINGS (107). Este compuesto tiene una ligera acción analgésica y una acción euforizante parecida a la del cáñamo indiano, por lo que está indicado en el tratamiento de los estados melancólicos. Es insoluble en agua, y tiene que administrarse por vía oral en cápsulas de gelatina o tabletas, que es como normalmente se expende en Inglaterra.

*Sinhexil.*

A este grupo pertenece el Curare, llamado también Worara por los indios, conocido desde el siglo XVI por descripciones hechas en tiempos de Magallanes, citado por ALEXANDER VON HUMBOLDT, que hizo observaciones sobre su empleo por los indios, y estudiado por CLAUDIO BERNARD, que divulgó las primeras experiencias científicas sobre su actividad fisiológica.

Sustancias inhi-  
bidoras de acción  
central y perifé-  
rica.

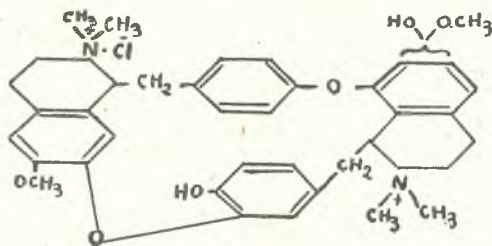
*Curare.*  
*(Worara).*

Las razones por las que el Curare ha cobrado actualidad en los últimos años han sido diversas. Una de ellas ya ha sido consignada al hablar de la Mianesina: es la necesidad de que el paciente anestesiado tenga una relajación muscular completa para facilitar la intervención quirúrgica. Otra, es la necesidad de obtener relajaciones musculares para disminuir en lo posible el riesgo del *shock* por administración de cardiazol y similares, relajación muscular ideal que produce ese Curare, que desde antiguo era bien sabido que poseía la propiedad de paralizar la placa terminal, enlace del músculo con su nervio correspondiente. La aplicación clínica del Curare ofrecía el inconveniente de que su dosificación era muy imprecisa, y, por tanto, su actividad irregular, inconveniente que se salvó cuando en 1935 el profesor KING, del National Institute for Medical Research, de Londres (108), logró aislar el alcaloide puro, d-tubocurarina, aislamiento que se llevó a cabo a partir del Curare de tubo; pero más tarde pudo aclararse que existía una especie vegetal de gran contenido en sustancia activa: era una menispermácea llamada *Chondodendron tomentosum*, logrando la casa Squibb preparar un rico extracto de esta especie con elevado contenido en d-tubocurarina, que ha recibido el nombre comercial de Intocostrín.

*d-tubocurarina.*

Su riqueza en "extracto de curare" es de 20 miligramos por centímetro cúbico, que corresponde, aproximadamente, a 3-4 miligramos de d-tubocurarina. Químicamente, este alcaloide es una base de nitrógeno cuaternario, como puede apreciarse en la fórmula que a continuación se consigna:

*Intocostrín.*



Su valoración biológica no está todavía totalmente resuelta, siendo el método de *standardización* más comúnmente empleado el llamado del *head drop sign* (109), que mide la actividad en conejos y expresa el resultado en unidades. La Intocostrina contiene 20 unidades por centímetro cúbico, correspondientes a tres miligramos de d-tubocurarina cristalizada (110).

La acción principal del Curare consiste en bloquear el mecanismo normal de transmisión de los impulsos nerviosos por la acetilcolina en la unión mioneural, produciéndose en consecuencia una relajación de la musculatura voluntaria, siendo el diafragma el último músculo afectado, momento en que se produce la muerte por asfixia. Como dice HEWER (111), el efecto del Curare consiste en hacer padecer al paciente un ataque de miastenia, pues en esta enfermedad hay trastornos de conducción también a nivel de la unión mioneural. La existencia de miastenia contraindica, por tanto, el empleo del Curare. La intoxicación por el Curare ofrece como antídotos los medicamentos parasimpaticomiméticos del grupo de la acetilcolina: prostigmina, eserina, etc. Si se hubiere producido parálisis del diafragma es preciso mantener el recambio gaseoso mediante respiración controlada artificialmente.

La duración del efecto depende del tiempo de permanencia en el organismo, que es breve, ya que el Curare es inactivado en parte por el hígado y rápidamente eliminado por el riñón normal. Su acción es reforzada por algunos anestésicos, especialmente barbitúricos, razón por la cual la anestesia preferente para el empleo simultáneo del Curare es la de pentotal con éter.

En el Canadá, GRIFFITH y JOHNSON (112) emplearon el Curare como relajador de la musculatura durante la anestesia ligera, y los resultados satisfactorios logrados explican su generalización rápida (113, 114).

Los mismos autores (112), en una frase tan tosca como gráfica: "...evita las blasfemias por parte del cirujano y las lágrimas por parte del anestesista", plasman la genuina acción del medicamento.

Varios autores (115 y 116) encuentran este medicamento muy adecuado para intervenciones quirúrgicas en tórax, especialmente recomendado con respiración artificial, con oxígeno puro en hiperpresión, para combatir la apnea que aparece cuando se administran dosis de 150-200 miligramos.

Sobre la musculatura bronquial se atribuyó al Curare, según BENDA y colaboradores (117) una acción relajadora de tal intensidad que lo aconsejaron para facilitar la broncoscopia, mientras otros autores han observado la posibilidad de producir espasmo bronquial, con los consiguientes riesgos (118). HELLER (119) reconoce el citado peligro, que predispone al colapso pulmonar y complicaciones respiratorias postanestésicas, probablemente por liberación de histamina.

Sobre la musculatura del aparato digestivo, el Curare produce relaja-



ción especialmente sobre intestino (120), pero esta acción que se ha comprobado en el perro no es, sin embargo, tan clara en el hombre, ya que en algunos casos se han descrito vómitos espasmódicos (119).

Sobre el sistema nervioso central la acción del Curare ha sido objeto de una curiosa autoobservación llevada a cabo por HUGIN (121), autor que ha publicado sus vivencias subjetivas sentidas en el curso de una prueba en la que se hizo inyectar por vía intravenosa una solución de Curare, gota a gota, y cada minuto después, una inyección de diez unidades de Intracostrin. Las dosis pequeñas producen inmediatamente trastornos de la visión, que facilitan al paciente el adormecimiento. Las dosis grandes producen la incapacidad de movimientos voluntarios, que provoca horror en los profanos, especialmente en los que conocen el peligro de la parálisis respiratoria, recomendando por esta causa el autor que las dosis grandes sean combinadas con la anestesia general y nunca con la simple anestesia local.

Varios autores (122) han descrito una acción narcótica del Curare, que ha sido sumamente discutida, y a este respecto GRIFFITH (123) concluye que el Curare no es en modo alguno un agente anestésico. En experiencias muy cuidadosas realizadas por KELLEGREEN, MC GOWAN y WOOD (124), no pudieron descubrir, en el momento de mayor relajación muscular, alteraciones de la ideación ni del umbral doloroso, y concluyen que el Curare carece en absoluto de acción analgésica.

El Curare ha encontrado aplicación para evitar las fracturas en la terapéutica convulsivante de los enfermos mentales a consecuencia de las primeras observaciones efectuadas por BENNET (125).

RANSCHOFF (126) lo aconseja emplear en el tratamiento de la parálisis infantil a título meramente sintomático.

En la actualidad, pasados los entusiasmos iniciales, se reconoce, como dice HELLER, que el Curare no es un agente totalmente inofensivo. Sus efectos sobre el aparato respiratorio, por una parte, y su natural repercusión sobre la función cardíaca, por otra, hacen que su manejo sólo ofrezca garantía en manos de expertos anestesiistas. El deseo general, acaso extremadamente ambicioso, es el de poder encontrar un cuerpo menos tóxico, y hoy en día las esperanzas están cifradas precisamente en la Mianesina. Su próxima experiencia nos despejará la incógnita.

En regiones tropicales y subtropicales crece otra especie vegetal denominada *Erythrina* L, que contiene una toxina de acción curárica, cuyos principios activos fueron aislados en 1939. Se trata de dos alcaloides

*Dihidroeritroidinas.*

$\alpha$  y  $\beta$  - dihidroeritroidinas, de las cuales el compuesto  $\beta$  - fué ensayado por DRIPPS y colaboradores (127) como medio auxiliar de la narcosis para producir una relajación muscular intensa. Sus efectos son análogos a los del curare, del que se diferencia porque produce un fuerte descenso de la presión sanguínea, que ante el peligro del colapso no es aconsejable en la práctica.

*Tolopán.*

Finalmente, hay que mencionar otro poderoso auxiliar de la narcosis, el compuesto denominado Tolopán, que químicamente es el 3-orto-toloxi-1, 2-propanodiol. Su propiedad farmacológica más interesante es la relajación muscular comprobada en más de diez mil individuos que recibieron inyecciones intravenosas de este compuesto, como se describe en un editorial del "JAMA", donde se resumen sus acciones y aplicaciones más importantes (128).

Aparte de su indicación como auxiliar de la narcosis se ha utilizado para el tratamiento de los estados de ansiedad.

## CAPÍTULO II

### ANTIISTAMINICOS DE SINTESIS

Es este capítulo de la Farmacología uno de los que se han desarrollado más ampliamente en los últimos años, estando íntimamente relacionado con las investigaciones sobre el sistema nervioso vegetativo, especialmente con la búsqueda de cuerpos simpaticolíticos y de anticolinérgicos del grupo de la atropina, para luchar contra los espasmos de la fibra lisa, huyendo de los efectos secundarios del último fármaco.

La importancia de la histamina en patología ha sido universalmente reconocida desde los trabajos de T. LEWIS (129); FELDBERG (130) la ha llamado "hormona de los tejidos", y su participación ha sido invocada para explicar patogénicamente gran número de estados anafilácticos o alérgicos: urticarias, edemas angioneuróticos, herpes, dermatosis, etc., breve enumeración que puede dar buena idea de la importancia clínica de aquellos medicamentos que sean capaces de oponerse a la acción de la histamina.

*Hormona de los tejidos.*

Los cuerpos de este grupo se denominan también histaminolíticos, antihistamínicos de síntesis y antialérgicos, denominaciones algo impropias, ya que no están justificadas más que parcialmente, pues es bien conocido que el antagonismo de estos fármacos con la histamina no se extiende a todas las actividades de este cuerpo, y, por otra parte, existen manifestaciones alérgicas que son poco o nada influidas por estos medicamentos.

Las investigaciones de FOURNEAU y BOVET en 1933 (131) dieron a conocer los primeros productos de actividad antihistamínica. Ciertos derivados de fenoxiéteres, entre los que figuran cuerpos de gran actividad simpaticomimética y simpaticolítica, tienen también acción antihistamí-

*Fenoxi-éteres.*

833F, 933F,  
1.571F, 1.691F,

*Tastromin*  
(929F).

*Antergán*  
(97B, 2.325RP,  
2.339RP).

ca. A ellos pertenecen el 833F, 933F, 1.571F, 1.691F y el más importante de todos, el 929F, al que también se le ha denominado *Tastromin*. Las experiencias clínicas, con el mismo efectuadas, demostraron su escasa tolerancia, circunstancia que limitó su empleo en la práctica.

La etapa siguiente fué franqueada por HALPERN en 1942 (132), dando a conocer los resultados de otros productos ya sintetizados por MOSNIER, que poseen igualmente una cadena lateral básica y un anillo fenólico. En esta serie figuran el 2.325 RP y el 2.339 RP, también conocido con el nombre de *Antergán*, ó 97 B.

Pero la escasa tolerancia del *Antergán* hizo necesario modificar la molécula, y entre los productos de sustitución se vió que los más activos eran los que tenían un anillo heterocíclico en lugar del benzólico.

Según la naturaleza del anillo, he establecido personalmente la siguiente clasificación:

*Pyribenzamina*  
*Decaprin*, *Tri-*  
*peleennamina*  
(63C), *Neo-Ant-*  
*ergán* (*Anthísán*  
2.786RP *Pirani-*  
*samina*).

*Derivados con anillo piridínico.*—Con este anillo han descrito derivados BOVER y colaboradores en Francia (133, 134 y 135), y en América, YONKMAN y MAYER (136, 137 y 138). A este tipo pertenecen la *Pyribenzamina* (también denominada *Decaprin* y *Tripeleennamina* 63C) y el *Neo-Antergán* (también denominado *Piranisamina* y *Anthísán* 2.786RP).

El proceso de síntesis del *Neoantergán* y de la *Pyribenzamina* está descrito por HUTTNER y colaboradores (139).

*Heteramina*,  
*Neoheteramina*,  
(*Tonzilamina*).

*Derivados con anillo pirimidínico.*—Con este anillo figuran la *Heteramina* y *Neoheteramina* (140 y 141), también denominada *Tonzilamina* (142).

*Chlorothen*  
(WIN 2875)  
*Bromothen*  
(WIN 2876)  
*Thenylene* (*Hist-*  
*adyl*, *Methapy-*  
*rilene*, AH-42,  
Lilly 01013 y  
WIN 2848).

*Derivados con núcleos piridínico y tiofénico (tenílico).*—CLAPP (143) y colaboradores han sintetizado el *Chlorothen* (WIN 2875) y el *Bromothen* (o WIN 2876). WESTON (144 y 145) ha sintetizado otro compuesto de este grupo denominado *Thenylene* con las sinonimias *Histadyl*, *Methapyrilene*, AH-42, Lilly 01013 y WIN 2848.

*Derivados de la imidazolina.*—Este grupo ha sido particularmente estudiado por MEIER y colaboradores, de la escuela suiza, grupo que, análogamente al de FOURNEAU, contiene cuerpos de actividad sobre el simpático, como el *Prisco* y la *Privina*. Mediante la sustitución de un bencilo en la cadena lateral básica, MIESCHER y URECH han sintetizado gran número de sustancias que, posteriormente ensayadas por MEIER y BUCHER, dieron lugar a la selección de la *Antistina* (146, 147 y 148).

*Antistina*.

*Derivados de otros núcleos policíclicos.*—Compuestos con núcleos de tres anillos se han comportado como activos; así, BURTNER y CUSIC (149)

sintetizaron derivados del ácido antracencarboxílico (compuesto D), estudiado por LEHMANN y YOUNG. También hay que mencionar los derivados del ácido fluorencarboxílico (Pavatrina o compuesto F) (150 y 151), del ácido xantencarboxílico (compuesto X) (152), derivados de la fenotiazina (3277 RP, registrado con el nombre de Phenergán, y 3015 RP) (153), derivados del benzofurano (Anthallan) (154) y, por último, derivados del piridindeno (Tephorin o Nu 1504) (155 y 156).

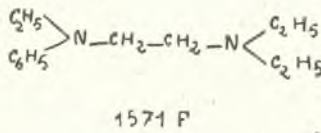
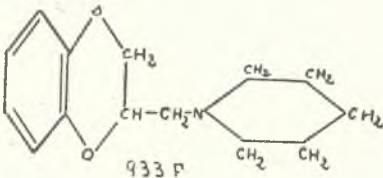
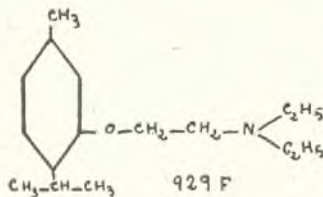
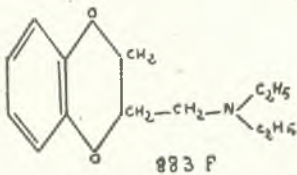
*Derivados de la serie del Benadryl.*—Este grupo se separa bien claramente de las series precedentes. El Benadryl es un éter básico de una sustancia difenólica introducido en los Estados Unidos por LOEW y otros (157) en 1945. Se conoce también como Diphenilhydramina, A424 y S51. Por su estructura química corresponde a un grupo de sustancias activas en dos direcciones: en primer lugar, con acción parasimpaticolítica, como la Trasentina, y en segundo lugar, simpaticolítica, como ciertos derivados del difenilmetano.

Otro derivado de la serie del Benadryl, también éter benzhidrílico del mismo tipo, es el Linadril (A446) (158).

*Otros derivados.*—En este grupo hemos de consignar el Trimedón y el producto español Novargeno, sintetizado por RANEDO, que difiere ligeramente de los hasta aquí expuestos. Farmacológicamente ha sido estudiado por GARCÍA JALÓN (159).

En la tabla adjunta se consignan las fórmulas químicas siguiendo el mismo orden establecido en la clasificación que personalmente he adoptado, y que, a mi modesto juicio, tiene la ventaja de poder apreciar inmediatamente las semejanzas estructurales de los distintos compuestos y la inclusión de los cuerpos nuevos que vayan apareciendo en este campo tan esperanzador en la investigación.

Serie Fourneau



Compuesto D.

Pavatrina, Compuesto X (Fenergán 3.277RP y 3.015RP).  
Anthallan.  
Tephorin.  
(Nu 1504)

Benadryl.

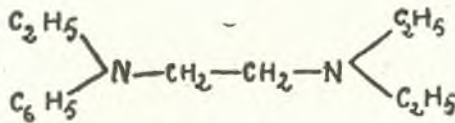
(A424, Diphenilhydramina, S51)

Trasentina.

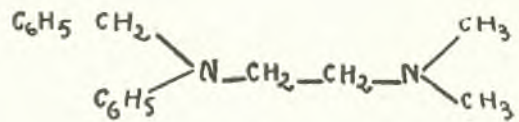
Linadril (A446)

Novargeno.

(Serie Mosnier)

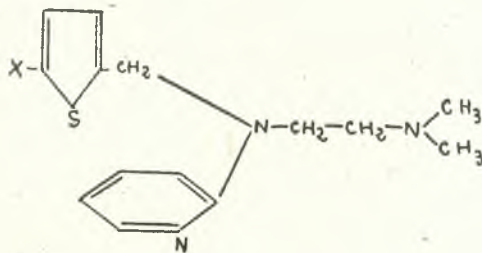
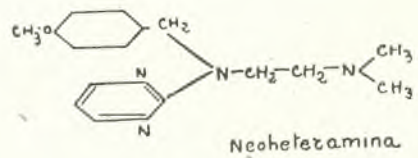
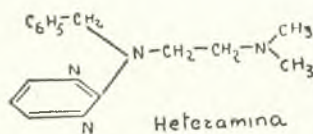
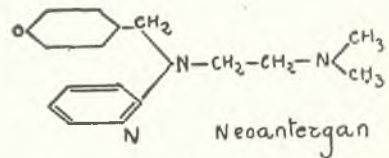
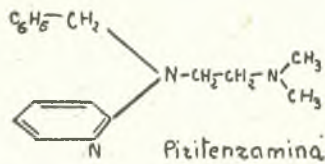


2325 RP



Anfergan

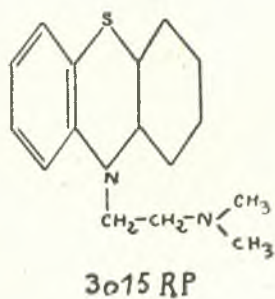
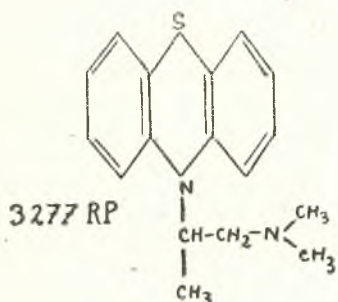
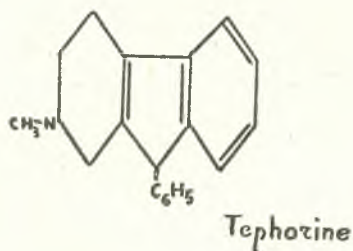
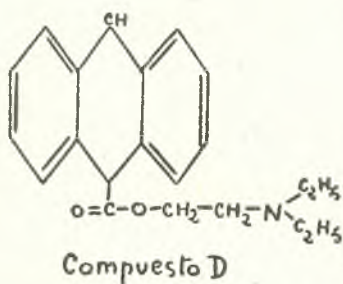
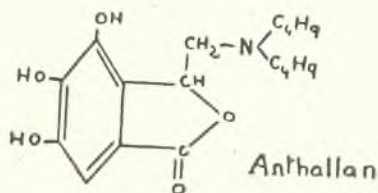
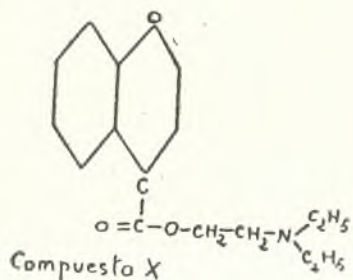
Derivados heterociclicos y policiclicos



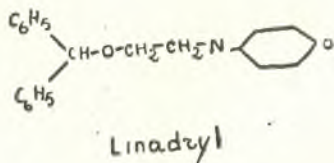
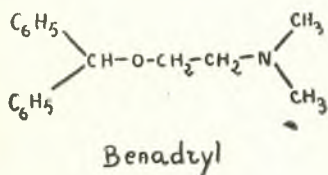
X = H Thyleno

X = Cl Clorotho

X = Br Bromotho



Grupo Benadryl







La acción parasimpaticolítica esbozada en el Benadryl se refuerza considerablemente en sus derivados de amonio cuaternario (164).

Los derivados del ácido antracencarboxílico tienen una gran actividad parasimpaticolítica (165).

No puede afirmarse nada sobre un tipo de compuestos que pudieran resultar muy útiles en el tratamiento especial de la jaqueca. Hasta ahora, HORTON y MACY (166) han descrito que un compuesto denominado PT-9 ( $\beta$ -piridil-etileno-metilamina) es muy eficaz contra la cefalea histamínica aguda.

Para comentar la farmacología de los compuestos antihistamínicos, cada día más complicada por la aparición de nuevos cuerpos, se desarrollarán tan sólo, y especialmente, las cuestiones esenciales, remitiendo a la bibliografía correspondiente para detalles secundarios.

La propiedad más importante de toda esta serie de compuestos, y a la que debe su nombre, es su antagonismo con la histamina, antagonismo que hay que estudiarlo sobre cada una de las acciones de este fármaco: sobre la presión arterial, piel, aparato respiratorio, secreción gástrica, motilidad intestinal y uterina. En el cuadro número 1 se dan las referencias bibliográficas de los trabajos experimentales en que se estudia el antagonismo de cada uno de los más importantes compuestos antihistamínicos sobre las acciones enumeradas de la histamina. En razón a su importancia, se ha dedicado una columna para el asma histamínica, segregándola de la destinada en general a aparato respiratorio.

Farmacología.

**CUADRO NUM. 1**  
**Antagonismo Histamina-Antihistamínicos.**  
*(Resumen bibliográfico).*

Compuestos	Presión arterial	Sensibilización cutánea	Respiratorio	Asma histamínico	Secreción gástrica	Intestino aislado	Utero	Animal íntegro
Antergan.....	196-169-221	185-195	221-196-169	196-189	237	239-196-240 241-189	175-170	196-176-189
Neoantergan..	169-170-199 152-195	224-225	152-169	210-189	237-210	152-241-170 210-174-205	152-173-174	244-176-187 189
Benadryl ....	167-168-152 190-191-195	193-194-158 226-225-227	231-232-233 152	167-235-188 162-236-210	178-238-179 237-210	152-242-182 162-210-205	182-152-174	182-245-188 177-176-187 246
Pyribenzami- na.....	152-221-192 222	193-194-228 185-229-226	192-234-229 152	188-162-236 163	238	152-192-243 162	152-234-174	188-186-177 246
Antistina.....	195-146	146	—	210	210	210	—	146
Thenylene....	202	—	—	162-236	—	162-202	—	247
Fenotiazinas..	189	—	—	189	237-189-226	241-189-226	241-174-189	189
Thephorin....	172	230	172	172	—	172	—	172
Neoheterami- na.....	188-223	227	188-223	188-223	188-223	223	154	188
Tiofénicos....	163	163	163	163	—	163	—	163

a) La histamina produce una disminución de la presión arterial que es muy acentuada y brusca (*shock* histamínico) cuando se administra por vía intravenosa. En general, los distintos antihistamínicos suprimen la acción depresora de pequeñas dosis de histamina y disminuyen el efecto de las dosis grandes. A este respecto, es particularmente notable el efecto antagonístico del Benadryl, muy detenidamente estudiado por WELLS, MORRIS, BULL y DRAGSTEDT (167), pudiendo observar que existe una relación cuantitativa en el sentido de que una dosis administrada de Benadryl neutraliza el efecto de cualquier dosis de histamina en una proporción determinada y constante. La relación gráfica entre dosis de Benadryl y tanto por ciento de inhibición del efecto histamínico está expresada por una curva de tipo hiperbólico. Este tipo de curva sugiere que el antagonismo se ejerce a través de un proceso de adsorción.

El antagonismo del Tephorin con la histamina ha sido estudiado cuantitativamente por LEHMANN, LOWELL, RANDALL y HAGAN (168), comprobando que el efecto protector de una determinada dosis de Tephorin es proporcionalmente superior contra dosis pequeñas de histamina que contra dosis grandes.

El antagonismo de los antihistamínicos y la histamina sobre la presión arterial depende en gran parte del anestésico empleado. RAMANANJARY (169) afirma que el antagonismo es menos evidente cuando se emplea cloralosa, uretano o barbitúricos, efecto análogo que ha descrito también DREWS (170).

b) La histamina, en inyección intradérmica, produce una pápula típica cuya extensión puede apreciarse cómodamente si el animal es inyectado previamente con un colorante adecuado (azul Tripán). La formación de la pápula es inhibida si se prepara antes el animal administrándole un antihistamínico por vía intravenosa u oral. Tampoco se forma la pápula administrando inyección intradérmica de una solución de histamina mezclada con un antihistamínico (Benadryl, Tephorin, etc.).

c) Los diversos antihistamínicos contrarrestan o impiden el broncoespasmo producido por la histamina, que puede estudiarse sobre el pulmón *in situ* o sobre el pulmón aislado y perfundido. El orden de actividad es: Neoantergán, Tephorin, Piribenzamina y Benadryl.

d) El asma histamínico se produce experimentalmente haciendo inhalar a cobayas un aerosol de histamina. Preparando previamente los animales con la administración de antihistamínicos, resisten durante más tiempo que los controles en esta atmósfera; el número de animales super-

vivientes es también mayor. Según WINTER (171), el orden de actividad es el siguiente: Neoanergán, Piribenzamina, derivados fenotiazínicos, Benadryl y Heteramina. Según LEHMANN (172), el Tephorin, por su actividad en esta prueba se coloca entre la Piribenzamina y el Benadryl.

e) La contracción producida por la histamina sobre el intestino aislado es inhibida por los antihistamínicos. El orden de actividad, de mayor a menor, es el mismo de la prueba anterior (WINTER), pero sobre intestino aislado el Benadryl es aproximadamente igual de activo que los derivados fenotiazínicos, que en la prueba anterior eran casi doblemente activos que el Benadryl.

f) Los antihistamínicos inhiben el efecto espasmógeno de la histamina sobre útero aislado de cobaya, perra, coneja, gata, etc. En cambio, sobre útero aislado de rata producen relajación, como la histamina (173, 174 y 154).

GAYET-HALLION y QUIVY (175) encuentran que la acción inhibidora del Antergán sobre la histamina es abolida cuando se duplica la concentración en calcio o magnesio del líquido de perfusión.

g) Finalmente, resta por estudiar el antagonismo sobre el animal íntegro, al que los antihistamínicos le hacen capaz de tolerar dosis mucho mayores que las letales para el animal control. El orden de eficacia de los antihistamínicos es aquí, aproximadamente, según ROSE (176): Neoanergán, Piribenzamina y Benadryl. La Antistina es, aproximadamente, de la actividad del Benadryl.

MAYER y BROUSSEAU (177) intentan proteger al ratón con dosis hasta de 25 miligramos de Benadryl o Piribenzamina por kilo, con resultado negativo, ya que encuentran que ambas drogas refuerzan el efecto tóxico de la histamina.

h) El efecto más resistente a la inhibición por los antihistamínicos es la secreción gástrica inducida por la histamina. Únicamente se ha descrito para el Benadryl la propiedad de reducir la secreción gástrica estimulada por aquélla (178), aunque otros autores han publicado resultados contrarios. Se ha descrito también que el Benadryl, en inyección de depósito, mediante suspensión en cera de abejas, es capaz de impedir la aparición de la úlcera gástrica histamínica (179).

La precedente revisión nos revela que ni todos los antihistamínicos son igualmente activos en su capacidad de inhibir los efectos de la histamina, ni tampoco todos estos efectos son igualmente influenciados por el mismo fármaco. El problema candente es saber si todas estas diferencias

serán meramente cuantitativas o se trata de diferencias cualitativas, es decir, que cada compuesto pueda tener una manera peculiar de actuar. Más adelante veremos que hay motivos para apoyar este segundo modo de considerar el problema, pero insuficientes todavía para poder decidir hoy la cuestión.

Los compuestos objeto del presente estudio tienen también efectos antianafilácticos, como fué demostrado para el Antergán por VALLERY-RADOT y colaboradores (180) protegiendo conejos contra el *shock* sérico, observando, no obstante, que si se vuelve a inyectar el antígeno dieciocho o treinta y dos horas después de administrado el Antergán, se presenta el estado anafiláctico, lo cual sugiere que la neutralización del complejo antígeno-anticuerpo ocurre sólo mientras permanece la droga en el organismo, y, por tanto, no hay neutralización permanente. Este resultado ha sido confirmado por HALPERN (178).

El poder antianafiláctico del Benadryl fué demostrado por LOEW y KAISER (181) y confirmado por SELLE (182). También ha sido eficaz la Pyribenzamina experimentalmente (177, 183, 184 y 185). MAYER pudo comprobar el efecto protector de la Pyribenzamina administrada en forma de aerosol (186). FRIEDLANDER encontró eficaces las dosis pequeñas de Benadryl, Pyribenzamina y Neoanergán (187), pero el efecto de éstas no pudo ser confirmado por ROSE y colaboradores (176); en cambio, sí el de las grandes (tres miligramos por kilo), siendo el orden de efectividad el siguiente: Pyribenzamina, Neoanergán y Benadryl, lo que fué confirmado por los resultados logrados por REINHARDT y SCUDI (188). El efecto antianafiláctico de los derivados fenotiazínicos fué estudiado por HALPERN (189); el del Tephorin, por LEHMANN (172), y el de la Antistina, por MEIER y BUCHER (146).

Sorprende el hecho de que el orden de actividad no es coincidente con el de la eficacia antihistamínica, ya que aquí el de mayor a menor actividad es: Antergán, Antistina, Fenotiazinas, Benadryl, Pyribenzamina y Neoanergán. Dos antihistamínicos potentes, como Neoanergán y Pyribenzamina, resultan, en cambio, de escasa eficacia antianafiláctica, hecho que indica que en la anafilaxia no todo es explicable por la liberación de histamina.

A idéntica conclusión se llega estudiando la actividad de los antihistamínicos para inhibir síntomas aislados del *shock* anafiláctico. PAGE y GREEN (190) observaron que el Benadryl es inactivo contra el *shock* producido en animales sensibilizados por la inyección de suero heterólogo.

Este mismo hecho fué estudiado detenidamente por WELLS, MORRIS y DRAGESTEDT (191), que, utilizando animales testigos, pudieron determinar la cantidad de histamina liberada en el *shock*, que fué del orden de 10 gammas, es decir, que está dentro de las dosis de histamina que pueden ser totalmente inhibidas por el Benadryl. La Pyribenzamina tampoco inhibe la caída de tensión por inyección del antígeno intravenoso en animales sensibilizados (192).

Sobre la piel, ni el Benadryl ni la Pyribenzamina (193 y 194) previenen el fenómeno de Arthus en conejos sensibilizados a la penicilina o al suero de caballo. Tampoco el Antergán (195) modifica la respuesta a la tuberculina.

Finalmente, estos cuerpos, además de su actividad antihistamínica y antianafiláctica que se considera de interés reseñar brevemente, poseen acciones propias:

Sobre aparato circulatorio, el Antergán y el Neoantergán, a dosis del orden de cinco miligramos por kilo, producen, primero, un aumento de la presión; si la dosis es muy grande el efecto es hipotensor, pudiendo llegar a producir colapso. No modifican la respuesta a la adrenalina (196, 197, 198 y 199). La Pyribenzamina, a dosis pequeñas, produce ligera hipotensión (200), pero las dosis mayores producen aumento de presión sanguínea (201). Este cuerpo refuerza la acción de la adrenalina. El The-nylene posee también efecto presor y potencia el efecto de la adrenalina (162 y 202). Los derivados xanténicos, antracénicos y fluorénicos fueron estudiados por LEHMANN y KNOEFEL (203), y sólo el derivado antracénico acusa efecto hipotensor con acción adrenolítica, y, en cambio, el derivado fluorénico tiene sólo acción parasimpaticolítica (204).

La acción del Benadryl ha sido estudiada por WINDER y THOMAS (205) sobre presión arterial. Este compuesto produce una curva bifásica con una disminución transitoria seguida de un aumento de la presión, y las dosis grandes usadas por PAGE y GREEN (190) producen una caída de la presión arterial. En ambos trabajos se describe un efecto antagónico de la adrenalina.

Según REUSE (174), en corazón aislado y perfundido producen aumento del flujo coronario, depresión de la energía contráctil y del ritmo el Neoantergán, el Benadryl y las fenotiazinas.

Vemos, pues, cómo se esbozan dentro de estos compuestos tipos distintos de acción: simpaticomimética, simpaticolítica y parasimpaticolítica. La acción del Benadryl es aún más compleja, pues en las experiencias

sobre flujo salivar lo más notable es la inhibición parasimpática, mientras que es más ligera la acción simpaticolítica (206). La Pyribenzamina no ejerce influencia en ningún sentido en las experiencias sobre flujo salivar, y sí únicamente sobre la membrana nictitante del gato, donde refuerza el efecto de la adrenalina (200 y 201). El Tephorin ha resultado uno de los más potentes adrenolíticos de esta serie de compuestos.

Sobre el intestino aislado el Benadryl antagoniza la acción de la acetilcolina más intensamente que el Neoanergán, pero menos eficazmente que los espasmolíticos como el Trasentin, etc. (178, 150, 152 y 205). Ninguno de los dos compuestos produce por sí una respuesta del útero *in vivo*. La Pyribenzamina produce un aumento en la frecuencia y duración de las contracciones de vasos endometriales observados en injertos en cámara anterior del ojo de conejo (207). Este cuerpo y el Anergán inhiben la contracción acetilcolínica del intestino aislado de cobaya (208). LEHMANN (209) describe un efecto inhibitor sobre útero de coneja *in situ* del derivado antracénico, mientras que el fluorénico estimula la contracción. Sobre útero humano aislado, ambos compuestos son inhibidores.

También hay que subrayar que los medicamentos antihistamínicos de síntesis tienen efectos anestésicos locales y analgésicos. REUSE (174) ha estudiado la acción anestésica local sobre el plexo lumbar de la rana y ha visto que son muy activos el Benadryl y las fenotiazinas.

DEWS y GRAHAM (170), trabajando con ratas, comprueban el efecto analgésico del Neoanergán, que a más de 100 miligramos por kilo puede producir la narcosis.

GRAHAM (210) estudia el efecto anestésico en comparación con el de la procaína, llegando a la conclusión de que el Neoanergán es 3,3 veces más activo, el Benadryl, 2,5 veces, y la Antistina, 1,5.

Los antihistamínicos se vienen empleando desde su introducción en terapéutica en el tratamiento de gran número de procesos de índole alérgica o anafiláctica, por lo cual se ha acumulado hoy día una cantidad extraordinaria de bibliografía sobre la terapéutica con antihistamínicos, que ha sido seleccionada a continuación en la forma que resume el cuadro sinóptico número 2.

Indicaciones.

## CUADRO NUM. 2

Compuestos	Dosis diaria	Casos	Mejorado	Bibliografía
<b>Urticaria aguda</b>				
Benadryl.....	50-350 mg.	71	86 %	248-249-250-251-252 253-254-255-256
Pyribenzamina.....	50-400 mg.	193	81 %	257-258-259-260
Thenylene.....	50-300 mg.	12	58 %	230-261
Neoanergán.....	50-400 mg.	13	85 %	262-263
Tephorin.....	50-350 mg.	11	66 %	264
Antistina.....	50-400 mg.	10	70 %	265
<b>Rinitis vasomotora o fiebre del heno</b>				
Benadryl.....	50-300 mg.	502	84 %	248-266-259-267-268 269-270-271-272-273
Pyribenzamina.....	50-300 mg.	1.136	73 %	274-257-258
Thenylene.....	100-400 mg.	229	61 %	230-256
Neoanergán.....	50-1.500 mg.	121	64 %	256-275
Antistina.....	50-400 mg.	59	59 %	265
<b>Urticaria crónica</b>				
Benadryl.....	50-500 mg.	221	81 %	248-276-266-249-250 252-267-269-272-277 278
Pyribenzamina.....	50-400 mg.	241	57 %	277-274-257-259-260
Thenylene.....	50-400 mg.	18	83 %	278-261
Neoanergán.....	300-800 mg.	8	100 %	279
Tephorin.....	100-300 mg.	15	100 %	264
Antistina.....	200-400 mg.	9	33 %	265
<b>Asma bronquial</b>				
Benadryl.....	50-400 mg.	213	47 %	267-248-266-249-269 270-272-273-280-213 214
Pyribenzamina.....	100-400 mg.	327	33 %	274-257-258-260
Thenylene.....	100-400 mg.	30	0 %	236-256
Neoanergán.....	100-400 mg.	18	39 %	262-256
Antistina.....	200-400 mg.	24	38 %	265



También se han empleado los antihistamínicos en otras enfermedades cutáneas (sensibilización a la penicilina, extractos hepáticos, etc.), en la jaqueca, eczema, vértigo de Meniere, enfermedad de Parkinson, dismenorreas, etc. Recientemente, GAY y GARLINER (211 y 212) han comprobado la eficacia del tratamiento con la Dramamina en el mareo durante un viaje transatlántico accidentado.

*Dramamina.*

Lo que más llama la atención al considerar los cuadros anteriores es la escasa eficacia de los antihistamínicos en el tratamiento del asma bronquial, lo cual está de acuerdo con los resultados de las determinaciones espirométricas, que han demostrado que los antihistamínicos tienen escasa influencia reductora de la capacidad vital en los asmáticos (213, 214 y 215). En una encuesta realizada por la Academia Americana de Alergia, recogiendo experiencias procedentes de diversas partes de los Estados Unidos, de un total de 529 enfermos no se encuentra mejoría más que en el 26 por 100 después de efectuar un tratamiento con antihistamínicos diversos (216).

Otro dato que hay que tener en cuenta para la valoración crítica de los medicamentos antihistamínicos es su toxicidad. Hay que distinguir entre toxicidad aguda y crónica.

Toxicología.

Dentro de la intoxicación aguda hay que incluir los fenómenos de intolerancia que presentan los enfermos después de una dosis única, y que consisten principalmente en estados de confusión mental, desorientación, con la impresión de que el cuerpo se halla aislado en el espacio, somnolencia y, en casos graves, el coma (217).

Según FEINBERG (218), el 50 por 100 de los enfermos que tomaron una dosis de 100 miligramos de Benadryl tuvieron manifestaciones tóxicas. Con la Pyribenzamina las dosis de 600 miligramos sólo dieron síntomas secundarios en el 25 % (219), y el Neoantergán, con dosis de 600-800 miligramos diarios, sólo en el 37 %.

Es interesante conocer que la intoxicación puede extenderse al niño en el caso de madres lactantes que tomen Benadryl (220).

Hay también enfermos con manifiesta intolerancia a los compuestos antihistamínicos y reaccionan a una dosis con ataques de asma, accesos de tos, diarreas, etc. (217).

La administración prolongada de drogas antihistamínicas puede producir síntomas de intoxicación crónica, que consisten, generalmente, en erupciones cutáneas y alguna vez en síndrome grave de agranulocitosis, que, en general, cede al suspender la medicación.

## CAPÍTULO III

MODERNAS ORIENTACIONES EN TERAPEUTICA  
CIRCULATORIA

El notable progreso que durante este último decenio registra esta rama de la Medicina en materia de investigación y diagnóstico no lo acusa su terapéutica con idéntica proporción. Si prescindimos de los antibióticos, dignos del capítulo que por derecho propio se les reserva expresamente en otro lugar de este trabajo, pocas novedades de singular relieve terapéutico pueden consignarse, y es que no hemos de olvidar que los interesantes descubrimientos de WITHERING, FREY, EDENS, GOLD, etcétera, todavía no lejanos, permitieron cubrir cumplidamente todas las necesidades fundamentales que la terapéutica del cardíaco ha reclamado, si bien posteriormente los estudios sobre valoraciones, síntesis de productos menos tóxicos y un mayor dominio de su farmacología han conducido al logro de los nuevos derivados hoy más en boga, y, pese al poco sensacionalismo que la información puede ofrecer, aludiré, siquiera sea brevemente, a cada uno de los siguientes grupos de medicaciones: antiinfecciosa, tonicocardiaca, analéptica, simpaticomimética, vasodilatadora, antihipertensora y anticoagulante.

*Medicación antiinfecciosa.*—Hasta el año 1935, en el que los trabajos de DOMAGK culminan con el aislamiento y revelación del valor terapéutico de las sulfonamidas, las endocarditis bacterianas, por ejemplo, producían una mortalidad del 100 por 100. La reducción de esta mortalidad se inicia con la primera aplicación de sulfamidas tipo "Prontosil", y logra después éxitos tan rotundos la sulfodiazina como el que describe DICK de

*Sulfodiazina.*

curación de endocarditis bacteriana subaguda por aplicación de una sola dosis de 40 gramos.

Poco después, la aparición de la penicilina, específicamente activa ante los gérmenes gram positivos, logran sorprendentes éxitos, que en sus primicias fueron, no obstante, enturbiados por efectos tóxicos apreciados muchas veces como consecuencia de las elevadas dosis indispensables para lograr que una alta concentración en sangre hiciera desaparecer *in vivo* el germen. Este fenómeno de toxicidad, atribuible exclusivamente a aquellas primeras penicilinas tipo amorfo, conteniendo sustancias pirógenas, lo ha eliminado la aparición de la penicilina pura cristalizada, hoy universalmente empleada.

*Penicilina.*

Así y todo, los triunfos logrados con la penicilina eran frecuentemente interrumpidos cuando la infección se debía a gérmenes gram negativos, y, al fin, la aparición de la estreptomycinina, sensible a la gran mayoría de gérmenes gram negativos y a algunos positivos, como el *Micobacterium tuberculosisæ*, ha permitido en estos tres últimos años tratar con éxito gran número de endocarditis bacterianas no sensibles a la penicilina, pero, sobre todo, actuar sobre alteraciones tuberculosas del pericardio rebeldes a todo tratamiento y con funestas consecuencias para el enfermo.

*Estreptomycinina.*

En resumen, el descubrimiento de la penicilina y la estreptomycinina brinda ya a la terapéutica las dos armas más eficaces para combatir los procesos infecciosos que afectan al corazón y sus envolturas, sin desesperar que del propio campo de los antibióticos puedan surgir pronto nuevos remedios que aventajen a estos que hoy consideramos tan estimables.

*Medicamentos tónicocardíacos.*—El afán de consignar alguna novedad en este grupo resulta absolutamente vano. La digital conserva ese puesto de honor tan legítimamente conquistado. Hecha la precedente afirmación, basta remitir al lector al documentadísimo artículo del doctor ALDAY publicado por la revista *Ibys* donde estudia, con su habitual maestría, los glucósidos cardíacos en sus aspectos químico y farmacológico, y, por mi parte, solamente volveré a hacer mención de los trabajos del profesor STOLL, que han conducido a preconizar el uso de los preparados de la digital lanata, especialmente el lanatósido C, cuyas cualidades cardiotónicas son hoy perfectamente conocidas y puestas en boga por los investigadores norteamericanos, del todo coincidentes con las informaciones de

los departamentos de investigación suizos divulgadas con anterioridad por Europa.

*Convalotoxina.* Consignaré, por último, la utilización hecha por investigadores franceses del producto cristalizado obtenido de la *Convallaria majalis*, denominado Convalatoxina, y que, según LUTEMBACHER y LUNA, tiene mayor actividad que la ouabaína.

*Picrotoxina.* *Medicación analéptica.*—Al grupo de fármacos de acción estimulante sobre el sistema nervioso pertenecen: la picrotoxina, el cardiazol, la coramina, así como también la estriocina, la cafeína y la atropina, ya en desuso. Incorporada a la terapéutica con posterioridad a todos, la picrotoxina es la que se revela como novedad en 1936 y 1939 (281), cuando el Consejo de Farmacia y Química de la American Medical Association publicó su informe sobre el uso de esta droga como agente analéptico, porque hasta entonces la picrotoxina no había sido totalmente evaluada. De los actuales datos de laboratorio se desprende que la picrotoxina es el más potente agente analéptico para combatir la depresión causada por los barbitúricos, pero no existen pruebas concluyentes de que su uso esté indicado para combatir todas las intoxicaciones provocadas por los narcóticos.

Se ha podido observar en ocasiones reacciones tóxicas en los pacientes, y, dado el largo período de latencia entre la inyección intravenosa y el comienzo de sus efectos, pueden ocasionarse convulsiones por indebida repetición de dosis. Los fenómenos de depresión que algunos clínicos han observado no han sido confirmados por la mayoría de las experiencias hechas al efecto. La permanencia de la acción de una sola dosis de picrotoxina es mayor que la del cardiazol o la de la coramina, de modo que en el uso clínico el intervalo entre las dosis debe de ser, lógicamente, mayor con esta droga. Como se puede apreciar, la picrotoxina tiene más acción neurógena, por lo que su acción cardiovascular es menos intensa y no puede compararse, naturalmente, en este sentido, al cardiazol o la coramina.

Al grupo de drogas estimulantes de los sistemas nervioso y cardiovascular, en grado suficiente como para originar convulsiones, hipertensión y taquicardia, pertenecen prácticamente todas las aminas aromáticas simpaticomiméticas, como la Anfetamina (sulfato de bencedrina), d-Anfetamina (Dexedrina), Desoxiefedrina (Metedrina), todas ellas preferibles

Aminas aromáticas simpaticomiméticas.

a la adrenalina; la Paredrina (p-hidroxi- $\alpha$ -metil-feniletilamina) o clorhidrato de Feniledrina (clorhidrato de Neosinefrina) con la efedrina en una posición intermedia; las aminas presoras alifáticas, sulfato de 2-aminoheptano (sulfato de Tuamina) y metilamino-iso-octeno (clorhidrato de Octín); derivados presores del imidazol, como el clorhidrato de nafazolina (clorhidrato de privina) y agentes especiales, como los derivados de la hipófisis posterior y del cornezuelo, que no estimulan el sistema nervioso central lo suficiente para ser útiles a este fin.

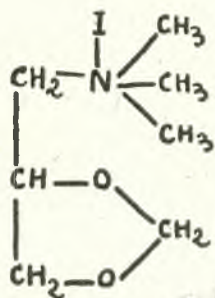
En todo caso, las drogas simpaticomiméticas utilizadas como analépticos deben ser aquellas en las que la acción estimulante central sea relativamente fuerte y el efecto simpaticomimético periférico relativamente débil. De ahí que estas drogas pueden ser utilizadas en los estados depresivos nerviosos, como las intoxicaciones por la morfina, pero su utilidad como analépticos cardiovasculares es muy restringida, por lo que, al igual que la picrotoxina, no pueden sustituir al cardiazol o a la coramina.

*Medicación parasimpaticomimética.*—A este interesante grupo de medicamentos, cuyo objetivo es la estimulación del vago, y de tanta eficacia para el tratamiento de algunas arritmias paroxísticas, pertenecen fundamentalmente la acetilcolina y derivados. Hasta ahora, todas las tentativas para obtener dentro de esta serie nuevos preparados de mayor ventaja resultaron estériles. Se buscaron en el campo de la síntesis nuevas medicaciones, y la primera luz en el horizonte de nuevos compuestos la brindaron FOURNEAU y sus colaboradores D. y F. BOVET y G. MONTEZÍN, al descubrir una nueva serie de acetales de trimetilpropanodiol, muy diferente de aquella en la que se trataba de superar la propiedad fisiológica de la acetilcolina. Sus trabajos les condujeron al descubrimiento del derivado metilado 2268 F., producto que desgraciadamente no pudo ser aplicado en clínica por su elevada toxicidad.

2268 F.

Con ensayos de nuevos productos obtenidos con modificaciones de la fórmula inicial básica, se llegó a la conclusión de que un compuesto con la simple variante de la cadena lateral, eliminaba su acción tóxica, con satisfactorio empleo en clínica, producto al que se denominó 2249 F. y que corresponde a la fórmula siguiente:

Dilvasene  
(2249 F.)



Dilvasene

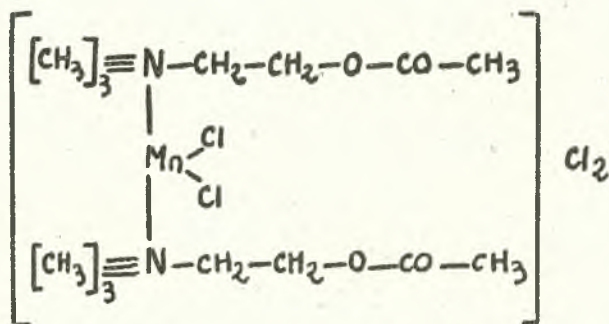
Es, pues, según SIGWALD (282), el yodometilato de dimetilamino-1-metileno-dioxi-2-3-propano, comercialmente conocido con el nombre de Dilvasene. Se presenta en forma cristalina, de color blanco y de olor ligeramente amoniacal, muy soluble en agua fría. Su contenido en yodo se aproxima al 46 por 100, con un contenido de 5 por 100 de nitrógeno; el punto de fusión es de 157-158 grados.

Las propiedades farmacodinámicas del 2249 F. son muy próximas a las de la acetilcolina, pero contrariamente a las del último grupo, es estable en el organismo. Su actividad parasimpaticomimética, muy marcada, se traduce en hipotensión, vasodilatación, bradicardia, excitación de la fibra lisa y acentuación de las secreciones, siendo la atropina su antagonista. Por vía endovenosa, su actividad es muy similar a la de la acetilcolina, pero por vía bucal o subcutánea su acción es de cinco a diez veces más acentuada, más estable y duradera y de menor toxicidad. Se recomienda estudiar la sensibilidad del paciente para fijar las dosis, que han de ser consecuentemente variables. En todo caso, las administradas por vía bucal han oscilado entre 5 y 10 centigramos, llegándose en algunos enfermos con mayor tolerancia hasta los 40 y 50 centigramos. El 2249 F. obra, no por su acción farmacodinámica, sino por una acción fisiológica, sobre el sistema nervioso vegetativo.

Otras tentativas encaminadas hacia la consecución de un producto que sobre la acetilcolina ofreciera un aumento de persistencia, algo parecido a lo que se resolvió con la insulina al descubrir las insulinas protaminas, absorbieron el interés de grupos investigadores que aspiraban a comple-

mentar su éxito tratando de encontrar además la sustancia que pudiera ser administrada por vía oral. A partir del año 1937, el profesor FROMMELL (283), del Instituto de Medicina de Ginebra, inició los trabajos que se orientaron hacia la sustitución en la colina de radicales acéticos por ácidos, cambiando por otra parte la constitución de la base. Se realizaron más de 2.000 ensayos de síntesis sin resultado positivo, pero más tarde, partiendo de las premisas erróneas sobre la acción anticolinesterásica ejercida por los metales, se ha llegado en 1946 (284) a coronar con éxito varias síntesis de complejos metálicos de la acetilcolina, revelándose como preparación de gran interés el mangano-cloruro de acetilcolina, producto que responde a la siguiente fórmula (285):

*Manganocloruro de acetilcolina.*



Manganocloruro de acetilcolina

Se trata de una sal estable, cristalizable, no higroscópica, muy soluble en el agua y no tóxica; contiene el 11 por 100 de manganeso.

Ejerce una acción hipotensora de duración siete veces mayor que la producida por el clorhidrato de acetilcolina, con la ventaja, por otra parte, de carecer de acción nicotínica o muscarínica. Experiencias efectuadas en el hombre por ingestión de comprimidos de este medicamento han demostrado que la presión sanguínea no es sensiblemente afectada, pero, en cambio, desciende considerablemente en la arteria retiniana.

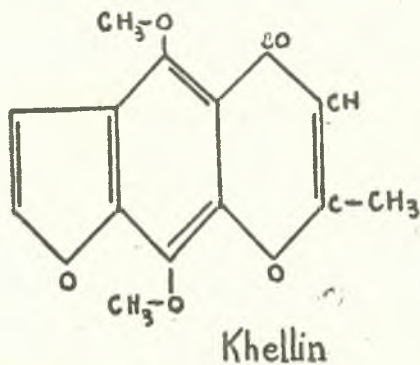
La absorción por vía oral de este medicamento, de acción duradera, incorpora a la clínica un nuevo cuerpo útil a los enfermos hipertensos,

que podrá prestar en esta terapéutica papel similar al que las insulinas retardadas han ejercido en la diabetes.

*Ammi Visnaga.* *Otros vasodilatadores.*—Uno de los más adictos colaboradores de ANREP, en el Cairo (286), agotó todos los remedios conocidos para hacer frente a los repetidos ataques anginosos que padecía, cuando se decidió a ensayar la tintura de Ammi Visnaga, encontrándose sorprendido con una sensible mejoría a los pocos días, que le permitió reanudar su trabajo interrumpido durante largo tiempo. El interés despertado en este grupo de investigadores les condujo al aislamiento de su principio activo, el Khellin. El Ammi Visnaga, planta conocida en árabe con el nombre de "Khella" (y de ahí la denominación de su primer principio activo obtenido), crece en los países del Mediterráneo, y venía siendo utilizada desde antiguo su decocción como antiespasmódico. Tres sustancias cristalinas han sido extraídas de la misma:

*Khellin.*

Pese a que ya en 1879 MUSTAPHA obtuvo una preparación en forma impura, hasta 1930 FANTL y SALENO no lograron aislar el Khellin puro, determinando su composición y sugiriendo una fórmula estructural que fué modificada en 1938 por SPAETH y GRUBER (287). Químicamente, el Khellin es el dimetoxi-metil-furano cromona.



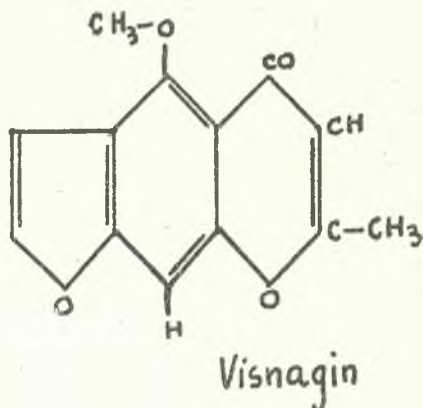
El Khellin ha sido felizmente obtenido en España por la Industrial Farmacéutica de Levante, logrando, a partir de elementos íntegramente nacionales, su obtención al estado cristalino. La especialidad farmacéutica que con el mismo elabora ha sido registrada con el nombre de Kelicorin.

*Kelicorin.*

*Visnagin.*

El Visnagin fué aislado por SPAETH y GRUBER en 1941, los cuales revelaron que se trataba del monometoxi-metil-furano cromona.





El Khellol-glucósido fué aislado en 1930 por FANTL y SALEM. Su fórmula completa fué determinada por SPAETH y GRUBER en 1941, llegando a la conclusión de que se trataba del oxiglucósido del Visnagin.

*Khellol-glucósido*

FRAMY (288), en 1931 ya estudió la farmacología de las dos principales sustancias cristalinas del Ammi Visnaga, que fueron incluidas en 1934 en la farmacopea egipcia englobadas en forma de tintura del Ammi Visnaga.

El considerable valor terapéutico del Khellin no se pone de relieve hasta que en 1946 ANREP, BARSOUM, KENAWY y MISRAHY (289) demostraron que provocaba una evidente dilatación de los vasos coronarios. Hasta entonces SAMAAAN solamente había descrito una relajación de la musculatura lisa, pero no se habían realizado ulteriores investigaciones. La acción del Khellin no es tan intensa como la del nitrito de amilo, pero en cambio tiene la considerable ventaja de que es mucho más prolongada. La concentración efectiva mínima de la droga precisa para determinar una vasodilatación coronaria en el preparado cardiopulmonar del perro fué del orden de  $10^{-6}$ , considerablemente más pequeña que para la aminofilina y otros derivados xánticos. Empleando concentraciones de  $10^{-5}$ , el volumen de expulsión del seno coronario aumenta a tres veces el inicial. La inyección intravenosa rápida de esta droga en grandes dosis determina una caída temporal de la presión sanguínea, efecto que no se observa cuando el producto se inyecta lentamente, tanto intravenoso como intramuscular. Administrado intramuscularmente pasa pronto al torrente circulatorio, alcanzando su concentración máxima entre cinco y siete minutos. Es igualmente absorbido con mucha rapidez por la mucosa gástrica e in-

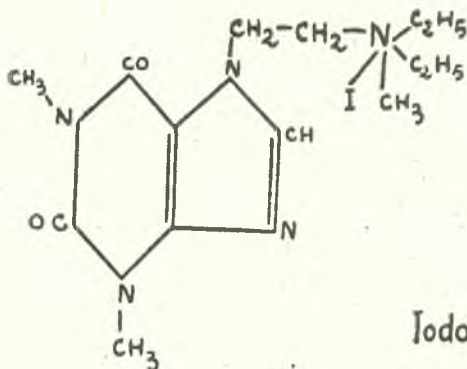
testinal, alcanzando su concentración máxima en sangre entre diez y quince minutos. La destrucción y excreción del Khellin después de su absorción es lenta, observándose a las veinticuatro horas que su concentración sanguínea es aproximadamente la mitad, encontrándose indicios de la droga todavía a los cuatro días. Su prolongada retención explica los efectos acumulativos con la administración repetida del fármaco, aumentándose gradualmente la saturación.

El Visnagin, muy similar al Khellin, se diferencia porque es un 30 por 100 más débil. La separación de ambos es sumamente difícil, ya que son solubles en los mismos disolventes.

En resumen, nos encontramos con que el Khellin posee evidentes ventajas sobre los demás vasodilatadores conocidos, siendo más potente que la aminofilina. Pese al efecto acumulativo antes mencionado, su prolongada administración no determina efectos desagradables ni tóxicos, siendo su dosis normal entre 50 y 100 miligramos tres veces al día, por vía oral o entre 100 y 200 miligramos por vía intramuscular.

*Yodometilato de  
teofilina.*

Otro de los medicamentos vasodilatadores modernos, combinación de un radical dietil-aminoetil y un amonio cuaternario es el Yodometilato de teofilina. Cuerpo cristalino, estable, contiene un 30 por 100 de yodo y un 30 por 100 de teofilina; su punto de fusión es de 234 grados, y su peso molecular, de 425. Su estructura química es la siguiente (290):



*Yodometilato de teofilina*

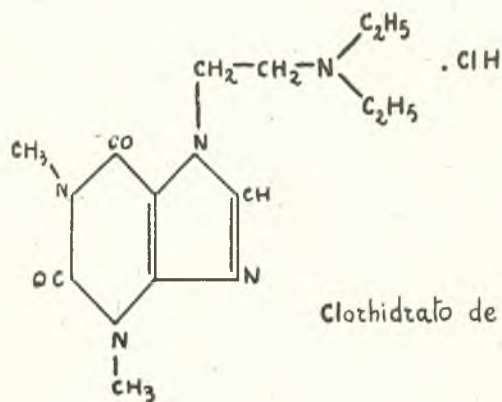
Extremadamente soluble y perfectamente neutro, es susceptible de administración por vía parenteral, tanto intramuscular como intravenosa, indoloro y sin riesgo de necrosis hística.

Posee todas las propiedades farmacodinámicas de la teofilina, con una acción diurética y analéptica de doble intensidad. QUEVAUVILLIER

(291), de la Academia de Farmacia de París, ha demostrado que el radical yodado interviene directamente en la acción diurética, permitiendo la relajación de la musculatura lisa por su actividad curarizante, bien manifiesta en perros intoxicados por la corinantina. MERLEN y SOUBIRAN han demostrado la absoluta inocuidad del yodo que lleva en su molécula; de ahí también el relieve adquirido por este medicamento como valioso agente vasodilatador.

Más por su íntima relación con el medicamento anteriormente descrito, que por su condición de típico vasodilatador, se menciona precisamente en este lugar el clorhidrato de dietil-amino-etil-teofilina. En mayo de 1937, LAUBRY, SOULIER y LAUBRY (PIERRE), al señalar los inconvenientes que ofrecía la administración por vía parenteral de la eufilina, derivada de la poca solubilidad de la teofilina y atribuyendo a sus disolventes buena parte de la toxicidad, aconsejaron orientar las investigaciones hacia la localización de un cuerpo exento de esos inconvenientes. En resumen, se iba buscando una teofilina soluble, neutra, estable, menos tóxica y más manejable por vía intramuscular. La síntesis del clorhidrato de dietil-amino-etil-teofilina logró satisfacer todas las propiedades farmacodinámicas de la teofilina, con una acción diurética ligeramente inferior y una acción analéptica superior. Es una sal cristalina que funde a 250 grados, de peso molecular 315,5, y cuya fórmula química es la siguiente (292):

*Clorhidrato de dietil-amino-etil-teofilina.*



Clorhidrato de dietil-amino-etil-teofilina

Cuerpo de toxicidad aproximadamente la mitad de la correspondiente a la teofilina, extremadamente soluble en agua, dando soluciones estables a la temperatura ordinaria en concentración del 50 por 100 de sal, de perfecta neutralidad, susceptible de ser administrada por vía intramuscular

sin el concurso de anestésicos locales, por ser su inyección absolutamente indolora.

Sería preceptivo, para terminar, consignar en este grupo de medicamentos para simpaticomiméticos, también los nuevos derivados del cornezuelo de centeno; pero por el interés global que ofrece éste hemos estimado aconsejable estudiarlos con él y con la debida amplitud en otro lugar de este trabajo.

#### *Extractos renales*

La inyección de extractos renales preconizada por PAGE y sus colaboradores como terapéutica eficaz de hipertensión actúa, según GOLDRÍN y CHASIS, más bien por los efectos secundarios pirógenos que por la acción específica de los propios extractos renales inyectados; ello explica la razón por la que todavía pueda considerarse en fase de estudio esta medicación. No obstante, los trabajos tan interesantes de GOLDBLATT y los muy destacados de los autores argentinos BRAUN MENÉNDEZ, TAQUINI, FASCIOLO, etc., abren un cauce fructífero al poder afirmar que la renina, al actuar sobre el hipertensinógeno del plasma, lo transforma en hipertensina o angiotonina, que es inactivada por un enzima de la hipertensinasa. Objeto de preferente investigación ha sido la tentativa de aislamiento de esta hipertensinasa, con el fin de poderla aplicar en los casos de hipertensión renal, trabajos que hoy todavía no han cristalizado con éxito del todo franco, pero sí muy prometedor.

#### *Aminooxidadas.*

El descubrimiento de que la carboxilación de los aminoácidos puede verificarse en anaerobiosis, y, sin embargo, la desaminación de las aminas requiere inexcusablemente la presencia del oxígeno, ha conducido al empleo terapéutico de las aminooxidadas, ya que si la oxigenación renal no es perfecta, la deaminación puede ser incompleta o nula, y por ello darse la circunstancia de que permita la entrada de aminas en el torrente circulatorio, y sabemos que muchas de ellas tienen un marcado efecto presor. De ahí la tentativa de obtener efectos hipotensores, como han demostrado SCHROEDER y ADAMS, administrando tirosinasa (aminasa fenólica) por vía intravenosa a ratas hipertensas, observando un efecto hipotensor bastante duradero, como asimismo en perros.

Por otra parte, OSTER y SOLOWAY, entre otros, han observado que ciertas quinonas pueden ser inactivadoras de las aminas presoras, y de aquí la aplicación de la vitamina K en esta terapéutica.

#### *Tiocianatos.*

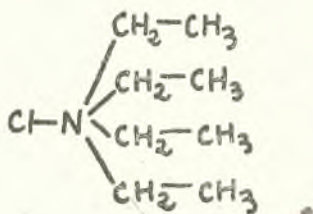
Las dificultades con que PAULI tropezó en 1903 para compaginar el efecto tóxico de los sulfocianuros con sus estimables virtudes como agentes hipotensores, explica el que su empleo no volviera a remozarse hasta

que BARKER, en 1936, defendiera la conveniencia de esta medicación, que hoy, con estrecha vigilancia, puede administrarse, efectuando rigurosos análisis del contenido de sulfocianuro en sangre, dado, como hemos dicho, la proximidad de la dosis terapéutica a la tóxica. En todo caso, la acción farmacológica de estas sustancias químicas no está perfectamente establecida. Poseen, indudablemente, una manifiesta acción depresora sobre el sistema nervioso. HINES (293) no ha observado efectos vasodilatadores sobre los vasos cutáneos tras el uso de grandes dosis, y, por otra parte, no se han observado tampoco efectos hipotensores en animales normales, excepción hecha de cuando se emplean dosis extremadamente altas.

*Medicación simpaticolítica.*—Conocida sobradamente la intervención del simpático en la génesis de la hipertensión arterial, se explica la insistencia de los investigadores, especialmente de los anglosajones, en encontrar una droga capaz de bloquear los impulsos simpáticos. Entre las descritas citaremos, por su importancia, el cloruro de tetraetilamonio, conocido con el nombre de Etamón.

Cloruro de tetraetilamonio (Etamón).

Este compuesto amónico cuaternario bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos a través de los ganglios autónomos. Su fórmula es la siguiente:



### Cloruro de tetraetilamonio

Fueron ACHESON y MOE (294) los primeros en demostrar el lugar de acción ganglionar en perros y gatos, observando que la inyección intravenosa produce un rápido descenso de la presión sanguínea cuando los animales la tienen alterada por aumento del tono simpático. Esta droga no posee la actividad vasopresora de la adrenalina o la angiotonina, que actúan directamente sobre las arteriolas.

En el hombre (295 y 296), un bloqueo similar ganglionar del sistema nervioso, tanto simpático como parasimpático, puede ser ocasionado por la inyección intramuscular, o intravenosa, del cloruro de tetraetilamonio, determinando un descenso de la tensión arterial con desarrollo de hipoten-

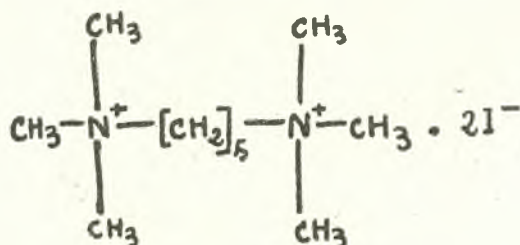
sión postural, taquicardia, aumento en el flujo sanguíneo de las extremidades y también de la temperatura; supresión de la sudoración, boca seca, estreñimiento, pérdida del tono vesical y de la acomodación ocular, con dilatación pupilar parcial y, en ocasiones, ptosis de los párpados.

La disminución en la presión arterial (297), a continuación de la inyección, es transitoria, dependiendo su duración de la cantidad administrada. La dosis intramuscular no debe exceder de 20 miligramos por kilogramo de peso. La administración oral parece que no es satisfactoria, dada la escasa absorción del producto por la mucosa gástrica. Iguales consideraciones pueden hacerse para el bromuro del tetraetilamonio.

*Bromuro de tetraetilamonio.*

Las dificultades de aplicación por vía parenteral de estos productos animó, a los ingleses principalmente, a buscar otros cuerpos, fijando su atención en el polimetilentrimetilamonio, llegando PATON y ZAIMIS en sus investigaciones sobre las propiedades farmacológicas de las series homólogas del polimetilentrimetilamonio a la conclusión de que tanto el pentametileno como el hexametileno paralizan la transmisión de los impulsos nerviosos a través de los ganglios simpáticos. El efecto del yoduro de pentametilentrimetilamonio, ha sido discutido por ARNOLD y ROSENHIN (298 y 299).

*Polimetilentrimetilamonio.*



### Di-yoduro de pentametileno bis trimetilamonio

Se trata de un polvo blanco soluble en el agua, cuya solución es estable y susceptible de esterilizar en autoclave.

*Medicación anticoagulante.*—Indudablemente, ha sido en la postguerra cuando la medicación anticoagulante ha adquirido su máximo esplendor, sin duda debido al amplio uso y a la dilatada experiencia que la guerra ha

permitido obtener. Conocida ya la Heparina desde que HOWELL la reconoció como el más excelente anticoagulante, sigue manteniéndose, por ofrecer menos peligros que los nuevos agentes tipo Dicumarol, ya que, según LOEWE (300), no compensa su aplicación con los riesgos que lleva consigo. La difusión de la Heparina ha tenido sólo por límite su elevado coste, que, unido a la gran cantidad de medicamento que se precisa, hacía su empleo casi prohibitivo. A obviar esos inconvenientes condujo la tentativa de lograr su absorción prolongada mediante pastillas o cápsulas, observándose efecto contrario, que al fin ha podido lograrse suprimir mediante la incorporación al producto del llamado medio Pitkin, en inyección intramuscular o subcutánea. Los ingredientes del citado medio Pitkin son los siguientes: Gelatina, 15 a 30 por 100; dextrosa, 5 a 12 por 100; ácido acético glacial, 0,5 por 100, y cantidad suficiente de agua destilada, hasta el 100 por 100. La velocidad de la liberación de la heparina contenida es inversamente proporcional a la viscosidad del medio.

*Heparina.*

*Medio Pitkin.*

## CAPÍTULO IV

### TERAPEUTICA ANTIANEMICA

#### *Reseña histórica.*

Hasta el año 1945 la anemia perniciosa no disponía de otro tratamiento eficaz que el de los extractos de hígado. La hepatoterapia fué introducida en 1926-1927 por MINOT y MURPHY (301), habiendo salvado desde entonces la vida de millares de enfermos, descubrimiento que valió a sus autores el alto galardón del Premio Nóbel. Desde un principio se polarizaron todos los esfuerzos hacia el perfeccionamiento de la hepatoterapia, purificando los primitivos extractos para liberarlos de todas sus impurezas nocivas o inertes, consiguiéndose extractos hepáticos refinados que son terapéuticamente activos a dosis de 5 a 25 miligramos (302 y 303). En definitiva, la esperanza que latía en el fondo de todas estas investigaciones era la de poder encontrar en forma pura y cristalizada una sustancia química portadora de la acción específica antianémica de los extractos de hígado.

Desde las investigaciones de CASTLE (304) en 1928 sabemos que la sustancia antiperniciosa del hígado se forma mediante la colaboración de dos factores: uno, externo, factor extrínseco, procedente de la dieta y considerado como una vitamina del complejo B, y otro, interior, factor intrínseco, o addisina, de naturaleza enzimática, segregado por la mucosa gástrica. El mejor conocimiento de las "anemias macrocitarias carenciales" demostró que, además del factor antipernicioso de Castle, en el hígado existía otro principio antianémico diferente, o factor de Wills (305), que explicaba la existencia de anemias refractarias a la hepatoterapia parenteral, y obedientes, sin embargo, a la hepatoterapia por vía oral.



El factor extrínseco de Castle se encontró también en la levadura. Este producto contiene varios factores vitamínicos que, en general, tienen como propiedades comunes a todos ellos el ser hidrosolubles, y presentarse en los extractos hepáticos. Su diferenciación progresiva ha sido el resultado de las investigaciones sobre las necesidades nutritivas durante el crecimiento de dos especies animales: la rata y el pollito. Estas investigaciones, proseguidas con entusiasmo, culminaron simultáneamente, en campos distintos de la biología, con el aislamiento, en 1944, del ácido fólico en estado puro y cristalino. Sobre la técnica de fabricación se mantuvo un secreto comercial hasta finales del año 1946, una vez lograda y garantizada por vía de síntesis la estructura química propuesta. Poco después, MONTEQUI y SANTOS RUIZ publican en *ION* un excelente "estado actual", en abril de 1947 (506).

El ácido fólico ha ido surgiendo como una entidad aislada desde un fondo de experiencias precursoras que es necesario mencionar, siquiera sea brevemente, para centrar la posición e importancia biológica de este cuerpo.

*Acido fólico.*

En 1938 se conocía, como resultado del empleo de dietas purificadas, que el pollito requiere para su crecimiento normal, un factor distinto de las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, ácido nicotínico y ácido pantoténico, elemento que existía en concentrados de alfalfa o levadura (307 y 308). En 1939 se describió que los pollitos alimentados con la dieta purificada, sin suplementación, desarrollaban una anemia curable con extractos hepáticos (309). El factor que previene la aparición de esta anemia fué denominado factor U (310), y vitamina B<sub>c</sub> (inicial de chick-pollo).

*Historia.*

Independientemente, SNELL y PETERSON (311), estudiando las necesidades para el crecimiento de un bacilo láctico, el *Lactobacillus casei*, comprobaron que este bacilo necesitaba un factor contenido en la levadura (*yeast norite eluat factor*), que más tarde se encontró también en el hígado con la característica siguiente: las fracciones del extracto hepático que eran más activas sobre el crecimiento de los pollos eran también las de mayor actividad sobre el crecimiento del *Lactobacillus casei* (312), lo cual demostraba la identidad del factor *Lactobacillus casei* con el factor U, o vitamina B<sub>c</sub>. MITCHELL, SNELL y WILLIAMS (313 y 314) observaron que este factor existía en un concentrado de espinacas, y propusieron por primera vez la denominación de ácido fólico.

Otra serie de investigaciones en monos sometidos a dietas purificadas demostraron la necesidad de un factor desconocido que se denominó

vitamina M (315), y que fué identificado más tarde con el ácido fólico (316 y 317).

Por una serie de operaciones laboriosas, mediante adsorción, elución, partición entre dos disolventes y esterificación, se consiguieron obtener minúsculas cantidades del factor *Lactobacillus casei*, primeramente, del hígado (318), y posteriormente, de la levadura (319 y 320). La vitamina cristalizada era un cuerpo amarillo, con un espectro de absorción en el ultravioleta muy característico. En 1944 se describió el aislamiento de otra forma de esta vitamina, a partir de un cultivo de *Corynebacterium* (321).

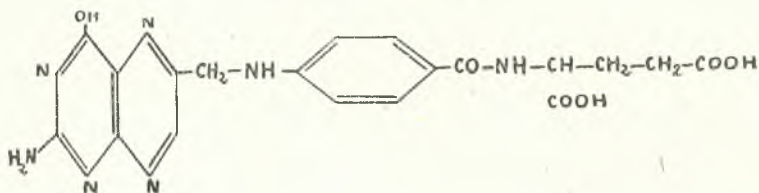
Este último procedimiento permitió desarrollar en escala industrial técnicas de fermentación que hicieron posible obtener mayores cantidades del nuevo factor que con las técnicas anteriores. El cuerpo obtenido mediante esta técnica fué denominado factor *Lactobacillus casei* de fermentación.

*Estructura química y síntesis.*

La estructura química y la síntesis del ácido fólico fué obra de un equipo de dieciséis investigadores: un grupo de Nueva York, constituido por ANGIER, BOOTHE, HUTCHINGS, MOWAT, SEMB, STOKSTADT, SUBBAROW y WALLER, y otro grupo de Nueva Jersey, integrado por COSULICH, FAHARENBACH, HUTQUIST, KUH, NORTHEY, SEEGER, SICKELS y SMITH (322).

Se llegó al conocimiento de la estructura química del factor *Lactobacillus casei*, estudiando a fondo el proceso de su degradación. Calentando el factor *Lactobacillus casei* de fermentación con solución de hidróxido sódico en ausencia de oxígeno, se obtiene una forma racémica del factor *Lactobacillus casei* hepático, apareciendo, además, dos moléculas de aminoácido.

El mismo proceso anterior, pero en presencia de oxígeno, dió lugar a la aparición de un producto fluorescente y una amina aromática. El cuerpo fluorescente fué identificado como una pterina, determinada clase de pigmento, que hasta entonces había sido localizado principalmente en las alas de ciertas especies de mariposas. La amina aromática, sometida a la hidrólisis dió una molécula de ácido p-aminobenzoico y tres de ácido glutámico. El factor *Lactobacillus casei* del hígado se diferencia del mismo factor de fermentación por tener dos moléculas menos de ácido glutámico. La fórmula propuesta para el ácido fólico del hígado es la siguiente:



A su vista, químicamente puede denominarse al ácido fólico hepático ácido pteroil-glutámico, y al ácido fólico de fermentación, ácido pteroil-triglutámico.

La estructura química del ácido fólico de la levadura fué descubierta por PFIFFNER (323). Es un péptido conjugado del ácido fólico con seis moléculas más de ácido glutámico (ácido pteroil-heptaglutámico).

La fórmula anteriormente descrita para el *Lactobacillus casei* hepático fué confirmada por síntesis que puede llevarse a cabo, entre otros, por los dos siguientes métodos:

El primero, estudiado por WALLER (324) consiste en la condensación de 2, 4, 5-triamino-6-hidroxipirimidina, con aldehído 2, 3-dibromopropiónico y ácido p-amino-benzoil-glutámico.

El segundo método ha sido estudiado por HULTQUIST y colaboradores (325), obteniendo primero una sal cuaternaria (mediante reacción del aldehído 2, 3-dibromopropiónico con piridina), a la que se añade una solución acuosa de 2, 4, 5-triamino-6-hidroxi-pirimidina en presencia de yoduro potásico. El producto obtenido se calienta disuelto en etilenglicol, con metilato sódico y ácido p-aminobenzoilglutámico, transformándose así en ácido fólico.

En el reino vegetal, el ácido fólico está muy extendido. Ya se ha mencionado su existencia en la alfalfa; abunda en las espinacas; se encuentra también en el trigo, arroz, avena, soja, etc., y en muchas clases de hojas verdes. Precisamente el adjetivo fólico deriva del latín *folia* hoja. Contrasta aparentemente esta extensa distribución en la naturaleza del ácido fólico con las escasas fuentes naturales de factor *Lactobacillus casei* en las investigaciones preliminares ya mencionadas. La razón estriba en que el ácido fólico se encuentra en forma conjugada en muchos alimentos, y en este estado es inactivo en las pruebas microbiológicas, hasta que por acción enzimática se libere el ácido pteroilglutámico (326).

En el reino animal aparece igualmente el ácido fólico; los órganos más ricos del cuerpo son el hígado, bazo y riñones. Las bacterias intestinales

Fuentes de origen vegetal.

Fuentes de origen animal.

son capaces de sintetizarle, como han demostrado BURKHOLDER y MC VEIGH (327), al igual que producen otras vitaminas, lo cual explica que si se administran prolongadamente sulfamidas del tipo sulfanilamido-ftaliltiazol, al esterilizar el contenido intestinal, falta el interesante aporte vitamínico procedente de las bacterias intestinales, y el animal empieza a mostrar trastornos en su desarrollo y en su hematopoyesis principalmente (328 y 329). Por estas razones, es lógico, a mi entender, que aquellas partes del aparato digestivo más abundantes normalmente en bacterias sean también las más ricas en ácido fólico, comprobación que puede efectuarse examinando las tablas de Williams (330 y 331), de las que se desprende que, de todo el aparato digestivo, la parte más abundante en ácido fólico es el colon.

Para activar el ácido fólico existente en los alimentos deben sufrir éstos una previa acción enzimática. MIMS y colaboradores (332) han estudiado la acción de la taka-diastasa, confirmando que no produce una liberación completa. Según IVES y colaboradores (333), el ácido fólico es, de todos los factores integrantes del complejo B, el afectado en mayor grado por la cocción de los alimentos.

*Hidrólisis fermentativa.*

El fermento capaz de desdoblar los conjugados del ácido fólico ha sido denominado *conjugasa* (334), fermento que está muy repartido en los tejidos animales, y especialmente en el páncreas de pollo. BIRD y colaboradores (335) estudian las condiciones óptimas de acción que se encuentran en general a  $pH = 7$  y temperatura de 32 grados, excepto para el fermento del páncreas de pollo, cuyo  $pH$  óptimo es ligeramente superior ( $pH = 7-7,5$ ); los mismos autores encuentran en la levadura la existencia de un inhibidor de la conjugasa. VIRGINIA MINS, en el artículo citado (334) describe una técnica para preparar extractos de páncreas muy ricos en conjugasa.

Pero el ácido fólico empleado actualmente en terapéutica es obtenido ya por síntesis, presentándose en forma cristalina, color amarillo canario, muy poco soluble en agua (aproximadamente, 10 mgrs./l.). En cambio, su sal sódica es mucho más soluble, y sus soluciones tienen un espectro característico en el ultravioleta, con máximos de absorción en 256,283 y 365  $m\mu$ . (322, 335 y 336). El espectro de absorción en el infrarrojo también ha sido estudiado en el trabajo de ANGIER y colaboradores (322). Este compuesto es insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes.

Una característica del ácido fólico en estado seco, y más acusadamente

en solución, es su extraordinaria sensibilidad a la luz (337). Se destruye rápidamente cuando se calienta con ácidos minerales diluidos (337 y 338).

Los métodos de análisis y valoración de ácido fólico pueden clasificarse en químicos y microbiológicos.

Los métodos microbiológicos tienen la importancia de haber servido de guión poderoso en las investigaciones preliminares anteriormente descritas, que condujeron al descubrimiento de este compuesto. Se han propuesto muchas técnicas microbiológicas para la valoración del ácido fólico (339, 340, 341, 342, 311 y 343), siendo más empleado el último (343), que a su vez no es sino una modificación del de LUCKEY y colaboradores (341).

*Valoraciones  
microbiológicas.*

Se fundan todos ellos en el crecimiento de gérmenes, y los empleados son generalmente el *Lactobacillus casei* o el *Streptococcus lactis* R, que es idéntico al *S. faecalis* R. Durante el ensayo es necesario tener en cuenta todas las propiedades anteriormente mencionadas: existencia de formas conjugadas, sensibilidad a la luz, en fin, hasta el tipo de algodón empleado para el cierre de los tubos, ya que ciertas clases de algodón contienen cantidades no despreciables de ácido fólico (344).

Es muy importante tener en cuenta que no acusan el mismo valor los métodos empleados con los dos tipos de gérmenes mencionados, ya que, por ejemplo, el ácido fólico de fermentación (ácido pteroiltriglutámico) valorado sobre *S. lactis* tiene una actividad de 7,5 por 100 del ácido fólico sintético, mientras que sobre *Lactobacillus casei* tiene una actividad de 80 por 100, y para el ácido pteroilglutámico se encuentran, respectivamente, 0,3 y 0,2 por 100.

Entre los métodos químicos figura el de HUTCHINGS y colaboradores (345), fundado en la escisión de la molécula por reducción en medio ácido, para obtener pteridina, por un lado, y ácido p-aminobenzoilglutámico por otro. Finalmente, el procedimiento se reduce a determinar al último compuesto por el método de BRATTON y MARSHALL (346), empleado en la determinación de sulfamidas.

*Valoraciones  
químicas.*

La importancia fisiológica del ácido fólico estriba en su condición de imprescindible para un gran número de microorganismos y animales superiores.

*Importancia  
fisiológica.*

Su importancia para el crecimiento normal de bacterias acidolácticas ha sido subrayada con lo descrito precedentemente. El enterococo es capaz de sintetizar parcialmente este factor a partir de rhizopterina (347), o factor S. L. R. Otros gérmenes necesitan el aporte de ácido pteroilglutá-

mico, y entre ellos, además del *L. casei*, figuran los siguientes: *L. delbrückii*, *L. helveticus* y *L. bulgaricus* (248). Aparte de las bacterias lácticas lo reclaman también el *Clostridium tetani* (349 y 350), que lo precisa para la formación de la toxina tetánica. Las bacterias que no requieren su presencia en el medio de cultivo es que son capaces de sintetizarlo (351 y 352).

En el pollo, numerosas investigaciones (353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361 y 362) han demostrado que el ácido fólico es indispensable para mantener su crecimiento, plumaje y hematología normales. Esta especie animal no dispone más que de cantidades muy restringidas, procedentes de la síntesis bacteriana intestinal (363), y de ahí su sensibilidad a la carencia en la dieta del factor *Lactobacillus casei*. Las necesidades del pollo, alimentado con una dieta sintética, son de 25 gammas diarias (364 y 361). El efecto del ácido fólico es óptimo sobre crecimiento y hemoglobina cuando su proporción es de 0,5 a 1 miligramo por kilogramo de dieta (365). También se ha comprobado que en el pollo es más eficaz cuando se administra por vía intravenosa que por vía oral (366).

Se ha demostrado experimentalmente que el pollo sometido a una dieta purificada es capaz de utilizar los conjugados de ácido fólico (367): ácidos pteroil, tri y heptaglutámico. HERTZ y SEBRELL (368 y 369) descubrieron que los pollos con deficiencia de fólico no responden a los estrógenos, y precisamente se ha defendido (370) que el ácido fólico es esencial para mantener normal la reproducción en estos animales.

El ácido fólico es necesario para el perro (371) y zorro (372), sometidos a dietas purificadas. El último animal no es capaz de utilizar los conjugados de fólico. La investigación se ha practicado específicamente sobre el zorro, desde un punto de vista eminentemente comercial, dado el mayor valor de las pieles plateadas, precisamente obtenidas ya mediante dietas especiales.

Determinadas larvas de insectos reclaman también el concurso del fólico para su crecimiento (373 y 374), necesidad planteada también por ratones y cobayas sometidos a dietas purificadas adicionadas de sulfamidas (375, 376, 377, 378, 379 y 380). En ratón y rata ejerce un efecto muy útil, favoreciendo la lactación (381, 382, 383, 384 y 385). En el mono, su importancia deriva del hecho de ser el fólico capaz de curar un síndrome carencial caracterizado por anemia, leucopenia, úlceras de encías, diarrea y edema (386, 387, 388, 389 y 390).

En el hombre, el ácido fólico ha sido empleado con éxito en el tratamiento de varias anemias macrocitarias: anemia perniciosa, anemia del sprue, del embarazo, de la pelagra y otros estados carenciales. La prensa mundial se encargó de divulgar su descubrimiento en términos tales que parecía realmente un cuento de las mil y una noches. Refiere J. BEGUIN (391) a este respecto una anécdota que revela hasta qué punto la gente del pueblo había llegado a creer que el ácido fólico era una panacea: en el hospital de París, todas las mañanas, a la hora de la consulta, una buena anciana quedaba llorando después de porfiar en vano para que le dieran las mismas pastillitas amarillas que a su vecina de cama.

*Aplicaciones clínicas.*

En la anemia perniciosa el ácido fólico produce una reticulocitosis precoz y una mejoría subjetiva. Varios editoriales de revistas importantes de medicina se han dedicado al ácido fólico y al tratamiento de la anemia perniciosa (392, 393, 394, 395, 396, 397 y 398).

MOORE y colaboradores (399) describen la remisión clínica y hematológica de dos enfermos perniciosos. DOAN y colaboradores (400) concretan un caso. SPIES (401) refiere el resultado del tratamiento de diez casos en recaída. VILTER (402), otros 14 casos, y SPIES (403), una serie más numerosa de 45 casos graves.

La dosificación, muy variable al principio, cuando todavía no se tenía experiencia, ha sido fijada por DOAN (400), estableciendo la dosis mínima de uno hasta 25 miligramos diarios por vía oral, y de 5 a 10 miligramos por vía parenteral.

*Dosificación.*

Los enfermos tratados con ácido fólico presentan una crisis reticulocitaria cuya aparición depende de la dosis. En el trabajo de SPIES (402), administrando 50 miligramos por vía oral, dos o tres veces al día, aparece la crisis entre los cinco y siete días de tratamiento. Después de ésta, comienzan a aumentar los glóbulos rojos y la cifra de hemoglobina, observando el enfermo una sensación de bienestar, con aumento de apetito, de peso, etc. Los resultados de SPIES han sido ampliamente repetidos y confirmados. Se ha comprobado el buen efecto del ácido fólico en los enfermos de anemia perniciosa con sensibilidad a los extractos hepáticos (400, 404, 405, 406, 407 y 408).

También ha resultado eficaz en el tratamiento de enfermos de anemia perniciosa resistentes a la hepatoterapia parenteral (403, 409 y 410). DAVIDSON y GIRWOOD (411) presentan tres casos de anemia refractaria favorablemente tratados con ácido fólico. Se plantean estos autores el problema de si el ácido fólico será idéntico al factor de Wills, pero respon-

Hígado proteolizado.

den negativamente, porque presentan en el mismo trabajo otro caso muy interesante de anemia refractaria que respondió favorablemente al fólico en una primera etapa de tratamiento para acabar haciéndose refractaria también a este cuerpo; el enfermo acabó curándose con hígado proteolizado, lo que hace pensar que en este preparado debe de existir una sustancia antiperniciosa distinta de la que existe en los extractos corrientes y diferente también del ácido fólico.

Juicio crítico.

Igualmente, se ha reconocido que el ácido fólico no es un sustituto completo de los extractos hepáticos (412 y 413), dada su escasa o nula eficacia sobre el síndrome neurológico de la anemia perniciosa, ya que algunos enfermos, en el curso del tratamiento, han presentado los síntomas de la mielitis funicular (398, 414 y 415), y otras veces, al final del mismo, cuando ya se había restablecido el cuadro hemático (416). Otros investigadores (417 y 418) refieren que el ácido fólico a dosis entre 10-50 miligramos diarios no previene la aparición del síndrome de Lichtheim, y hasta parece que aumenta la incidencia de glositis (398). En los cinco casos tratados con fólico por WILKINSON, ISRAELS y FLETCHER (419) persistió invariable también la aquilia. En el citado trabajo de SPIES (403) un cierto número de enfermos que no mejoraban al ser tratados con extractos hepáticos ni con ácido fólico aisladamente han mejorado, en cambio, al asociar ambos remedios en un tratamiento combinado, que, en definitiva, es el que hoy se preconiza para el tratamiento de la anemia perniciosa (407 y 420).

Este mismo punto de vista lo confirma JACOBSON (421), manteniendo que el ácido fólico no puede reemplazar absolutamente a los extractos hepáticos en el tratamiento de la anemia perniciosa. Desde un punto de vista hematológico, se mantiene idéntica conclusión al observar HALL y WATKINS (422) que en el tratamiento con fólico tardan varios meses en alcanzarse los valores normales de la sangre, siendo lo corriente que se estabilicen los enfermos en cuatro millones de hematíes, precisando el concurso de un extracto hepático para lograr la cifra normal.

DAVIDSON y GIRDWOOD (423) ponen de relieve la manifiesta ventaja de los extractos hepáticos sobre el fólico en el tratamiento de la anemia perniciosa, ya que evitan las complicaciones neurológicas comprobadas con el primero.

Bien por dietas defectuosas o deficitarias o bien por trastornos intestinales, se producen anemias macrocitarias semejantes a la perniciosa, que se denominan "anemias macrocitarias alimenticias": *sprue*, embarazo, in-



fancia, que, en general, son más sensibles al tratamiento con ácido fólico que al de los extractos hepáticos.

En el *sprue* el ácido fólico tiene un efecto curativo, con desaparición de las diarreas y mejoramiento del estado general (424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433 y 434).

*Sprue.*

Se considera oportuno consignar las investigaciones experimentales efectuadas por RINEHART y GREENBERG (435) en monos alimentados con una dieta deficiente en ácido fólico, llamando los autores la atención sobre las lesiones características aparecidas en el colon de estos animales, muy semejantes a las que se encuentran en la colitis ulcerativa humana, y, a este respecto, sugieren la posibilidad de que esta colitis en el hombre sea provocada por un déficit de ácido fólico.

*Colitis ulcerativa.*

En el tratamiento de la anemia macrocitaria de la infancia ZUELLER (436 y 437) describe éxitos con el ácido fólico. Otros autores (438 y 439) lo confirman igualmente.

*Anemias.*

La revisión más reciente sobre el valor del ácido fólico en el tratamiento de la anemia megaloblástica de la infancia ha sido publicada por HUTCHINSON y MAC ARTHUR en mayo del corriente año (440).

En la anemia del embarazo los éxitos del ácido fólico han sido descritos en varios trabajos (411, 398 y 441). El valor preventivo y curativo del ácido fólico en la enfermedad que nos ocupa ha sido publicado en julio de 1949 por SPIES (442). En el mismo llama la atención sobre el carácter carencial de esta anemia, atribuyéndole también la causa de la anemia heredada por el recién nacido.

En resumen, el ácido fólico, según FERGUSON y CALDER (443), en las anemias macrocitarias alimenticias produce buenos efectos siempre que la anemia no sea hipocrómica, ni la medula ósea normoblástica.

Después de lo anteriormente expuesto, procede consignar la mecánica de actuación del ácido fólico en las anemias macrocitarias, y, a este fin, el primer pensamiento fué el de la identificación del ácido fólico con el factor extrínseco de Castle, por su propiedad de encontrarse en los alimentos y requerir una previa acción fermentativa para su utilización. Pero esta idea no estaba en consonancia con los hechos, ya que si ciertamente algunos autores han referido que los anémicos perniciosos son incapaces de utilizar los conjugados de fólico de la dieta (444, 445, 446, 363 y 447), sobre este punto no existe acuerdo entre los distintos investigadores, atribuyéndose los resultados negativos al empleo de dosis insuficientes y también a causas específicas del aparato digestivo (448), ya

*Mecanismo de acción.*

que otros autores, con los conjugados de fólico, han encontrado, en cambio, resultados excelentes (449, 434 y 450). En este último trabajo se describe que cuando los enfermos tratados con fólico conjugado reciben un extracto hepático purificado se observa un aumento extraordinario de la eliminación de ácido fólico libre por orina, síntoma de que los extractos hepáticos contienen un factor que permite al organismo liberar el fólico de los complejos naturales que lo contienen. A este respecto, BUYZE y ENGEL (451) han demostrado que el jugo gástrico normal contiene un factor que puede transformar, aunque no liberar, la forma conjugada del fólico de la levadura, y ese factor falta en los anémicos perniciosos.

Sin embargo, la actividad de los extractos hepáticos no es superponible a la del ácido fólico, ya que este último cuerpo actúa análogamente por vía oral y parenteral, mientras los extractos hepáticos son mucho más activos por vía parenteral que por vía digestiva. Finalmente, el contenido de los extractos hepáticos en ácido fólico es muy pequeño, según MEYER (407), de 0,4 gammas de ácido fólico por cada unidad antianémica, lo que quiere decir que la actividad de los extractos hepáticos tiene que ser debida a la existencia de algunas otras sustancias que, siendo distintas al ácido fólico, tienen la propiedad de reforzar su efecto, permitiendo, además, al organismo utilizar el fólico conjugado.

Los trabajos de DAVIS (452) demuestran que tanto el ácido fólico como los extractos hepáticos aumentan la producción de colinesterasa en el organismo, y el propio autor presume que tal vez esta propiedad se encuentre relacionada con el mecanismo de acción de ambas sustancias.

También se ha sugerido otro probable mecanismo de acción del ácido fólico en relación con la síntesis de la timina en el organismo. STOKSTADT ha demostrado que este cuerpo puede reemplazar al factor *L. casei* en lo que se refiere a mantener el crecimiento normal del *S. fecalis*, y es uno de los productos indispensables para el desenvolvimiento de las bacterias lácticas (453). STOCKES (454) encontró que la timina puede mantener normal el crecimiento del *S. lactis* aun en ausencia del ácido fólico, que en tal medio de cultivo no pudo ser hallado, deduciéndose que este cuerpo no es indispensable para el desarrollo de las bacterias, y sugiere que su misión sea la de un cofermento para la síntesis de la timina, cuerpo verdaderamente necesario para la formación de los ácidos nucleínicos. Basándose en estos hechos, la escuela de SPIES (455 y 456) intentó el tratamiento de la anemia perniciosa con timina, observando que podía sustituir al ácido fólico, pero comprobando que para lograr el mismo efecto

#### *Timina.*

de 20 miligramos de fólico se requerían nada menos que 15 gramos de timina, aunque, excepcionalmente, en algún enfermo fueron suficientes 4,5 gramos. En el tratamiento de la anemia perniciosa con timina evoluciona el cuadro hematológico de forma idéntica que con el ácido fólico, apareciendo la crisis reticulocitaria hacia el cuarto o quinto día del tratamiento, sin esperanza de llegar a la normalidad del cuadro hematológico.

Es también probable que el ácido fólico contribuya, además, a la síntesis orgánica de otros cuerpos de importancia extraordinaria, como son la metionina y la lisina.

En el metabolismo de las proteínas se pone de relieve la importancia del ácido fólico por trabajos realizados este mismo año por GOVAN y GORDON (457), TOTTER y colaboradores (458) y MILLER y colaboradores (459).

A lo largo de esta exposición se ha puesto de relieve la contribución prestada al descubrimiento del ácido fólico por los estudios realizados sobre el crecimiento de microorganismos y sus necesidades nutritivas para su normal conservación; de forma muy similar, surge paralelamente, en junio de 1947, la publicación de un trabajo que iba a resultar de importancia decisiva. Su autora, la bacterióloga americana MARY S. SHORB (460), demostraba que, independientemente de diversos factores conocidos, el crecimiento óptimo de una cepa especial de bacilos lácticos, a saber: *Lactobacillus lactis* Dorner (número 8.000 de la American Type Culture Collection), necesitaba una sustancia contenida en los extractos hepáticos purificados, que fué denominada "factor L. L. D."

Con el empleo del *test* de MARY S. SHORB, un equipo de cinco investigadores de la casa Merck, en Rahway (461), consiguió aislar una sustancia cristalizada, que fué denominada vitamina B<sub>12</sub>. Simultáneamente, E. LESTER SMITH y PARKER (462) comunicaron el aislamiento de un compuesto similar.

Poco después, el equipo de investigación de Organon (WIJMEGA, WILLS y WRIGHT) (463) comunica un resultado análogo.

En el mismo número de la revista *Science* donde se publicó el descubrimiento de RICKES y colaboradores (461), se incluía otro trabajo de la misma autora, MARY S. SHORB (464), confirmando la actividad del producto cristalizado en su *test* con el bacilo láctico B; y en otro trabajo del mismo número, WEST refería el resultado del tratamiento de tres pacientes de anemia perniciosa con vitamina B<sub>12</sub>, cuyo resultado resume: *Vitamin B<sub>12</sub> has produced a positive hematological response in 3 patients fol-*

Vitamina B<sub>12</sub>.

Historia.

*lowing single muscular injections of 3,6 and 150 µg respectively (465).*

*Propiedades físico-químicas.*

Las propiedades físicoquímicas de la vitamina B<sub>12</sub> han sido descritas por RICKES y LESTER SMITH (466 y 467). Se trata de un cuerpo cristalino de color rojo que contiene en su molécula C, H, O, N, P y Co, con un peso molecular de 1.500. La presencia de cobalto ha sido demostrada por el espectro de emisión, y a este metal debe probablemente la vitamina su típico color rojo. Su contenido en cobalto es de 4 por 100, y suponiendo que no hay más que un átomo de metal en la vitamina resulta, igualmente, un peso molecular de 1.500. La presencia de cobalto se ha demostrado también por la prueba clásica con bórax y la reacción característica con sal nitrosa R. y con nitrosoalfanftol. No ha podido demostrarse la presencia de azufre. Funde a más de 300 grados y se oscurece entre los 210-220 grados. Es soluble en agua al 1,2 por 100 a 25 grados, dando una solución neutra, inodora e insípida, estable a la luz, inestable a pH ácido o alcalino. Su espectro de absorción tiene un máximo a 5480Å, con un coeficiente de extinción de 66; los cristales son estables al aire y luz y ligeramente higroscópicos.

Según la valoración biológica, una gamma de vitamina B<sub>12</sub> equivale, aproximadamente, a 11.000 unidades L. L. D.

*Indicaciones clínicas.*

La actividad de la vitamina B<sub>12</sub> ha sido confirmada por SPIES y colaboradores (468) en anemia perniciosa, en un caso de anemia macrocitaria alimenticia y en otro de *sprue* tropical. La misma escuela de los autores mencionados (469) describe el mejoramiento de los síntomas de la mielosis funicular, y en otro (470), observan la desaparición de la glositis y estomatitis mediante su concurso.

Según HALL y CAMPBELL (471), con 25 gammas de B<sub>12</sub>, inyectándolas una vez a la semana, se obtuvieron reacciones hematológicas excelentes en seis casos, cuatro de ellos con mielosis funicular. Un paciente no obtuvo ninguna mejoría después de una dosis total de 100 gammas y otro sólo consiguió una mejoría grande después de administrarle 75 gammas.

DAY y HALL (472) han aplicado en la anemia del embarazo la vitamina B<sub>12</sub> sin resultado positivo, respondiendo, en cambio, favorablemente el ácido fólico. Un resultado análogo lo refiere UNGLEY (473).

Los efectos de la vitamina B<sub>12</sub> por vía oral han sido estudiados por BERK, CASTLE y colaboradores (474) en cuatro pacientes con y sin jugo gástrico, demostrando los resultados que la adición del jugo gástrico re-

fuerza considerablemente su acción, y sugieren que el factor extrínseco es probablemente la vitamina B<sub>12</sub>, que sería "una sustancia indispensable contenida en los alimentos", es decir, con carácter vitamínico y que no puede ser absorbida por el organismo sino cuando éste dispone del fermento necesario. Apoya fuertemente esta hipótesis el hecho de que uno de los pacientes de anemia perniciosa tenía en las heces grandes cantidades de vitamina B<sub>12</sub>, demostrable por el *test* de SHORB. Idéntica demostración ha sido practicada por BETHELL, MEYERS y NELIGH (475).

En la actualidad carecemos de antecedentes y datos suficientes como para permitirnos una explicación del mecanismo mediante el cual intervienen en la regulación de la hematopoyesis el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub>. Según HEINLE y colaboradores (476), la vitamina B<sub>12</sub> en animales puede ser activa aunque falte el ácido fólico.

NORRIS y NAJNARICH (477) han aislado recientemente una sustancia de la orina de sujetos normales, que posee gran actividad sobre la maduración de las células de la médula ósea, a la que se ha denominado vitamina B<sub>14</sub>. Su actividad no ha sido todavía probada en la clínica, y sí únicamente sobre ratas anemizadas por el sulfatiazol, suponiendo ambos autores que esta vitamina pudiera ser el factor hemopoyético que se encontrase en la orina, por ser ésta la vía normal de eliminación (478).

*Vitamina B<sub>14</sub>*

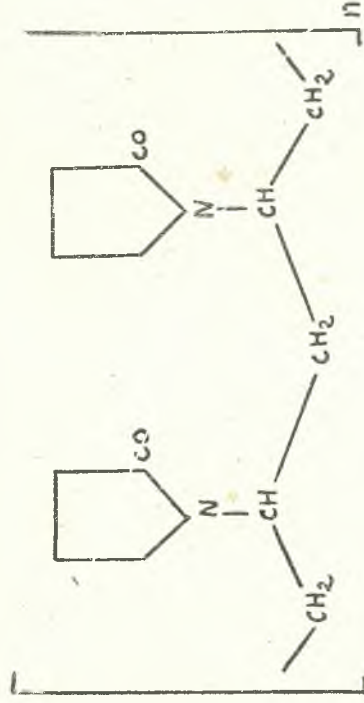
## CAPÍTULO V

### MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN HEMATOLOGICA

#### TERAPÉUTICA SUSTITUTIVA.

Las necesidades de la guerra han estimulado siempre la investigación de substitutivos de la sangre. En la gran contienda de 1914-1918 introdujo BAYLISS la solución de goma arábica al 6 por 100 para substituir la sangre perdida por los heridos de guerra. Posteriormente, se han propuesto otros substitutivos, ajenos a la composición normal de la sangre, como el Peristón, que químicamente es polivinilpirrolidona, llamado también Kolidón. Fué propuesto en 1943 por WEESE. Tiene un peso molecular, en estado coloidal, entre 6.000 y 8.000, y sus soluciones son muy viscosas, con una presión osmótica muy elevada, por lo cual son muy aptas como substitutivos de la sangre en el tratamiento del colapso circulatorio (479), de la nefrosis lipoidea y de ciertos edemas (480). En relación con la sangre tiene la desventaja de que el Peristón no posee los componentes nutritivos de aquélla; además, es retenido poco tiempo en el organismo, eliminándose principalmente por la orina. El Peristón tiene la capacidad de servir de vehículo a ciertas sustancias: bilirrubina, vitamina C, lactoflavina, etc. (481). También tiene ventajas económicas, por ser de bajo coste, y su empleo es muy cómodo, pues no requiere la determinación previa del grupo sanguíneo del paciente. Fué utilizado por los alemanes en la última guerra, y, como es estable a cualquier temperatura, pudo usarse hasta en los climas tropicales, salvando la vida de muchos soldados.

*Peristón (Kolidón).*



### Penicison

Los coloides sintéticos no son los sustitutos ideales por los inconvenientes señalados. El mejor sustituto de la sangre es la misma sangre. Esta es un medio complejo formado por sales, proteínas y células, y sería el sustitutivo ideal si pudiera conservarse sin alteración hasta el momento de su empleo. Últimamente se han utilizado mucho las transfusiones con sangre conservada, que son perfectamente toleradas, con el mismo número de accidentes que las transfusiones con sangre nativa. La sangre conservada tiene dos inconvenientes: el primero es su poca estabilidad, pues con el tiempo va sufriendo alteraciones, se van destruyendo sus células y varía la concentración salina (aumento de potasio), proceso de envejecimiento que puede ocasionar efectos tóxicos en la transfusión. El segundo es que necesita mantenerse a bajas temperaturas, lo cual requiere disponer de instalaciones frigoríficas adecuadas, aparte de otros de orden económico, por su elevado coste, e inconvenientes de tipo práctico, por el tiempo que se pierde en la determinación del grupo sanguíneo.

También se han utilizado el suero y el plasma humano conservados, que, por carecer de células, es natural que se conserven mejor que la sangre nativa. Como es lógico, en este caso no puede emplearse suero de donadores universales, puesto que se inyectan grandes cantidades, y siempre llevan aglutininas. Es necesario liberar previamente los sueros de sus aglutininas, y ello puede hacerse por un tratamiento previo con hemafes del grupo conveniente para fijarlas; posteriormente, hay que separar el suero, y, como es natural, todas estas manipulaciones hay que hacerlas en

*Sangre.*

*Suero y plasma  
humanos.*

las máximas condiciones de asepsia. Finalmente, los sueros se pasan por un filtro no permeable a las bacterias.

El empleo de suero humano tiene la ventaja de que puede desecarse sin que se desnaturalicen las proteínas, disolviéndolo en el momento de su empleo en la cantidad que se quiera de líquido, y, así, puede disponerse en un momento determinado de los tres tipos de suero: hipo, iso e hipertónico. Este último es muy interesante en el tratamiento de heridos de cráneo, con edema o hipertensión craneal.

La cantidad que debe transfundirse es de 500 a 1.000 centímetros cúbicos, según SCHWIEGK (482). Este autor, en colaboración con LANG (483), estudió experimentalmente este problema, produciendo en perros un colapso hemorrágico mortal y reversible espontáneamente, lo cual sucede cuando se alcanza una presión de 30-40 mm./Hg. En estas investigaciones observaron que los animales podían sobrevivir con una transfusión cuando se volvía a inyectar la quinta parte del volumen perdido, pero era totalmente ineficaz empleando solamente la décima parte. Haciendo una transfusión con las cantidades adecuadas, la presión arterial se eleva y se mantiene alta durante tres horas. Aplicando estos resultados al hombre, como éste tiene por término medio cinco litros de sangre circulante, resulta que las pérdidas comprendidas entre 1.666 y 2.500 centímetros cúbicos, producirán un colapso mortal, y la cantidad de líquido que debe transfundirse está comprendida entre 333 y 500 centímetros cúbicos.

#### *Plasma desecado.*

Durante la última guerra se empleó abundantemente el plasma conservado y el desecado, y, según CHURCHILL (484), quedó confirmado que el plasma no es un sustitutivo fisiológico de la sangre completa en los heridos graves. La transfusión de plasma en algunos casos producía una recuperación aparente del enfermo, con el inconveniente de que el cirujano intentaba muchas veces una intervención quirúrgica para la que el herido no estaba suficientemente preparado. En otros casos la transfusión de plasma produjo accidentes, alguna vez mortales. El más frecuente de éstos es la ictericia tardía, con un cuadro clínico que recuerda en muchos aspectos al de la hepatitis infecciosa. Estas complicaciones han sido descritas por STEINER (485) en heridos procedentes de la campaña del norte de Africa.

En los Estados Unidos se hizo una gran campaña de publicidad para obtener grandes reservas de plasma seco para las necesidades bélicas; la población respondió favorablemente, y los depósitos organizados suministraron un abastecimiento suficiente, pero se hacía necesario descubrir una



nueva fuente para hacer frente a mayores necesidades. Por esta razón, se propuso el empleo de suero animal, que tiene como inconveniente la presencia de aglutininas y hemolisinas, y, además, produce sensibilización anafiláctica en el hombre. Según SCHWIEGK, puede destruirse el carácter antigénico por calentamiento, pero consigna que hay un desdoblamiento grande de las proteínas, que, disminuyendo la presión osmótica, le hacen perder valor práctico. Este problema ha sido casi simultáneamente resuelto en Inglaterra y en España por EDWARDS (486) y MASSÓNS (487). Comparando el contenido en proteínas de la sangre del hombre y de varios animales, se ve que la sangre de los bóvidos es la que más se aproxima a la humana, aunque tenga un porcentaje más elevado de fibrinógeno, lo cual no es un inconveniente, ya que este cuerpo queda eliminado en la preparación del suero. Los dos autores mencionados han conseguido neutralizar las propiedades anafilácticas del suero bovino por un tratamiento con formol y una incubación durante varios días a 40-45 grados, con lo cual se suprimen también las toxinas bacterianas del suero tratado. Este plasma desnaturalizado se conserva indefinidamente a la temperatura ambiente, sin producir ni aglutinación ni hemólisis en los glóbulos rojos humanos. Los ensayos clínicos han resultado satisfactorios; según MASSÓNS, sólo 30 pacientes entre 1.000 inyecciones presentaron una reacción térmica ligera.

El plasma bovino desanafilactizado ha sido objeto de varias investigaciones posteriormente. Las más interesantes han sido las efectuadas en Checoslovaquia por MELKA y colaboradores (488), por BOESEN, LARSEN y NIELSEN, en Dinamarca (489); por BARSOU, en Egipto (490), etc. Los trabajos de los autores egipcios y checoslovacos indican que el plasma bovino puede sustituir satisfactoriamente al plasma humano, pero según los resultados de BOESEN y colaboradores, indican que es necesario tomar ciertas precauciones, pues, a consecuencia de las manipulaciones precisas para su obtención, disminuye la presión osmótica aproximadamente a la mitad, y esto es muy importante, porque el valor de un sustitutivo de la sangre depende precisamente de su presión osmótica. Por otra parte, aunque el plasma bovino desnaturalizado no produce sensibilización anafiláctica en el cobaya, tiene ligera toxicidad y propiedades antigénicas cuando se administra a conejos, según los autores daneses.

La destrucción de las propiedades antigénicas del plasma bovino es explicada de distinta manera por MASSÓNS y EDWARDS, pues el primero cree que el agente activo es el formol y que el calor y la adición de amo-

*Plasma bovino  
desanafilactizado.*

niaco son innecesarios, mientras que el segundo atribuye la máxima importancia al calor y cree que el formol no actúa más que impidiendo la coagulación. HORSFALL y JACOBS (491 y 492) han comprobado que el suero de varios mamíferos y aves tratados con cantidades mayores de formol que las indicadas en el método de MASSÓNS conserva la propiedad de producir anticuerpos, lo cual parece indicar que la hipótesis de EDWARDS es la más correcta.

En los Estados Unidos, como consecuencia de la campaña de publicidad antes mencionada, se recogieron cantidades considerables de sangre por la Cruz Roja Americana, y, partiendo de estas reservas, COHN y colaboradores (493) se plantearon un programa de fraccionamiento del plasma en sus distintos componentes proteicos, con el fin de encontrar un sustitutivo estable de la sangre para su empleo en los frentes de combate, donde el ahorro de espacio y tiempo es de capital importancia.

En el cuadro adjunto se presentan esquemáticamente los diversos derivados de la sangre y sus aplicaciones clínicas.

## SANGRE Y DERIVADOS

Derivado	Fracción	Proteína	Empleo clínico
Sangre completa...	—	—	Hemorragia.
↓			
1. Suspensión de hemáties.....	}	—	Anemia.
+ 2. Plasma.....			
↓			
1. Película de fibrina..	}	Fibrinógeno.	Sucedáneo dural.
2. Espuma de fibrina y trombina.....			
	III-2	Globulina $\beta$ .	Hemostasia.
3. Anticuerpos globulina.....	II	Globulina $\gamma$ .	Profilaxis del sarampión.
4. Isohemaglutininas..	III-1	Globulinas $\beta + \gamma$ .	Determinación de grupos sanguíneos.
5. Albúmina.....	V	Albúminas.	Shock, hipoproteinemia edema.
6. Otras fracciones ...	IV	Globulinas $\alpha + \beta$ .	Por determinar.

Paso ahora a detallar la utilización terapéutica de cada una de las fracciones de la sangre consignadas en el cuadro anterior, tomado de JANEWAY (494). En primer lugar, se han utilizado en la práctica las transfusiones con hematíes procedentes de dadores del grupo O, en citrato sódico al 3 por 100 y con un contenido en hemoglobina de 18 gramos por 100. Según WATSON (495), este medio es un sustitutivo excelente de la sangre completa en aquellos casos en los que sea necesario aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre del enfermo. El autor citado da una fórmula muy sencilla para calcular el volumen a transfundir en un caso dado, conociendo la cantidad de hemoglobina del enfermo y el volumen de la sangre circulante. Las reacciones que se presentan en estas transfusiones son iguales a las que tienen lugar con sangre completa. Las restantes fracciones de la sangre se obtienen por un tratamiento con etanol a distintas concentraciones y en condiciones adecuadas de temperatura y pH variables para cada una de las partes, como describe detalladamente COHN (496).

*Suspensión de hematíes.*

La obtención de albúmina fué uno de los objetos primordiales que impulsaron el estudio del fraccionamiento plasmático por el alcohol. La molécula de albúmina difiere de la de globulina en tamaño, que es más pequeño (peso molecular, 70.000), mayor carga eléctrica y una configuración molecular más simétrica, razones por las cuales sus soluciones tienen una presión osmótica más elevada y una viscosidad relativamente baja. La estabilidad de la albúmina permite su fácil transporte y almacenamiento, y por su gran solubilidad es posible preparar soluciones concentradas en agua, suero glucosado, salino o cualquier otro medio acuoso. Generalmente, se ha utilizado hasta ahora la solución al 25 por 100 de albúmina en suero salino (cloruro sódico al 1,7 por 100).

*Albúmina.*

Según JANEWAY y colaboradores (497), la albúmina del plasma tiene dos funciones fisiológicas esenciales: por una parte, el sostenimiento de la presión osmótica, y, por otra, una función de vehículo de sustancias nutritivas. La primera propiedad ha sido estudiada por SACTCHARD y colaboradores (498), llegando a la conclusión de que un gramo de albúmina necesita 17,4 centímetros cúbicos para poder igualar la presión oncótica de la sangre, y, además, hicieron una experiencia en un hombre al cual se le había producido una sangría considerable y después se le inyectaron 25 gramos de albúmina en solución al 25 por 100, produciéndole un aumento del líquido circulante de 500 centímetros cúbicos, aproximadamente, el aumento teórico.

Los efectos de la inyección de una solución concentrada de albúmina son: aumento de la presión osmótica del plasma, paso de agua desde los tejidos a la sangre, aumento del volumen del plasma, disminución del valor globular y hematocrítico y paulatino retorno a la normalidad de las concentraciones de la albúmina del suero y de la presión osmótica. Si antes de la inyección estaba disminuido el volumen sanguíneo, como sucede en el *shock*, la disminución de los valores hemoglobínicos y hematocríticos y el aumento del volumen circulante se mantienen, pero si el volumen sanguíneo era normal antes de la inyección, las anteriores alteraciones no se mantienen, sino que van disminuyendo durante unas horas, a medida que el exceso de proteínas va abandonando el torrente circulatorio.

La inyección de soluciones de albúmina se ha empleado en el tratamiento del *shock*, siendo STEAD y HEBERT (499) los autores que hicieron los primeros ensayos, con buenos resultados, confirmados posteriormente por varios autores (500, 501 y 502). Los mejores efectos se obtienen en el *shock* traumático, donde son superiores a la transfusión de sangre total; pero en los casos de *shock* con hemorragia los efectos son menos satisfactorios, y si al *shock* se une un estado infeccioso, los efectos pueden llegar incluso a ser perjudiciales, por el estado de deshidratación, como han demostrado experimentalmente FINE y colaboradores (503) y MAHONEY y colaboradores (504).

También se ha empleado la inyección de albúmina para el tratamiento de estados de hipoproteinemia, con el inconveniente de producir una retención de sodio en el organismo, debido al citrato utilizado como anti-coagulante, como demostraron ALDRICH y colaboradores (505). Este inconveniente se ha evitado con la preparación de soluciones de albúmina en un *puffer* 0,04 molar de acetyl triptofanato sódico. Los estados hipoproteicos en que está indicada la inyección de albúmina son principalmente las nefrosis y las enfermedades hepáticas. En ellos se obtienen efectos favorables, como refieren diferentes autores (506, 507, 508, 509, 510 y 511).

La inyección de albúmina en los primeros tiempos de su empleo producía frecuentemente reacciones febriles, que posteriormente ya no se observan por el perfeccionamiento en las técnicas de preparación. La inyección repetida no ha producido en ningún caso fenómenos de tipo anafiláctico.

#### *Gamma-globulina*

La fracción proteica gammaglobulina tiene la propiedad de ser la por-

tadora de la capacidad inmunitaria, pues en ella se acumulan los anticuerpos en concentración de 15 a 30 veces superior a la del plasma de que procede. La estabilidad de la gammaglobulina ha sido estudiada por ENDERS (512), que ha demostrado que el contenido en anticuerpos no disminuye con la conservación durante varios meses ni por la exposición prolongada a la temperatura ambiente. Esta fracción se forma por los linfocitos, lo cual explica su relación con los anticuerpos (513). En la práctica se emplean generalmente concentraciones de gamma-globulina al 20 por 100 estabilizadas con varios azúcares o con glicocola. Por su propiedad mencionada, esta fracción se ha utilizado principalmente en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas, especialmente las producidas por virus, que no tienen hasta hoy una terapéutica específica.

La gamma-globulina es muy eficaz en el tratamiento del sarampión, como demostraron los primeros ensayos de STOKES, MARIS y GELLIS (514) y confirmaron posteriormente otros autores (515, 494, 516 y 517). Con resultados menos satisfactorios, se ha utilizado en el tratamiento de la hepatitis epidémica (518, 519, 520 y 521), en la parotiditis (522) y en la parálisis infantil, donde tiene valor profiláctico (523 y 524).

La gamma-globulina se ha utilizado también en el tratamiento de otras enfermedades, principalmente procesos respiratorios (525), con ciertos resultados profilácticos, de tal manera que, inyectando seis centímetros cúbicos al comienzo del otoño y repitiendo una inyección de cuatro centímetros cúbicos al mes, en el 40 por 100 de los casos se evitan los catarros. En el tratamiento de la rubéola ha sido utilizada por STOKES (526), con muy buenos resultados.

Las soluciones de gamma-globulina contienen impurezas de tipo histamínico, por lo cual no deben administrarse por vía intravenosa, sino exclusivamente por vía intramuscular.

Productos de escasa utilización son el fibrinógeno y la trombina; esta última ha sido aplicada por vía oral por ROGERS (527) en el tratamiento de las hemorragias gástricas debidas a úlcera o a gastritis aguda, y, por HAWN y colaboradores (528), en el tratamiento local de las quemaduras, asociada con soluciones de fibrinógeno, que al coagularse sobre la superficie determina el cese de la exudación y evita la infección. La misma asociación ha sido empleada ingeniosamente por DEES (529) en el tratamiento de la litiasis renal, en inyección en la misma pelvis, para que al formarse el coágulo queden englobados todos los cálculos, y de esta forma sean extraídos conjuntamente con aquél.

*Fibrinógeno y  
trombina.*

*Película de fibrina.*

*Espónja de fibrina.*

A partir de la trombina y del fibrinógeno se obtienen dos productos derivados de gran importancia: la esponja de fibrina y la película de fibrina. La película de fibrina ha sido empleada por primera vez por FERRY y MORRISON (530) como sustitutivo de la duramadre en neurocirugía, y posteriormente ha sido utilizada en la reparación de la membrana del tímpano por SCHENCK (531). La película de fibrina, implantada subcutánea o intramuscularmente, se absorbe en un plazo de tiempo variable según sus características, como han demostrado varios autores (532 y 533). Por esta propiedad ha sido aplicada para la sutura de nervios (534) y para la anastomosis vascular sin necesidad de sutura (535).

La esponja de fibrina fué utilizada por primera vez por BAILEY e INGRAHAM (536 y 537) para cohibir las hemorragias en las operaciones sobre el cerebro, aplicándola sobre las superficies sangrantes. Posteriormente ha sido usada por varios autores (538, 539 y 540), con brillantes resultados, en el tratamiento de las hemorragias de tumores sangrantes, operaciones sobre pulmón, próstata, etc.

*Spongostan.*

El mismo efecto de la esponja de fibrina se obtiene también con un producto obtenido artificialmente, que es la esponja de gelatina, existente en el comercio con el nombre de Spongostan. Fué ensayada por primera vez por CORRELL y WISE (541) y, posteriormente, por varios autores (542, 543 y 544).

*Espónja de celulosa oxidada.*

Otro producto análogo al anterior y también obtenido artificialmente es la esponja de celulosa oxidada. Esta surgió como consecuencia del descubrimiento de un nuevo tipo de celulosa oxidada efectuado por KENYON en 1936 (545), soluble en álcalis, y que químicamente se demostró era un copolímero de glucosa anhidra y ácido glucurónico, producto que no pasó de ser una simple curiosidad, hasta que en 1940 fué examinado en la Universidad de Columbia como un posible sustitutivo del plasma sanguíneo, resultando ineficaz por su rápida eliminación del organismo. No obstante, por su solubilidad al pH de la sangre y por el hecho de que no producía reacciones de defensa en el organismo, se ensayó como sustancia absorbible para injertar en tejidos humanos. VIRGINIA FRANTZ (546) estudió experimentalmente su velocidad de absorción, publicando en un trabajo posterior el descubrimiento de sus propiedades hemostáticas. En enero de 1945 se hicieron ensayos clínicos bajo la dirección del Comité para Investigaciones Médicas de la Oficina de Investigación y Fomentos Científicos, con resultados satisfactorios, y la importancia de este descubrimiento en tiempos de guerra hizo necesaria

su producción en gran escala. Se resolvió industrialmente la transformación de gasa bruta en gasa de celulosa oxidada, mediante las siguientes operaciones: oxidación de la celulosa por óxido de nitrógeno, lavado perfecto y rápido, y, por último, secado a temperatura no superior a 50 grados, todo ello, naturalmente, en condiciones asépticas (547). Este producto recibió la denominación comercial de Oxixel y ha sido utilizado con resultados muy satisfactorios, como hemostático, en diversas operaciones (próstata, hemorroides, etc.), y como medio de injerto en el tratamiento de las fracturas, donde no interfiere con la formación del callo óseo, debido probablemente a sus propiedades escasamente ácidas, como han demostrado BUCHMAN y colaboradores (548).

Por su relación íntima con todo lo estudiado en el presente capítulo, parece oportuno incluir aquí las aplicaciones terapéuticas de los hidrolizados de proteínas y los aminoácidos.

Las proteínas constituyen el componente más importante de la alimentación, pues, como dijo RUBNER, "las proteínas contienen el enigma de la vida, muriendo y volviendo a crearse continuamente". Sus funciones son muy diversas, desde las que circulan con la sangre, la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos, los prótidos que constituyen el protoplasma celular, hasta las hormonas y fermentos. Las proteínas se diferencian, en primer lugar, por la forma y tamaño de sus partículas, y en segundo lugar, por los aminoácidos componentes, que es la razón de por qué una proteína debe descomponerse en sus aminoácidos constituyentes para que pueda edificarse otra. La importancia de los aminoácidos se conoce desde hace mucho tiempo, y ya fué subrayada por WILLCOCK y HOPKINS (549); más tarde, OSBORNE y MENDEL (550) demostraron la necesidad del aporte alimenticio de dos de ellos: lisina y triptófano, a los que más tarde añadieron ACKROYD y HOPKINS (551) la arginina e histidina. En 1935 MC COY, MEYER y ROSE (552), alimentando ratas con mezclas de aminoácidos, establecieron una serie de aquéllos indispensables para el organismo. Sin embargo, la importancia de las proteínas sólo fué tomada verdaderamente en consideración después de la primera guerra mundial, al demostrarse que los edemas de hambre estaban relacionados directamente con la disminución de las proteínas plasmáticas. Asimismo se ha estudiado la misión fisiológica de cada aminoácido en el organismo, y se ha demostrado, por ejemplo, la importancia del ácido glutámico para el sistema nervioso (553), la de la metionina y cistina, para el desarrollo normal del pelo (554), y se ha descubierto tam-

Hidrolizados y  
aminoácidos.

bién el proceso de transformación de unos aminoácidos en otros dentro del organismo (555), o sus síntesis a partir de un cetoácido y del  $\text{NH}_2$  procedente de otro aminoácido.

BLOCK (556) intentó fijar las necesidades mínimas humanas de cada aminoácido, necesarias para mantener el estado normal de salud, y se han hecho muchas investigaciones, con objeto de llegar a encontrar la dieta ideal que proporcione todos los aminoácidos en cantidad suficiente y en forma asimilable. La cifra mínima establecida por SHERMAN (557) es la de un gramo por kilogramo de peso, cantidad que en algunas ocasiones resulta insuficiente por funcionamiento anormal de la mucosa digestiva o por pérdidas extraordinarias de proteínas derivadas de causas patológicas (quemaduras, heridas, hemorragias, etc.). Es interesante para el tratamiento del edema de hambre el conocimiento de la relación que existe entre la albúmina del plasma y el resto de las proteínas corporales, relación que se mantiene constante en estado normal y patológico, y explica por qué se necesitan grandes cantidades de proteína para corregir una disminución de la albúmina de la sangre. La mayor cantidad es necesaria para sustituir las proteínas corporales, mientras se va normalizando la albúmina plasmática; en otras palabras: en una persona con carencia proteica, solamente un gramo de cada treinta ingeridos y asimilados queda disponible para aumentar las proteínas de la sangre, como explica ELMAN (558).

Para el tratamiento de los estados de carencia proteínica se han introducido en terapéutica los hidrolizados y las mezclas de aminoácidos, que pueden utilizarse por vía oral, cuando la absorción digestiva es normal, o por vía parenteral, en caso contrario. En ambos casos se ha empleado, o una mezcla de aminoácidos puros, o un hidrolizado de proteínas, y, en ciertos casos especiales, exclusivamente un aminoácido determinado (glicocola en la miastenia, histidina en la úlcera gástrica, etc.). Los hidrolizados proteicos se obtienen a partir de mezclas de proteínas por la acción de varios fermentos naturales o por hidrólisis ácida, en cuyo caso es necesaria la adición de triptófano (fabricado ya en España por Zeltia), que se destruye en el proceso hidrolítico. No existen métodos *standard* de valoración de los hidrolizados proteicos; pero éstos pueden compararse entre sí por sus propiedades fundamentales: nitrógeno amínico, nitrógeno total, proteosas, albumosas, reacciones de caracterización de los aminoácidos esenciales, etc. Para el empleo por vía parenteral es fundamental la ausencia de pirógenos, y siempre las inyecciones de proteína deben emplearse con gran cautela, porque son potencialmente peligrosas.



La administración de los hidrolizados en sí resulta insuficiente, y por eso todas estas preparaciones se suplementan con hidratos de carbono, siendo preferible la maltosa sobre la glucosa, pues esta última cataliza la descomposición del triptófano durante el almacenamiento; pero aún así, según MAGEE (559), las calorías administradas resultan insuficientes, y se hace necesaria la adición de grasas, en cuyo sentido ya se han hecho ensayos.

Los peligros ya advertidos de la vía inyectable son mayores en la aplicación intravenosa, que ha de ser muy lenta, de 140 gotas por minuto, como recomienda WHITE, y aun así da lugar a fenómenos desagradables, y con alguna frecuencia mortales, por lo cual el informe del Council recomienda gran precaución en el empleo parenteral.

Los hidrolizados de proteínas se suplementan generalmente con varias vitaminas, puesto que las carencias proteicas van acompañadas casi siempre de déficits vitamínicos, y en este sentido ha resultado muy útil el hidrolizado, más o menos purificado, de hígado para el tratamiento de los estados anémicos que acompañan a las carencias mencionadas.

Entre los aminoácidos ocupa un lugar especialmente importante la metionina, que se encuentra contenida en los alimentos corrientes, particularmente en la leche, por lo cual la caseína es su principal fuente. La misión fisiológica más importante de este aminoácido es la protección del hígado, como descubrieron MILLER, ROSS y WHIPPLE (560 y 561), al ver que la metionina protegía a los perros sometidos a una dieta hipoproteica, contra los efectos hepatotóxicos del cloroformo. Posteriormente, GYÖRGYI y GOLDBLATT (562 y 563) demostraron que la degeneración grasa del hígado, que se produce en las ratas con una alimentación pobre en proteínas, se debe principalmente a la falta de metionina, aunque también ejercen una acción protectora la cistina y la colina. Este efecto de la metionina ha sido confirmado por varios autores en diversos estados patológicos: carencias nutritivas, cloroformo, quemaduras, tetracloruro de carbono (564, 565, 566 y 567) y otros venenos industriales (568, 569 y 570).

*Metionina.*

La metionina se ha utilizado en la clínica para el tratamiento de las cirrosis, y los primeros resultados publicados (571 y 572) son bastante satisfactorios. El tratamiento consiste en una dieta rica en hidratos de carbono y proteínas, pobre en grasas y suplementada con dos gramos diarios de metionina. También se ha utilizado con éxito en el tratamiento de los

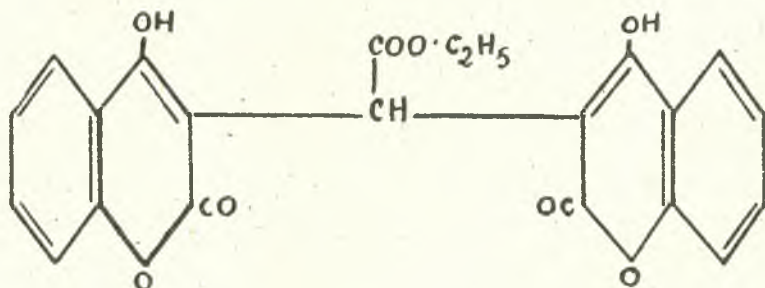
estados tóxicos del embarazo (573) y en el de los accidentes tóxicos de la medicación arsenical (574), hepatitis epidémica (575), etc.

*Otros medicamentos.*—Como medicamento anticoagulante por excelencia ha seguido utilizándose estos años, según se ha consignado ya, la heparina, producto natural que tiene el inconveniente de su coste elevado y la incomodidad de su modo de administración por vía parenteral. Ha constituido un progreso la introducción de la heparina de absorción retardada, por suspensión en líquido de Pitkin. Entre los anticoagulantes sintéticos contábamos principalmente con el Dicumarol, preparado muy activo, pero de manejo delicado, habiendo continuado las investigaciones en busca de nuevos anticoagulantes libres de los inconvenientes señalados.

El autor checoslovaco ROSICKY ha efectuado la síntesis de un nuevo preparado con una toxicidad pequeña y una acción rápida, que ha recibido el nombre de Tromexán o G 11705. Es un derivado dioxicumarínico, como puede verse en la fórmula que se consigna:

*Heparina.*

*Tromexán*  
(G 11705)



Producto que se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, difícilmente soluble en agua, perfectamente tolerado por vía oral y con un margen de seguridad muy suficiente. Ha sido ensayado en la clínica con resultado satisfactorio por DELLA SANTA (576).

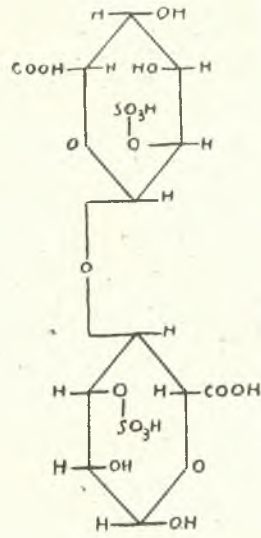
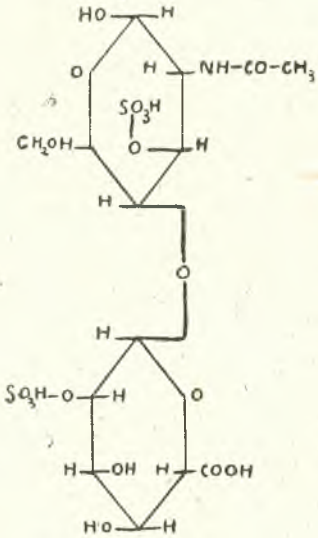
*Hepinoid.*

Otro anticoagulante sintético es el Hepinoid, obtenido por SNYDER y ALBURN, que químicamente es un éster polisulfúrico del ácido polianhidromanurónico, con una toxicidad parecida a la de la Heparina y un poder anticoagulante de 1/7 de ésta, cuerpo que ha sido estudiado experimentalmente por SEIBTER y BEGANY (577).

Otro compuesto de acción anticoagulante, análoga a la de la heparina, ha sido obtenido en el Wyeth Institute of Applied Biochemistry con el

nombre de Paritol, derivado del ácido manurónico (578), y del que se carece de experiencia hasta el momento presente. Su semejanza estructural con la heparina puede verse en las fórmulas que se consignan:

*Paritol.*



## CAPÍTULO VI

### ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO Y SUS DERIVADOS DIHIDROGENADOS

#### *Historia.*

Desde aquellas “epidemias” de “fuego sagrado” —como en la Edad Media denominaban al ergotismo en sus dos formas, convulsiva y gangrenosa— hasta que al fin se logró averiguar que fuera producido por un hongo, hubieron de transcurrir varios siglos (579, 580, 581, 582 y 583).

Cuando en 1582 ADAM LONICER (584) citó por vez primera el cornezuelo como agente terapéutico, estaría muy lejos de pensar que en la terapéutica contemporánea sus principios activos iban a seguir ocupando sitio tan destacado.

Esa ininterrumpida actualidad del cornezuelo explica los innumerables y documentadísimos trabajos publicados en su honor. Su existencia, por consiguiente, me releva de otra misión que no sea la de sencillamente aludir a algunas de estas bibliografías, circunscribiendo mi comentario sobre el tema a lo investigado dentro del plazo que abarca el propio título del discurso, salvo la breve referencia retrospectiva indispensable para la debida coordinación.

Cuando estalló el conflicto bélico internacional, ya se habían aislado como alcaloides activos del cornezuelo de centeno los siguientes:

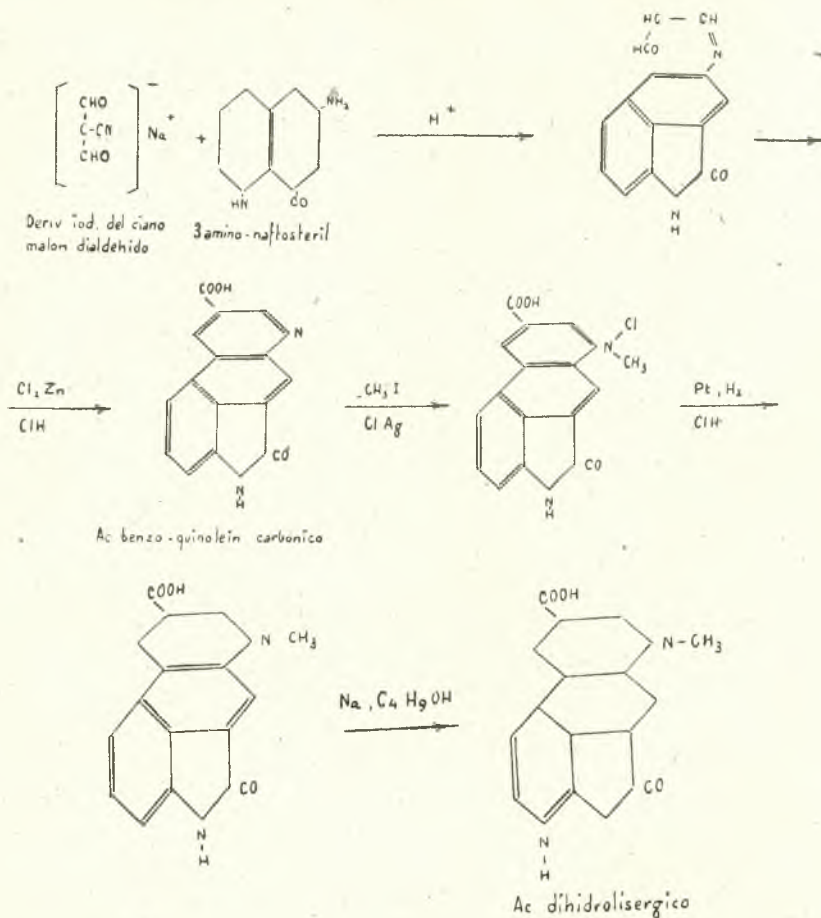
Ergotoxina .....	Barger y Carr-1906
Ergotamina .....	Stoll-1918
Ergometrina .....	Dudley y Moir-1935
Ergobasina .....	Stoll-1935
Ergotocina .....	Kharasch y Lagault-1935
Ergosterina .....	Thompson-1935
Ergosina .....	Smith y Timmis-1936
Ergocristina .....	Stoll y Burckhardt-1937

La sospecha que ofrecía la ergotoxina sobre su condición de sustancia pura y definida, derivada de las diferencias de orden químico y fisiológico observadas en muestras de distinto origen, fué confirmada por STOLL y HOFFMANN (585) al lograr aislar de la misma tres alcaloides distintos, uno ya conocido: la ergocristina, y los otros dos hasta entonces ignorados: ergocriptina y ergocornina, con propiedades fisiológicas divergentes, siendo análogas las físicas y químicas, según demostró ROTHLIN.

*Ergocristina.  
Ergocriptina.  
Ergocornina.*

Desde que en 1935 (586) JACOBS descubre el ácido lisérgico, soporte común de estos alcaloides del cornezuelo (587), basándose en los productos obtenidos en su degradación, pasaron diez años hasta que pudo confirmarse en 1945 por UHLE y JACOBS (588) su completa estructura química al realizar la síntesis del ácido dihidrolisérgico por el siguiente camino:

*Estructura química del ácido lisérgico.  
Síntesis del ácido lisérgico.*

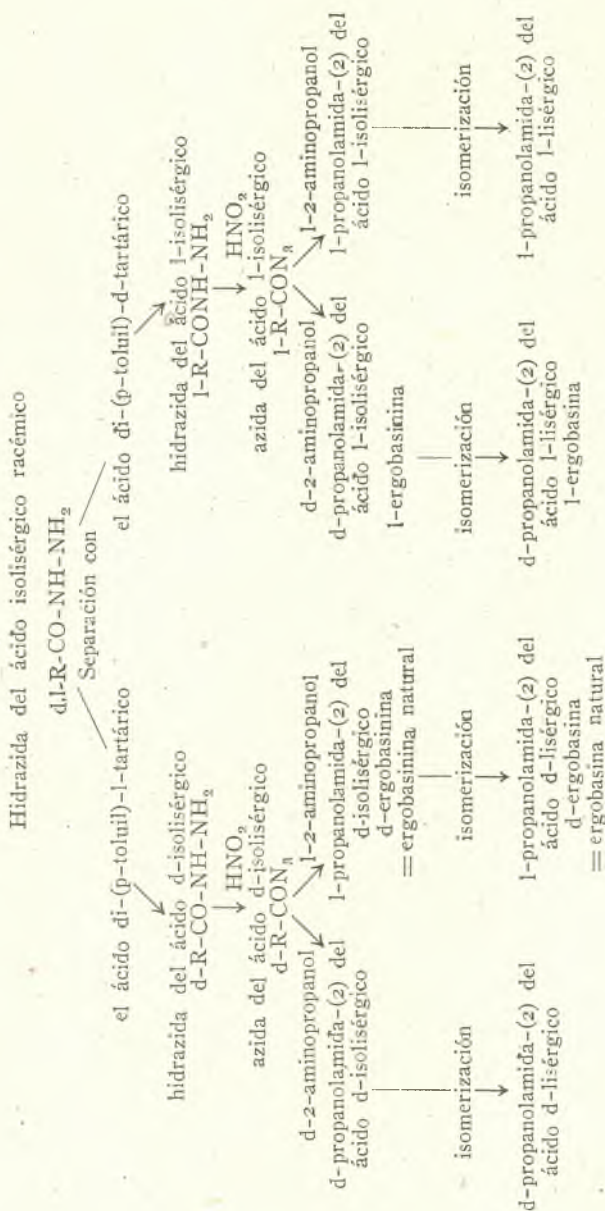


*Síntesis de la ergobasina.*

En el campo de la síntesis se ha seguido progresando al lograr alcanzar la síntesis parcial, no sólo de la ergobasina natural, que ya realizaron en 1938 STOLL y HOFFMANN (589), sino también de sus siete isómeros restantes, llevada a efecto por los mismos autores en 1943 (590 y 591), partiendo del ácido lisérgico, obtenido de un alcaloide cualquiera del cornezuelo, con el concurso del aminoalcohol necesario para alcanzar la molécula de la ergobasina, o sea el aminopropanol. Dada la gran sensibilidad del ácido lisérgico frente a los ácidos fuertes, ambos autores lo emplearon al estado de hidrazida. La existencia de un punto de asimetría en el ácido lisérgico y otro en el aminoalcohol, explica la obtención de ocho isómeros en total.

El siguiente cuadro del profesor STOLL nos da buena idea de la marcha seguida:

## SINTESIS DE LA ERGOBASINA



Por idéntico camino, los autores mencionados han logrado nuevos derivados de la ergobasina inexistentes en la naturaleza, mediante sustitución del aminopropanol por homólogos de aquélla, derivados de gran actividad biológica, como la (+)-butanol-amida-(2) del ácido lisérgico o metilergobasina, de actividad relativa 1,3 sobre útero *in situ* de coneja (referida a la de la ergobasina como unidad), según ROTHLIN.

*Metilergobasina.*

*Composición de la ergocristina, ergocornina y ergocriptina.*

Las fórmulas de estos nuevos alcaloides aislados, ergocriptina y ergocornina han sido ya esclarecidas, así como también la de la ergocristina (592), que corresponde a la que JACOBS había asignado a la ergotoxina, y, en resumen, los elementos constitutivos de los alcaloides del cornezuelo de tipo polipeptídico pueden representarse abreviadamente en el siguiente cuadro, debido al propio STOLL (593 y 594):

**Alcaloides del cornezuelo de tipo polipeptídico.**

*Elementos constitutivos de todos estos alcaloides: radical lisérgico, NH<sub>3</sub>, d-prolina.*

	Con ácido pirúvico Grupo de la ergotamina		Con ácido dimetilpirúvico Grupo de la ergotoxina	
	Con ácido lisérgico	Con ácido iso-lisérgico	Con ácido lisérgico	Con ácido iso-lisérgico
Con l-fenilalanina .	Ergotamina ↔ Ergotaminina C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>		Ergocristina ↔ Ergocristinina C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	
Con l-leucina . . .	Ergosina ↔ Ergosinina C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>		Ergokryptina ↔ Ergokryptinina C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	
Con l-valina . . . .			Ergocornina ↔ Ergocorninina C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	

*Composición química. Acción farmacológica.*

Con anterioridad a la guerra, y merced a los progresos de la farmacodinamia —dintel de la terapéutica—, se había llegado a distinguir bien claramente entre una acción directa sobre la musculatura lisa y otra simpaticolítica (que, sin embargo, la ergobasina no posee); numerosos y bien documentados trabajos esclarecían y separaban entre sí la acción central



de la periférica, consecuencia de inapreciable valor para los clínicos, como lo revela la nueva y extensa área de aplicación de estos medicamentos.

Ha sido muy posteriormente cuando por la íntima colaboración de químicos y farmacólogos, aunando sus esfuerzos, se ha llegado a dilucidar los grupos químicos que en las moléculas de estos alcaloides son responsables específicos de sus respectivas acciones fisiológicas. Por ejemplo, la carencia de acción inhibitoria del simpático por la ergobasina e isómeros, junto a su manifiesta actividad sobre la musculatura lisa, que tienen también los restantes alcaloides, hizo pensar, no sin fundamento, que esta acción era atribuible al resto polipeptídico que todos los alcaloides (excepto los del grupo de la ergobasina) poseen, y, dicho sea de paso, he aquí una prueba bien elocuente del valioso concurso prestado por la química en íntima conexión con la farmacodinamia.

Uno de los dobles enlaces del ácido lisérgico, el quinoleínico, es fácilmente hidrogenable catalíticamente, y entonces se observa alguna variación en sus propiedades físicas, conservándose en cambio intacta la forma cristalina de los alcaloides al ser hidrogenados, interesante consecuencia práctica de orden químico, al permitirnos diferenciar unos isómeros de otros.

En el orden farmacológico resulta que la ergobasina y la ergobasina al ser hidrogenados pierden su actividad biológica, mientras que los demás han perdido la acción contractora de la musculatura lisa, pero conservan la simpaticolítica, según lo han probado ROTHLIN y BRUGGER (595), demostración bien palpable de que aquella acción depende del doble enlace quinoleínico, corroborando la hipótesis de que la acción contracturante de la musculatura lisa reside en el radical polipeptídico. Desde un punto de vista industrial, la conclusión es sumamente provechosa, porque destierra toda tentativa de fabricar por síntesis la dihidroergobasina y homólogos mencionados, ya que carecen de interés en cuanto a fines terapéuticos; en cambio —y esto sí que es importante para la industria farmacéutica—, abre nuevos horizontes en cuanto se refiere a la aplicación de los restantes alcaloides dihidrogenados, por estar indicadísimo en buen número de pacientes el hacer actuar los principios activos del cornezuelo sobre el simpático sin que se manifieste su segunda acción principal, valor que destaca ROTHLIN (596) con el cuadro que transcribimos, donde se pone de relieve la superior acción simpaticolítica de todos estos compuestos hidrogenados sobre el útero de coneja y vesícula seminal frente a la de los alcaloides de procedencia.

*Hidrogenación.*

*Alcaloides dihidrogenados.*

**Acción simpaticolítica de 4 alcaloides nativos y de sus derivados dihidrogenados.**

(*Ergotamina* = 1).

Útero aislado de coneja		Vesícula seminal aislada de cobayo	
Alcaloides nativos	Alcaloides dihidrog.	Alcaloides nativos	Alcaloides dihidrog.
Ergocornina 0'5	Ergotamina 2'25	Ergotamina 1	Ergotamina 7
Ergotamina 1'0	Ergocornina 2'5	Ergocornina 2	Ergocornina 25
Ergocristina 1'0	Ergocristina 3'5	Ergocristina 4	Ergocristina 35
Ergocriptina 1'5	Ergocriptina 5'00	Ergocriptina 4	Ergocriptina 35

Dosis para el «test» de inhibición.

De la adrenalina 1 : 20 — 100 . 10 <sup>6</sup>	1 : 0'5 — 2 . 10 <sup>6</sup>
De los alcaloides 1 : 20 — 300 . 10 <sup>6</sup>	1 : 20 — 600 . 10 <sup>6</sup>

Y a mayor abundamiento, también ROTHLIN ha comprobado que los alcaloides dihidrogenados son notablemente menos tóxicos que los correspondientes naturales, según nos lo muestra el citado autor en el siguiente cuadro:

**Toxicidad para el conejo de los alcaloides administrados por vía venosa.**

ALCALOIDES:

Ergotamina . . . . .	3'55	1 : 7
Dihidroergotamina . . . . .	25'00	
Ergocristina . . . . .	2'15	1 : 12'6
Dihidroergocristina . . . . .	27'00	
Ergocriptina . . . . .	1'05	1 : 19'55
Dihidroergocriptina . . . . .	20'50	
Ergocornina . . . . .	1'17	1 : 30
Dihidroergocornina . . . . .	35'00	

*Indicaciones de los alcaloides dihidrogenados.*

En las nuevas indicaciones a que acabamos de referirnos pueden establecerse, como lo hace SCHNEIDER (597), dos grandes grupos: uno, constituido por la jaqueca y sus equivalentes, y el otro, por la hipertensión arterial y disturbios circulatorios periféricos.

*Dihidroergotamina.*

La experiencia demuestra que mientras la dihidroergotamina actúa sobre todo en dolencias del tipo de la jaqueca, la mezcla de los otros tres

alcaloides dihidrogenados (los del grupo ergotoxina) presentan sobre todo efectos hipotensores y vasodilatadores.

En la mayoría de los casos, la dihidroergotamina (a la que se designa con las letras DHE 45) suprime con rapidez las crisis de la jaqueca verdadera, obrando también sobre cefaleas atípicas de origen diverso: la arteriosclerósica (SCHNEIDER), dolores de cabeza de la enfermedad del heno (SPÜHLER) (598), cefaleas consecuentes a conmociones (INFELD) (599). Actualmente se ensaya en Norteamérica el tratamiento de la jaqueca y de las cefaleas, con buenos resultados, aplicando ergotamina y cafeína (HORTON, RYAN y REYNOLDS) (600); pero como la ergotamina, según señalamos oportunamente, no puede administrarse durante períodos menstruales, SCHNEIDER ensaya en el momento presente la asociación cafeína-dihidroergotamina.

BLUMENTHAL (601) ha tratado crisis abdominales, y WERNLY (602), casos de hipertensión paroxística.

Con la dihidroergotamina se ha ensayado, además, el tratamiento de una serie de afecciones en que parece intervenir una disfunción neurovegetativa de predominio simpaticotónico; así, en la úlcera gástrica o duodenal, SPÜHLER (598) ha obtenido desaparición rápida de los dolores y de la lesión ulcerosa, aunque se recomienda suma prudencia en la apreciación de estos resultados. La administración de los dihidroalcaloides ha sido también preconizada en el estreñimiento crónico (INFELD) y atonía gástrica e intestinal postoperatoria.

Se han tratado también numerosos espasmos viscerales, como el cardioespasmo y el cólico vesicular, habiendo empleado SAUTER (603) la DHE 45 en el espasmo del cuello uterino, durante el parto, siendo en este caso los resultados obtenidos superiores a los de los espasmolíticos de acción puramente muscular, tipo atropina o papaverina.

La DHE 45 encuentra, además, aplicación en la sedación de estados de agitación psicomotriz, por una acción que parece ser central, según PRITZKER (604), BAER (605) y SCHNEIDER (597).

Al igual que la ergotamina, su derivado dihidrogenado es valioso en el tratamiento de diversos herpes, y zona, según han constatado, entre otros, SPÜHLER (598), DREYFUS (606) y BIRKHÄUSER (607). PEREYRA (608) ha tratado, además, glaucomas agudos y crónicos.

En afecciones cardiovasculares habían usado hasta ahora la DHE 45 varios autores (SPÜHLER, INFELD, etc.); pero, pese a su clara acción vasodilatadora, no está por completo desprovista de la vasoconstrictora perifé-

*Hydergina.*

rica, cosa que, en cambio, no parece ocurrir con el preparado a base de la mezcla de los tres alcaloides tipo ergotoxina hidrogenados, al que se denomina Hydergina y CCK 179. A la vista de esto, KAPPERT y colaboradores (609) han preconizado para el tratamiento de las afecciones cardiovasculares, como hipertensión, disturbios circulatorios periféricos y angina de pecho, la Hidergina, tras un magnífico trabajo de experimentación clínica, durante el cual han tratado con éxito todos los casos de hipertensión, sea juvenil, esencial o renal; numerosos disturbios circulatorios periféricos, angiopatías funcionales (enfermedad de Raynaud, acrocianosis, eritrocianosis, congelaciones, disturbios circulatorios posttraumáticos y de las afecciones neurológicas u hormonales); angiopatías orgánicas (enfermedad de Buerger, arteriosclerosis obliterante, gangrena diabética, trombosis, embolias arteriales y diversas afecciones venosas). Los autores dan cuenta con minucioso detalle de la forma de dispensación y dosificación, en la que, en gracia a la brevedad, no nos adentramos. No podemos, sin embargo, renunciar a recoger una sugerencia final de los citados investigadores, por cuanto tiene de impresionante: estiman KAPPERT y sus colaboradores que el valor curativo de la Hidergina equivale nada menos que al de la simpatectomía quirúrgica, sin aumentar, como ésta lo hace, la sensibilidad de los vasos a la adrenalina.

Con cuanto antecede hemos pretendido dar una idea de por qué nos ha parecido oportuno dedicar todo un capítulo de este trabajo al cornucopio de centeno y sus derivados.

## CAPÍTULO VII

### HORMONAS, VITAMINAS Y FERMENTOS

Es acaso este campo de la química biológica uno de los que han alcanzado mayor progreso durante los últimos años; pero pese a este considerable desarrollo, al examinar las novedades medicamentosas dignas de consignar, ajustadas al período al que cronológicamente hemos de ceñirnos, resultan ciertamente escasas; por ello figurarán solamente en el epígrafe de hormonas el grupo de drogas antitiroideas de más relieve y el Compuesto E (Cortisona).

En el de vitaminas tampoco se consignarán en este lugar sino la rutina, de acción vitamínica P, por haber desarrollado en lugar más propiamente adecuado las vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>14</sub> (terapéutica antianémica).

Por último, se describirán, afectos al grupo de fermentos, solamente la Hialuronidasa y el B. A. L., este último por su íntima relación con la fisiología de los fermentos.

*Drogas antitiroideas.*—El problema planteado por la hiperfunción tiroidea en ese estado que se describe como tirotoxicosis, o bocio tóxico, tenía hasta hace relativamente poco tiempo como única solución la extirpación quirúrgica subtotal de la glándula tiroidea, ya que, en definitiva, los yoduros han producido solamente un efecto temporal, estimándose su real utilidad como medio auxiliar de la cirugía para preparar al paciente, dada la eventualidad de su efecto.

Pero tampoco los éxitos de la cirugía han sido del todo satisfactorios; aparte de su peligro incidental, ofrece dificultades la fijación de la cantidad del tejido que debe extirparse, con riesgo de hipotiroidismo o de una recurrencia de hipertiroidismo.

Todo ello indujo a los investigadores a centrar su atención en aquellos posibles derivados que pudieran ejercer una auténtica actividad anti-tiroidea, y, en efecto, en 1941, KENNEDY y otros investigadores demostraron que la semilla de nabo silvestre contenía un principio bociogénico que era un derivado de la tiourea. Simultáneamente en tres laboratorios, por separado, se llegó al conocimiento de que ciertas sustancias adicionadas a la dieta producían aumento del volumen del tiroides en las ratas sometidas a experiencia. Esta acción bociogénica se acompaña, y esto es lo más interesante, de una manifiesta acción inhibidora de la actividad del tiroides, cuya acción no es impedida por la administración simultánea de yodo, y sí cuando se administra un preparado de tiroides desecado o la hormona, en cualquiera de sus preparados comerciales.

En resumen, todos esos compuestos, sean o no utilizables en la clínica, pueden ser clasificados en los tres siguientes grupos:

- 1.º Tiourea y sus derivados.
- 2.º Derivados de la anilina.
- 3.º Cianuros y tiocianatos.

De ellos solamente el de la tiourea ofrece interés clínico, y a él consecuentemente dedicaré preferente atención.

*Tiourea y sus derivados.*

Entre los trabajos efectuados modernamente, tanto sobre tiourea como sobre tiouracilo y derivados, destacan los llevados a cabo por MC GAVACK y VOGEL (610), PERRAULT (611) y otros (612), a los que sucesivamente aludiré.

*Tiourea.*

Es la tiourea manifiestamente activa, y es sabido que, experimentalmente en ratas, su máximo efecto se obtiene en dosis de 13 miligramos por 100 grs. de peso corporal y día; pero la tiourea no es precisamente el preparado ideal: de una parte, su marcado sabor desagradable, y de otra, el olor que comunica al aliento, independientemente de los exantemas cutáneos que produce, la hacen poco aconsejable. La investigación se ha orientado entonces hacia el logro de otros derivados que pudieran obviar principalmente estos inconvenientes y, en lo posible, aumentar también su intensidad; y, efectivamente, el hecho de que la actividad de la tiourea no se altera por la presencia de grupos metilo, acetilo o alilo, permitió vislumbrar horizontes fructíferos, pese a que muchos de los derivados de la tiourea son más tóxicos que ésta, como sucede con los compuestos amino, acetyl, alil, guanil, fenil, etc. Otros, como los derivados di-n-butyl y difenil, por ejemplo, se manifiestan con mucha menor actividad, acaso por su menor solubilidad en el agua. Contrariamente, el ácido 2-tiobarbitúrico mostró

una gran actividad, pero con la desventaja de producir concreciones en el tracto urinario.

Ha sido acaso el 2-tiouracilo el que ha centrado más la atención de los investigadores, ya que una dosis diaria de 3-4 miligramos (rata) produce sensibles efectos (acción bociógena) (613).

En suma, todos estos compuestos que tienen en su estructura el grupo NH.CS.NH son interesantes por su actividad, con la sola excepción de los que son poco solubles en el agua o muy tóxicos.

Las tioureas sustituidas simétricamente son menos activas, con excepción del derivado dietil, que es dos veces más activo que la tiourea. La inclusión de la molécula de tiourea en un compuesto de cinco o seis miembros y de estructura heterocíclica, permite aumentar considerablemente su actividad, tal y como sucede en las tiohidantoínas, ácido tiobarbitúrico y tiouracilo (614).

En lo que se refiere a relaciones entre la estructura química y la acción farmacológica, ASTWOOD (615) considera al grupo NH.CS.NH como el portador de la acción antitiroidea del compuesto, pues la actividad se pierde si el S es reemplazado por otro elemento o grupo, como en la urea, guanidina, o sus derivados uracil, 2-amino-pirimidina, etc.; pero también desaparece la actividad si falta alguno de los restos amínicos, como en la tioacetamida, tiobenzamida, etc., lo cual indica que la actividad antitiroidea no es atribuible exclusivamente al azufre.

El primer derivado experimentado con relativo éxito, por su mayor actividad y menor toxicidad, entre más de 130 sustancias estudiadas por ASTWOOD (615), fué el tiouracilo.

Con su administración desciende el metabolismo basal (616), produciendo hiperplasia tiroidea, mientras la hipófisis se muestra exactamente igual que en los animales a los que se ha practicado tiroidectomía. La administración previa de yodo no modifica esta acción. En definitiva, de los resultados experimentales parece deducirse que tanto este medicamento como todos los derivados de la tiourea, actúan produciendo lo que pudiéramos denominar una tiroidectomía química, inhibiendo la formación de hormona tiroidea y, consecuentemente, estimulando indirectamente la secreción compensadora de hormona tirotrópa de la hipófisis, la que a su vez provoca la hiperplasia tiroidea. De aquí la paradoja de que la hipofunción tiroidea se asocia con hiperplasia de la glándula. El mecanismo de esta inhibición de la formación de tiroxina no está todavía aclarado. Recientes experimentos demuestran que bajo la acción de estas sustancias

*Estructura química y acción farmacológica.*

*Tiouracilo.*

el tiroides es incapaz de fijar el yodo, y ello induce a pensar que el medicamento actúa inhibiendo algún sistema enzimático que estaría encargado de yodar la tirosina a diyodotirosina, o la condensación de diyodotirosina a tiroxina, o las dos cosas a la vez (617).

*Propiedades.*

El tiouracilo, de peso molecular 128,15, se presenta en forma de polvo blanco cristalino, con ligera tonalidad amarillenta, de sabor amargo, soluble en agua y éter, poco soluble en etanol y prácticamente insoluble en cloroformo o benceno, teniendo un *pH* su solución saturada de 4,8 a 5,5 (618). Se absorbe bien y rápidamente en el intestino, eliminándose con relativa rapidez por la orina, de forma que dentro del mismo día se excreta casi el 50 por 100 del medicamento, y entre las doce y dieciséis horas restantes, después de haber ingerido la última dosis, no se encuentra ya tiouracilo en sangre (619).

*Dosis.*

En forma de especialidad se presenta comúnmente en comprimidos dosificados a 0,1 gramos, siendo la dosis inicial aconsejada de 0,4 gramos diarios, divididos en varias tomas (620). Posteriormente, cuando los síntomas desaparecen o el metabolismo basal se ha normalizado, debe rebajarse a 0,1 ó 0,2 gramos diarios (621).

*Experiencias clínicas.*

Las experiencias efectuadas por WAN WINKLE (622) y su grupo colaborador, sobre 5.745 pacientes tratados por 328 médicos distintos, han permitido confeccionar una interesante estadística sobre las complicaciones y efectos secundarios observados con el empleo de este medicamento. En el 2,5 por 100 de los casos tratados se produce granulocitopenia, reacción grave, que suele presentarse en las primeras semanas, sin que se haya observado relación entre su frecuencia y la dosis de tiouracilo, complicación que hoy, felizmente, puede encontrar en la penicilina remedio adecuado, aplicando dosis de 500.000 unidades diarias; pero no así otro género de reacciones, como la leucopenia (4,4 por 100), dermatitis (3,3 por 100) y fiebre (2,7 por 100), manifestaciones tóxicas (623), que si bien acusan un porcentaje reducido son dignas de la tentativa de su eliminación; pero, sobre todo, la gravedad de la agranulocitosis, alguna vez mortal, ha inducido a la busca de medicamentos menos tóxicos y, en lo posible, más activos, como el metiltiouracilo y el propiltiouracilo.

Los estudios efectuados por PARKIS, A. CANTAROW y J. STANEY relativos a la acción del tiouracilo sobre el carcinoma, han sido recogidos en el capítulo de este trabajo correspondiente a "Medicamentos anticancerosos".

*Metiltiouracilo.*

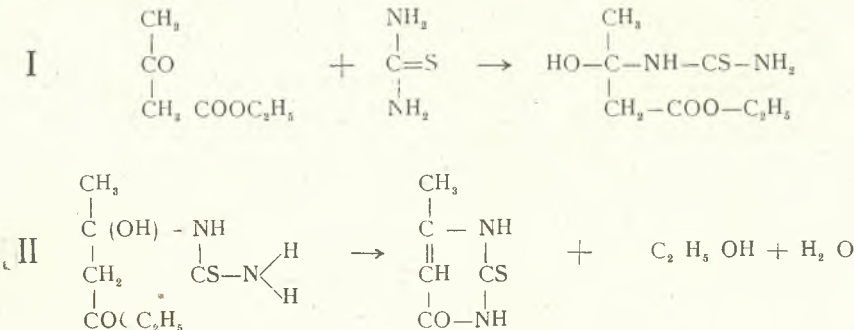
Los estudios comparativos efectuados por WILSON (624) le han per-



mitido establecer las ventajas del metiltiouracilo: menor toxicidad, menor producción de hipertrofia tiroidea, menor período de latencia anterior a la respuesta del medicamento, menor dosis en curas de sostenimiento, por virtud de su mayor eficacia.

El proceso de síntesis se lleva a cabo en las dos fases esquematizadas a continuación:

*Síntesis.*



SPÜHLER (625) llega al conocimiento de que este medicamento, conocido también con el nombre de Tiomidilo y Tireostat, es efectivamente algo menos tóxico y de mayor actividad inhibidora tiroxínica, experiencia fruto del tratamiento de 50 enfermos. Su inferior toxicidad no debe excluir, no obstante, la prevención de una severa vigilancia, ante la posible aparición de reacciones tóxicas, y en ningún caso se recomienda su administración a embarazadas, dada la rapidez con que se transmiten al feto los efectos tóxicos previstos.

*Tiomidilo.  
Tireostat.*

Se trata de un compuesto difícilmente soluble en agua y disolventes orgánicos, pero sí en los medios alcalinos, en los que puede cristalizar.

Pero en el curso de las investigaciones encaminadas a eliminar en lo posible las deficiencias observadas, se llegó a la conclusión de que el radical propílico podría conducir al fin deseado, causa de la síntesis de un nuevo medicamento, el propiltiouracilo.

Este nuevo derivado es, por consiguiente, el tiouracilo con radical propílico. A su mayor actividad (tres veces superior a la del tiouracilo) debe su preferencia, y también a su menor toxicidad. ASTWOOD y VANDERLAAN (623) comunican los resultados obtenidos con este nuevo derivado en cien casos de hipertiroidismo tratados. Los autores recomiendan una dosis inicial diaria de 10 a 15 centigramos, y de 5 a 2,5, en curas

*Propiltiouracilo.*

de mantenimiento. Las dosis excesivas provocan letargo, pesadez, aumento de peso; en suma, síntomas de hipotiroidismo, y hasta mixedema; pero en ningún caso se observaron reacciones graves, ni fué preciso abandonar el tratamiento. Esta manifiesta superioridad explica el que en la reunión anual celebrada el 14 de noviembre de 1947 por el Council Pharmacy Chemistry se acordara suprimir de la lista de "New and Non Official Remedies" el tiouracilo, sustituyéndolo por el propiltiouracilo (626).

#### *Ergothioneína.*

TANRET aisló en 1909, del cornezuelo de centeno, una sustancia a la que entonces no se encontró aplicación. Posteriormente, al conocerse la existencia en la sangre humana normal de este principio, comenzó a despertar curiosidad, mereciendo por parte de LAWSON y RIMINGTON (627) una laboriosa investigación, que permitió conocer la acción antitiroidea que esta sustancia ejercía sobre las ratas, administrada por vía hipodérmica, semejante a la obtenida por el tiouracilo, a cuyo grupo químico pertenece. La presencia de esta sustancia en la sangre normal humana induce actualmente a comprobar si los trastornos de la función tiroidea no pudieran acaso depender de un descenso en la cantidad de ergothioneína sérica (628).

#### *Aminotiazol.*

JEANET fué el primero en observar que a los obreros que trabajaban en la sección de sulfatiazol de una fábrica de productos químicos se les desarrollaban bocios sin ningún otro síntoma de tirotoxicosis, y con metabolismo basal bajo. Pronto se vió que la mayor intensidad del fenómeno la acusaban precisamente los obreros que manejaban el producto aminotiazol, materia prima básica para la síntesis de aquel producto final; entonces, PERRAULD y BOVET se decidieron a administrar aminotiazol a 129 pacientes con tirotoxicosis, obteniendo efectos análogos a los observados con tioderivados. No se produjeron agranulocitosis ni tampoco signos graves de intolerancia; sólo un 11,6 por 100 acusaron fenómenos tóxicos (fiebre, urticaria, intolerancia digestiva), que en ocasiones obligaron a interrumpir la medicación. La dosis inicial de este medicamento debe oscilar entre 0,6 y 0,8 gramos diarios, y al producirse la mejoría puede establecerse una dosis de mantenimiento aplicando diariamente 0,3 a 0,2 gramos.

#### *Yodo radioactivo*

El radioyodo, obtenido bien por el bombardeo de telurio empleando el ciclotrón o bien de la pila atómica, se ha utilizado en forma de yoduro de sodio, para destruir parcialmente la glándula tiroides en la tirotoxicosis.

CHAMANN y EVANS (629) comunican la experiencia obtenida en 22 ca-

sos de hipertiroidismo exclusivamente tratados con dosis bastante altas de yodo radioactivo, comprobando que enfermos resistentes en otros tipos de tratamiento, e hipersensibles al yodo o al tiouracilo, muestran notable mejoría con el yodo radioactivo, sin el clásico tratamiento con yodo, de ahí el lugar preferente que este medicamento ocupa en la creciente lista de agentes antitireotóxicos (630).

Los isótopos radioactivos del yodo que se emplean son:  $I^{130}$  y el  $I^{131}$ . HERTZ y ROBERTS (631) han tratado 29 casos de hipertiroidismo mediante la llamada "irradiación interna", revelando sus resultados que el yodo radioactivo ha sido altamente eficaz en el 80 por 100 de los casos a dosis de 5 a 25 milicuries, en enfermos con bocios de 70 a 75 gramos. Para el tratamiento se empleó una sola toma, y también tomas fraccionadas, efectuándose la administración de los isótopos bajo la forma de yoduro sódico por vía oral, sin sobrepasar la dosis de dos miligramos como dosis total. El juicio exacto de esta nueva medicación reclama el concurso de observaciones suficientemente largas.

El yodo radioactivo fué también empleado por SEIDLIN y colaboradores en el caso de un adenocarcinoma metastásico del tiroides con verdadera eficacia. Este yodo ( $I^{131}$ ) es retenido por el tejido carcinomatoso tiroideo. Se administra en forma de yoduro sódico, solución acuosa por vía oral, dosis de 500-1.500 u. c., apreciándose una mejor fijación de este yodo en los carcinomas tiroideos de estructura folicular con abundancia de coloides (632). Según opinión de MARINELL y colaboradores, el tratamiento típico es el de los carcinomas tiroideos con tejido apto para la fijación de yodo, tendencia que puede revelar la radioautografía del tejido tiroideo escindido.

El propio ASTWOOD, que introdujo el tiouracilo en la terapéutica del hipertiroidismo, observó que dentro del grupo de los barbitúricos azufrados existía uno que, aparte de su pequeña acción hipnótica, común a todos los del grupo, poseía una acción antitiroidea que se manifestaba con dosis muy inferiores a las que producen hipnosis. La experiencia la hizo con el ácido dietilbarbitúrico —sulfoveronal— (633). Su actividad es doce veces superior a la del tiouracilo, lográndose una acción plena del medicamento con dosis de 0,2 gramos diarios, y bastando 0,10 gramos para compensar la mayoría de los enfermos con una sola dosis diaria.

BARTELS (634) da cuenta del tratamiento de 28 pacientes con resultado satisfactorio. No obstante, la proporción de manifestaciones tóxicas ob-

*Tiobarbital.*

servadas, a su juicio, hace preferibles los modernos derivados del tioracilo.

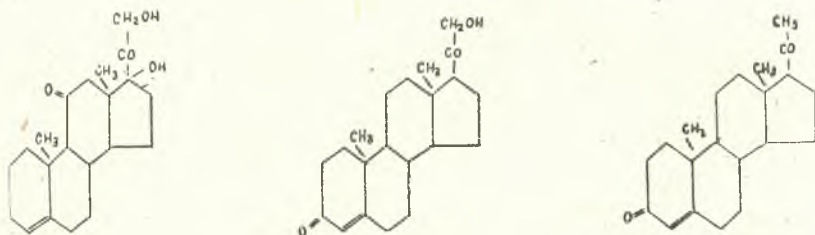
*Compuesto E (Cortisona).*—Entre las hormonas aisladas de la corteza de las cápsulas suprarrenales se encuentra la 17-hidroxi-11-dihidrocorticosterona, a la que KENDALL (635, 636 y 637) en 1936 denominó factor E.

#### Historia.

La aplicación clínica de la Cortisona fué inspirada al observar que durante la llamada fase de "adaptación" del artrismo la corteza de las suprarrenales sufría una hipertrofia, y de que en casos de ictericia y en embarazadas afectadas de hepatitis se producía una regresión de la enfermedad.

#### Química.

En el orden químico, la Cortisona está muy estrechamente relacionada con la desoxicorticosterona y la progesterona, diferenciándose de ambas por el grupo oxo en 11, y, en el caso de la progesterona, además, por el alcohólico primario del C<sub>19</sub> (638). He aquí la fórmula de las tres hormonas.



#### Estructura y actividad fisiológica.

El primero de ambos grupos es, al parecer, esencial en los esteroides de origen cortical que promueven la deposición del glucógeno en el hígado, acción a la que coadyuva el oxhidrilo primario.

#### Aplicación clínica

Aquella significativa observación, antes mencionada, y que años atrás había también hecho notar ya KENDALL, ha sido la base de la aplicación actual de la Cortisona en el tratamiento del artrismo, enfermedad tan rebelde a los agentes medicamentosos conocidos hasta ahora; por eso cuando en el presente año HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY (639) muestran al mundo los satisfactorios resultados logrados con la inyección intramuscular de Cortisona, o de la hormona corticotropa del lóbulo anterior de la hipófisis, marcan un triunfo verdaderamente espectacular y decisivo en esta terapéutica.

Sin embargo, las esperanzas cifradas al conocer estas comunicaciones fueron desvanecidas en la práctica al comprobar que la hormona experimentada se encuentra en la corteza suprarrenal en cantidades tan sumamente exiguas que el precio de costo de extracción es prácticamente inasequible; de ahí que los investigadores hayan fijado su atención en el campo de la síntesis, siguiendo el curso iniciado por REICHSTEIN en 1943, que logró introducir el oxígeno en la posición 11 del anillo del ciclo pentanoperhidrofenantreno a partir de un ácido biliar. Pero dicho proceso es extremadamente largo y laborioso, reclamando el curso de treinta operaciones en total, aparte de que, según afirmación de los técnicos estadounidenses, toda la bilis recogida en los mataderos de aquel país sería materia prima insuficiente para obtener el compuesto deseado, ni siquiera en cantidad suficiente para alcanzar el tratamiento de un 1 por 100 de los artríticos de los Estados Unidos.

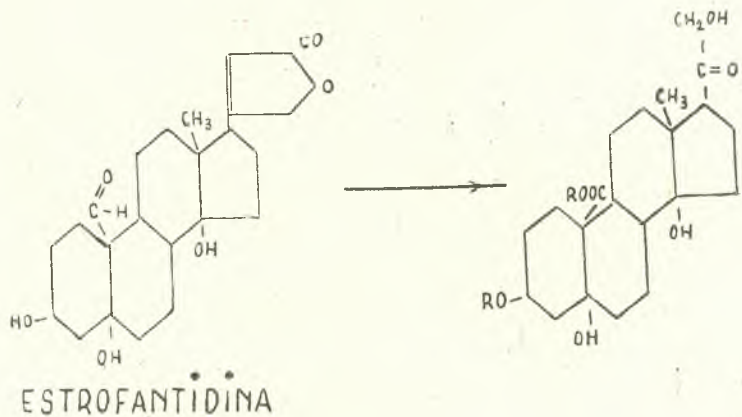
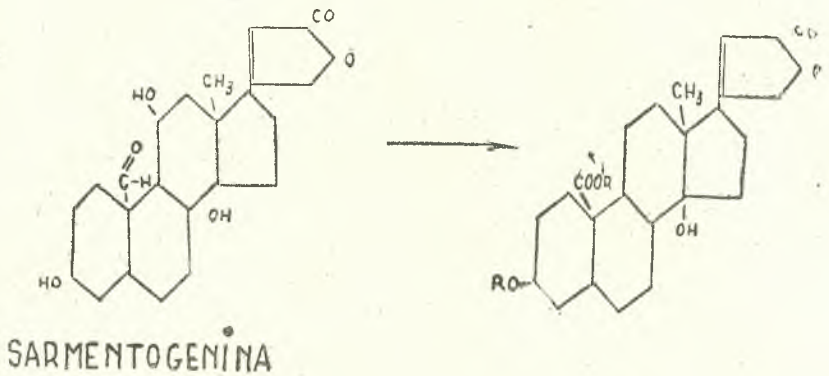
Posibilidades de  
síntesis.

Se pensó entonces en utilizar como punto de partida otros productos que por su estructura química semejante al factor E, y ser más asequibles resultasen materia prima más rentable y adecuada para su obtención, y fué el *Strophanthus sarmentosus* el elegido, al recordar que el aglicón de su heterósido aislado, la sarmentogenina, era de naturaleza ciclopentano-perhidro-fenantrénica, presentando sobre los demás de su género la ventaja de poseer un -OH en posición 11 precisamente, según demostraron TSCHESCHE y BOHOLE, antecedente confirmado en 1948 por KATZ (640).

Por otra parte, BUZAS y REICHSTEIN (641), ese mismo año, al estudiar la degradación de la estrofantidina (aglicón del K<sub>1</sub>-estrofantósido procedente del *S. kombé*), obtuvieron el compuesto por acetilación, oxidación y ozonización, lo que hizo presumir que por idéntico proceso, pero partiendo de la sarmentogenina, se obtendría el derivado que se consigna, a partir del cual la obtención de la Cortisona resultaría sencilla.

Para dar una leve idea de la importancia concedida en los Estados Unidos a este nuevo agente terapéutico, basta señalar que ese país se gastará 1.500.000 dólares en procurarse y aclimatar el *Strophanthus sarmentosus*, que, como se sabe, es una especie africana, y otros 250.000 dólares más en fomentar las investigaciones de orden químico conducentes a la obtención del factor E.

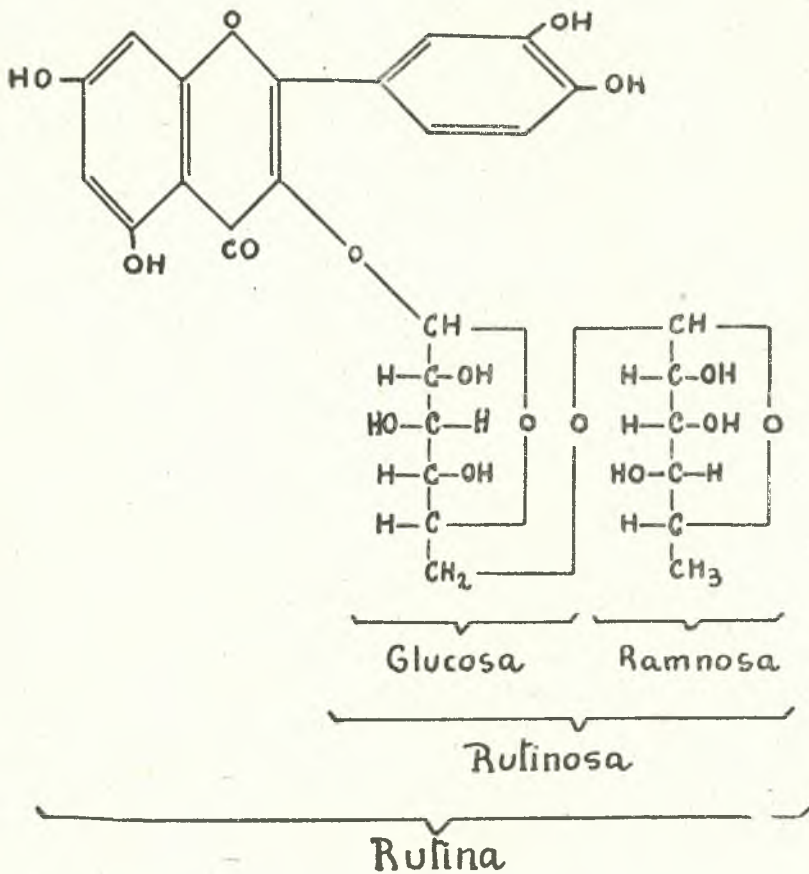
En el pasado mes de agosto, REICHSTEIN comunica la obtención de este compuesto a partir de la sarmentogenina.

**Historia.**

*Rutina.*—WEIS (642), en 1842, descubrió en la ruda (*Ruta graveolens*) un heterósido flavónico del que no se ha hecho aplicación terapéutica hasta un siglo después, al demostrar su específica eficacia en el tratamiento de la fragilidad capilar; aparte de su contenido en la especie anteriormente citada lo contienen también otras muchas.

**Química.**

Se trata de un ramno-glucósido de la quercetina, uniéndose la cadena hidrocarbonada al aglucón en posición 3, según antiguas investigaciones de diversos autores (BORNTRAGER, ROCHLEDER y HLASIWETZ, STEIN, FOERSTER, SMITH, CHARAUX, etc).



Es un polvo amarillo constituido por finas agujas microscópicas unidas en masas, formando una especie de plumeros (643), prácticamente insoluble en agua fría, algo más a ebullición (0,5 por 100), poco soluble en alcohol en frío y en un 25 por 100 en caliente; soluble en metanol, piridina, propilenglicol, soluciones acuosas alcalinas, e insoluble en benzol, cloroformo y sulfuro de carbono. Su punto de fusión, no bien definido aún, lo acusa entre 188 y 190 grados, corrientemente, descomponiéndose a los 214-215 grados. Sustancia altamente higroscópica, presenta una absorción máxima de 362,7 m $\mu$  y un coeficiente de extinción específica en solución ácida de 32,55.

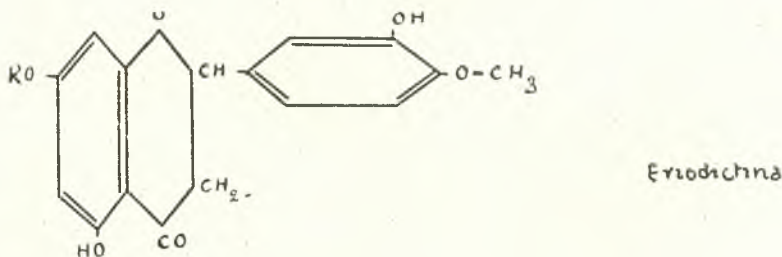
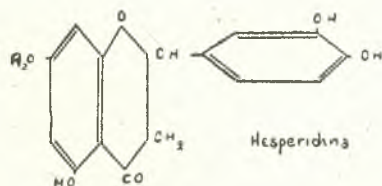
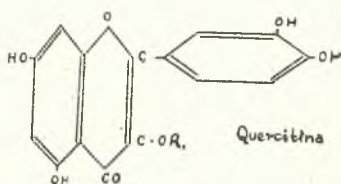
*Propiedades físico-químicas.*

Sus reacciones cualitativas, por ejemplo, frente al cloruro férrico, ál-

calis, reducción del nitrato de plata amoniacal, etc., son realmente las genéricas de los diversos heterósidos flavónicos. Más propiamente específica pudiera considerarse la reacción boro-cítrica descrita por WILSON, WEATHERY y BOCK (644) en 1942, modificada por GLAZKO y colaboradores (645) en 1947, al adaptarla a un preciso método fluoro-fotométrico más específico para la rutina.

### Aplicaciones.

La introducción de este nuevo medicamento en la clínica se inspiró en las observaciones practicadas en 1936 por SZENT-GYÖRGYI y colaboradores (646), lo que les condujo al aislamiento de la sustancia llamada "citri-na" o vitamina P, producto que, según pudo comprobarse más tarde, estaba integrado por la mezcla de los tres glucósidos, por cierto ya de antiguo conocidos: hesperidina, eriodictina y quercitina, cuyas fórmulas se consig-nan a continuación.



### Avitaminosis P.

Las primeras experiencias llevadas a cabo por ARMENTANO, de la escuela del anterior, pudieron demostrar que cobayas escorbúticas con fragilidad y permeabilidad de los capilares alterada respondían a la medicación de ácido ascórbico, desapareciendo el escorbuto, pero manteniendo, en cambio, los fenómenos hemorrágicos. Demostró igualmente que la administración a estos cobayas de extracto de limón exento de ácido ascórbico carecía de eficacia sobre el escorbuto, pero, en cambio, mejoraban notablemente las lesiones de carácter hemorrágico. Ello indujo a pensar que el



escorbuto lo provocaba no exclusivamente la carencia de vitamina C, sino también la de otra sustancia a la que se denominó citrina o vitamina P (inicial de permeabilidad).

A SCARBOROUGH (647, 648, 649 y 650) se debe la demostración de una posible carencia de vitamina P en el hombre y su diferenciación de la carencia de la vitamina C o escorbuto propiamente dicho. Tras sucesivas experiencias, que originaron las teorías y opiniones más diversas, SZENT-GYÖRGYI y colaboradores llegaron finalmente a la conclusión de que el componente fundamentalmente activo de la citrina o vitamina P era la quercitrina, quercitina o quercitrósido. Entonces fué cuando COUCH hizo notar que las sustancias hasta entonces mencionadas como poseedoras de actividad vitamínica P derivaban en su parte aglucónica de la flavona y que el OH en 3 y el doble enlace 2-3 que diferencia el flavonol de la flavonona es el que dota a aquél de una mayor actividad fisiológica. Inspirados en ello, COUCH y sus colaboradores pensaron que no faltaría tal actividad en la rutina, hipótesis que ofrecía el interés derivado de su abundancia en el reino vegetal, de una parte, y de otra, la relativa facilidad de su aislamiento en estado de pureza. Lograda su obtención y puesta en manos de GRIFFITH, rubrica este autor en 1943 con su experimental actuación las sugerencias de COUCH, demostrando plenamente que la rutina poseía también la deseada acción vitamínica P (651 y 652).

Tan interesante investigación movió a diversos autores a la búsqueda de especies poseedoras de rutina en cuantía susceptible de explotación industrial, encontrando COUCH, NAGHSKI y KREWSON (653) que el alforfón o trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum*) contenía en sus hojas y flores un 5 y hasta un 6 por 100 de rutina.

Ampliada el área de las primeras investigaciones por GRIFFITH y COUCH, fueron suministradas durante treinta meses cantidades suficientes de rutina a diversas clínicas, hospitales y médicos particulares, que permitieron obtener ya una experiencia clínica publicada por los primeros autores, en informe conjunto, en 1946, de donde han sido obtenidos los datos que a continuación se resumen (654 y 655).

De 1.219 casos varios, 255 (21 por 100) mostraban incremento de la fragilidad capilar, medida con la técnica de GOTHLIN. Con la administración por vía oral de rutina en dosis de 60-120 miligramos por día, se pudo evidenciar la absoluta atoxicidad del medicamento, ya que tan sólo se advirtió un caso en el que por poseer el enfermo alergia para el alforfón hubo que recurrir a la hesperidina. Se siguieron tratando, so-

Fuentes de origen.

Experimentación clínica.

Fragilidad capilar.

metidos a adecuada y minuciosa observación, 173 casos con fragilidad capilar aumentada, de los cuales en 152 (88 por 100) el índice de Gothlin se hizo negativo, mientras en los 21 casos restantes (12 por 100) dicho índice permaneció invariable o, tras un primer descenso, recuperó nuevamente su anormalidad. Es digno de señalar, no obstante, que de estos 21 casos 15 estuvieron en observación tan sólo seis meses como máximo.

Referiremos muy someramente, remitiendo al lector para más detalle a las citas que oportunamente se consignan, otras aplicaciones clínicas de la rutina derivadas de su acción fundamental de normalizar la fragilidad y permeabilidad aumentada.

*Hipertensión.*

Su actividad como hipotensor ha sido demostrada por COUCH y GRIFFITH (654), SHANNO (656) y otros.

*Hemorragias.*

Se ha hecho bien patente su éxito en el tratamiento de hemorragias diversas; SHANNO (657) informa de su eficacia en las pulmonares no tuberculosas. KUSHLAN (658) refiere otro éxito obtenido en el tratamiento de la telangiectasia hemorrágica hereditaria, opinando, además, que también en las hemorragias producidas por colitis y enteritis ulcerativa la aplicación de la rutina es eficaz, como igualmente lo es en hemorragias retinianas que tienen lugar en casos de retinitis diabética.

*Nefrosis.*

Según THOMAS (659), en ciertas nefrosis en que el paciente revela aumento de la fragilidad capilar la rutina actúa muy beneficiosamente.

SHANNO (657) afirma, por último, que la rutina es sumamente eficaz asociada al tiocianato para combatir la hipertensión, al evitar la fragilidad capilar que ésta produce, abundando en la misma opinión ZFASS (660) en el trabajo publicado en 1947 donde consigna que la rutina es un valioso medicamento para prevenir accidentes vasculares cerebrales, hemorragias retinianas y otros trastornos hemorrágicos de origen indeterminado, pudiendo administrarse los tiocianatos y compuestos con ellos relacionados indefinidamente y eliminando sus riesgos si se asocian a la rutina.

*Antagonismo con dicumarol.*

A la vista del antagonismo que la rutina muestra frente al dicumarol, según demostraron NAGHSKI, COPLEY y COUCH (661) en 1947, sugieren los mismos autores la posibilidad de poderse emplear con éxito la rutina en enfermos que sufren de hemorragias provocadas por excesivas dosis de dicumarol.

*Obtención.*

Los procedimientos de obtención de rutina, muy diversos, están uná-

nimemente basados en dos formas genéricas de operar: en la relativa solubilidad de la rutina en agua a ebullición y su insolubilidad en frío, extrayéndose entonces la droga con agua hirviente, filtración en caliente y cristalización ulterior por enfriamiento, o también extracción con alcohol en frío o en caliente, evaporación, separación de clorofila con disolvente adecuado y cristalización, por último, de la rutina (643, 662, 663 y 664). En ambos casos la recristalización conduce al producto purificado.

Los procedimientos de valoración consignados son diversos. Aparte del fluorofotométrico de GLAZKO y colaboradores (645), basado en la reacción del ácido bórico y el cítrico, han sido ideados otros más modernos, como el de PORTER y colaboradores (665), fundamentado en métodos espectrofotométricos, utilizándose también otros de tipo químico que radican en valorar, previa hidrólisis, los azúcares liberados. Por último, consignaremos los métodos biológicos que miden la prolongación por la rutina de la acción de la adrenalina sobre intestino aislado, como refiere TAMARIT (666), sobre la presión arterial en perro (667) o sobre la vesícula seminal de cobaya (668).

*Valoración.*

*Vitamina T.*—Recientemente se ha comunicado el hallazgo de una nueva vitamina —que quizá sea más bien un complejo vitamínico— en el cuerpo de muchos insectos y hongos inferiores, habiéndose preparado extractos ricos en ella partiendo de levaduras. Estimula la asimilación de los alimentos, aumentando el consumo de oxígeno y la reproducción celular.

El crecimiento del cuerpo es influido favorablemente, aumentándose el tamaño y el peso, aun disminuyendo en un 25 por 100 las sustancias alimenticias administradas. Parece ser que algunos animales, como las hormigas, que en ciertos momentos de su vida sufren una brusca transformación en su forma o tamaño, necesitan para este cambio cantidades considerables de esta vitamina. Su estructura química, aun no bien conocida, parece que permite incluirla en el grupo del ácido fólico (669).

*Hialuronidasa.*—Sustancia natural que, aun conocida su existencia con anterioridad a la última guerra mundial, ha sido introducida en terapéutica después de comenzada ésta, y su realización y aplicaciones prácticas no han tenido lugar hasta estos últimos años.

Su nombre revela que se trata de un enzima mucolítico que actúa sobre el ácido hialurónico. Descubierta en 1928 por nuestro compatriota el eminente bacteriólogo profesor de la Universidad de Yale, de los Esta-

*Historia.*

dos Unidos, doctor DURÁN-REYNALS (670), quien la denominó primeramente "factor de dispersión". Posteriormente, continuó sus trabajos de investigación, en colaboración con HOFFMAN (671) y MACLEAN, demostrando que cuando se inyectaban en un tejido sustancias colorantes o incluso bacterianas se difundían mejor en el mismo siempre que previamente hubieran sido inyectados extractos testiculares.

DURÁN-REYNALS definió el factor de difusión como "sustancias que se encuentran en tejidos animales vivos y que tienen la propiedad común de aumentar la permeabilidad del tejido conectivo".

Más tarde se llegó a la conclusión de que la acción ejercida en dichos extractos testiculares se debía a un enzima al que MEYER y PALMER (672), en 1934, denominaron "hialuronidasa" al identificar al ácido hialurónico como componente esencial del tejido conectivo intersticial que se encuentra en todos los tejidos de soporte elaborado por las células mesenquimatosas, componiendo una especie de barrera que entorpece la penetración y difusión de los líquidos. La hialuronidasa, al hidrolizar el ácido hialurónico, rompe dicha barrera y, consecuentemente, facilita la penetración de las sustancias.

Fuentes de origen.

En el hombre y otros mamíferos se encuentra el enzima, además de en los testículos, también en el esperma, riñones, pulmón y tejidos embrionarios y placentarios. Se ha localizado, además, en los venenos de serpiente y en las secreciones salivares de sanguijuelas e insectos chupadores, así como en algunas bacterias virulentas, como estafilococo y estreptococo, y todavía más, en los *Clostridium*. En los tejidos la hialuronidasa suele hallarse junto al ácido hialurónico, pero no sucede así en el líquido sinovial, donde se encuentra éste y no aquélla, resultando todavía más curioso el hecho perfectamente comprobado de que los microorganismos productores de hialuronidasa no lo son de ácido hialurónico, y viceversa.

Química.

Su estructura química es aun desconocida; se sabe que está siempre unida a una albúmina, y por su condición de enzima es presumible y muy probable que posea naturaleza proteica.

Aplicaciones clínicas.

SANNELLA (673) fué uno de los primeros en sugerir su aplicación en clínica, contribuyendo a ello, asimismo, DURÁN-REYNALS (674) y MEYER (675).

Acaso la más importante, y por supuesto la más difundida, aplicación que hoy se hace de la hialuronidasa deriva de la propiedad que posee de

actuar de manera que los líquidos introducidos en el organismo por vía parenteral puedan ser absorbidos con una rapidez superior a la normal, entre cinco y catorces veces mayor (676, 677, 678 y 679); de ahí que en el problema que plantea muchas veces la administración de un inyectable por vía intravenosa por deficiencias en venas de muchos pacientes, concretamente niños, donde es necesario recurrir al procedimiento de hipodermocclisis, la hialuronidasa desempeña un papel de positivo valor.

En otro aspecto, por virtud de la hialuronidasa, en anestesia local se produce el bloqueo del nervio sin necesidad de inyectar en él directamente el anestésico, según han demostrado en 1949 KIRBY y colaboradores (680), MOORE (681) y TANSIG (682); de ello se obtiene provechoso partido tanto en cirugía como en odontología.

Actualmente se trata de ampliar el área de aplicaciones de este medicamento, encontrándose en plena etapa de experimentación las siguientes:

a) Facilitar la difusión y penetración de la penicilina cuando se administra por instilación y penetración de la penicilina cuando se administra por instilación, como descubrieron en 1949 SORN, SCHIERSON y SUSSMANN (683).

b) Activar la absorción de ciertas sustancias que por ser opacas a los rayos X se utilizan como medio de contraste y se aplican por vía subcutánea previa inyección del enzima, experiencia lograda con éxito en el presente año por SIMON y NARINS (684).

c) Otros investigadores, y concretamente KIRBY y colaboradores (680), han estudiado y continúan trabajando sobre el uso de la hialuronidasa con mesotelioínas para reducir la viscosidad de los líquidos pleural y peritoneal.

d) Experiencias últimamente realizadas, también con resultados positivos, aunque todavía carentes de absoluta confirmación, atribuyen a este medicamento la propiedad de facilitar el embarazo en mujeres hasta ahora estériles y cuya infecundidad era debida a la insuficiente cantidad de hialuronidasa en el semen de su cónyuge.

e) NARINS y colaboradores (685) han realizado en 1948 experiencias *in vitro* relativas al efecto de la hialuronidasa sobre los cálculos urinarios, logrando obtener la fragmentación de cinco de los ocho cálculos sumergidos en una solución de fermento.

Para la dosificación de la hialuronidasa como medicamento se emplean las unidades de "reducción de la turbidez", que los norteamericanos designan TRU (*turbidity-reducings-units*). Unidad TRU es la cantidad de hialuronidasa que produce una reducción de la turbidez causada por 0,2 miligramos de ácido hialurónico en suero de caballo al mismo grado que

la que en idénticas condiciones, pero sin la presencia del enzima producirían 0,1 miligramos de ácido hialurónico.

Puede considerarse atóxica, y algunos fenómenos de hipersensibilidad observados han sido atribuídos exclusivamente a posibles impurezas.

*B. A. L.*—La alusión hecha en el preámbulo de este discurso relativa a las compensaciones que, en fin de cuentas, se cosechan tras la ola destructora de la guerra, tiene en este medicamento su más genuino exponente, ya que los gases de guerra —bien fundada obsesión y pesadilla de los Estados Mayores— fueron el centro de especial atención de los equipos investigadores con orientación encaminada a prevenir y curar las lesiones por los mismos producidas, y, aparte de haber sido germen de algunos productos medicinales, de los que en otro lugar nos ocupamos, permitieron a los investigadores ingleses dar un gran paso en el estudio y solución a problema de tanto interés como el que representaban las intoxicaciones arsenicales.

#### *Historia.*

Los trabajos de ERLICH permitieron conocer en 1909 que la acción tóxica del arsénico se producía por el bloqueo de los grupos SH, que son precisamente los que imprimen actividad a determinados enzimas; pero el terrible pánico que inspiraba derivado arsenical tan temible por sus efectos como la lewisita fué verdaderamente el que impulsó con ritmo extraordinariamente acelerado los trabajos iniciados por PETERS y colaboradores, que en 1936, y ante la plena confirmación de esta manifiesta actividad sobre el SH, polarizaron su esfuerzo a buscar por todos los medios el antídoto eficaz.

Era necesario, por consiguiente, lograr un producto que, provisto de ese mismo grupo SH, fuese capaz de disputar y arrebatarse el arsénico a los sistemas enzimáticos, que quedarían así de nuevo en condiciones de realizar sus funciones específicas.

En 1940 ya se había logrado demostrar que los derivados ditiólicos ofrecían mayor avidez por el arsénico que los monotiólicos; consecuentemente, ditiólico había de ser el anhelado antídoto. Examinadas las propiedades de estabilidad y absorción y también la facilidad de obtención, se seleccionó entre todos ellos como producto ideal el 2-3-dimercapto-propanol o *British Anti-Lewisite* (B. A. L.) (686), que había sido sintetizado en 1942 por SJÖBERG (687). Se trataba de un líquido incoloro de densidad 1,21, parecido a la glicerina y de olor muy desagradable, fácilmente

alterable por los ácidos y el calor, que se estabiliza en la destilación a vacío por adición de amoníaco al 1 por 100 (688).

SJÖBERG siguió dos procedimientos para sintetizarlo: el primero, partiendo de los derivados de la glicerina dibromhidrina, y el segundo, a partir del 1-acetil-2-3-dibromhidrina. En ambos casos la separación se lleva a cabo por medio del derivado mercúrico, que posteriormente se precipita con  $\text{SH}_2$ . Al desarrollar en escala industrial el procedimiento se logró mejorar considerablemente el bajo rendimiento, operando a presión de siete atmósferas y a temperatura de 60-70 grados, consiguiendo que éste llegase a alcanzar un 64 por 100.

La obtención en los Estados Unidos se ha realizado partiendo de un polímero del trisulfuro de oxipropileno (689), por hidrogenación posterior, en presencia de trisulfuro de cobalto como catalizador.

El B. A. L. forma con el arsénico un compuesto poco disociable, soluble y fácilmente eliminable por la orina, propiedades en las que estriba el gran valor de su actual aplicación. Así, se ha utilizado, por ejemplo, por HOLLEY (690), con notorio éxito, en agranulocitosis consecutiva a la arsenoterapia, mostrándose también muy eficaz en el tratamiento de intoxicaciones metálicas por el mismo mecanismo explicado. Es muy activo ante el mercurio (691) y útil, consecuentemente, en las intoxicaciones provocadas por el sublimado corrosivo; también ante el oro (692, 693, 694), en las producidas durante la cura de la artritis reumática, y, en fin, ante el níquel, cadmio, cromo, antimonio y bismuto (695, 696). Por último, experiencias últimamente realizadas parecen indicar que ayuda a eliminar el plomo en el saturnismo mediante previo tratamiento con vitamina D.

*Síntesis.*  
*Aplicaciones clínicas.*

Inicialmente se hizo aplicación cutánea como preventivo de los ataques por el gas, pero el hecho de producir eritemas y edemas característicos impulsó a buscar el disolvente adecuado con el fin de poderlo utilizar por vía inyectable, y, a este fin, comprobada su solubilidad en aceite de cacahuet y benzoato de bencilo, se utilizó esta mezcla para inyectarla en solución al 5-10 por 100.

El B. A. L. no ofrece peligro de acumulación; en dosis excesivas se aprecian algunos fenómenos tóxicos fáciles de combatir con barbitúricos.

Para disminuir la toxicidad del B. A. L. se ha investigado en el campo de sus derivados, tratando de evitar la penetración en el interior de

las células, con lo que se inhibe su acción enzimática vital. DANIEL y colaboradores (697, 698) lo han administrado intravenoso, en forma de glucósido soluble en agua, observando que es cien veces menos tóxico, aunque de más lenta actividad. Para combinar la acción intracelular con la extracelular se administran pequeñas dosis de B. A. L. juntamente con el producto intravenoso, logrando acción más rápida y segura.



## CAPÍTULO VIII

### QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

No hace todavía un año que en este mismo lugar, y con idéntico motivo, se alzó voz tan autorizada como la de mi ilustre y querido compañero el doctor GONZÁLEZ JÁUREGUI para desarrollar el tema de *Medicamentos antituberculosos*. Su interesante documental, magnífica puesta al día de la investigación lograda en ese campo hasta finales de 1948, nos releva ya de consignar aquí nada de lo que con tanta maestría fué entonces expuesto, limitándonos, por consiguiente, a hacer una somera reseña que pueda reflejar los más acusados avances durante el corto plazo transcurrido, referida exclusivamente a los dos agentes medicamentosos más destacados: el ácido p-aminosalicílico y el T. B. 1.

*P. A. S.*—Es ya conocido, y así se hace constar en el magnífico discurso que en el presente capítulo nos sirve de punto de partida (699), que BERNHEIM (700-701) demostró en 1940 la propiedad de los salicilatos y benzoatos de estimular el metabolismo del bacilo tuberculoso. Apoyándose entonces LEHMAN en uno de los genéricos conceptos orientadores de la actual quimioterapia, supuso que tal vez algún derivado del ácido salicílico estrechamente relacionado con éste poseyera un efecto inhibitor del bacilo tuberculoso.

Ensayada una larga serie de estos compuestos, LEHMAN demostró que el ácido p-aminosalicílico poseía en elevado grado acción tuberculostática, opinión que fué corroborada por YOUMANS y colaboradores (702), DUCA, WILLIAMS y SCUDI (703), y GODACRE, MITCHELL y SEYMOUR (704).

*Historia.*

Se sucedieron entonces una larga serie de experiencias *in vivo* (699) con animales de experimentación y los primeros balbuceos de ensayos clínicos, experiencias que, no obstante, hasta hace muy poco tiempo se encontraban en fase inicial por dificultades derivadas de las exiguas cantidades de P. A. S. sintetizadas, de una parte, y, por otra, de los resultados dudosos —por ser contradictorios entre sí— respecto a su toxicidad.

#### Síntesis.

La primera dificultad fué felizmente obviada, ya que el rendimiento alcanzado por ventajosas modificaciones en el curso de la síntesis ha permitido hacer más asequible el medicamento a los fines apuntados. Distintos han sido los caminos seguidos para lograrla ventajosamente. En unos ha servido de punto de partida el anhídrido ftálico, presentando serios inconvenientes la formación de cuerpos isómeros intermedios.

Otros laboratorios han partido para su síntesis del ácido fenilacético. También han sido varios los que han tomado como materia prima inicial el toluol (705), la ortotoluidina (706) y el 4-nitrotolueno (707), con estrecha semejanza.

#### Presencia de la industria española.

A España le ha cabido la honra de haber sido uno de los primeros países productores en escala industrial del P. A. S., ya que en el pasado año estaba resuelta por Laboratorios Pyre la síntesis a partir del tolueno, y a finales del año en curso ha sido el medicamento que ha podido saturar el mercado por suficiente capacidad de producción.

En la actualidad parece existir una marcada tendencia a obtener el P. A. S. mediante el aminofenol, por carboxilación en medio alcalino y a presión en autoclave, pues este cuerpo es fácilmente asequible como producto intermedio en la síntesis de colorantes. Aparte de que su coste inicial es económico, el proceso es más sencillo y la instalación también menos costosa.

La producción mundial de P. A. S., ya en escala industrial considerable y, consecuentemente, a precios de coste más asequibles, ha permitido a los clínicos ampliar el área de sus experimentaciones en casos lo suficientemente numerosos como para poder interpretar como definitivamente concluyentes los resultados obtenidos.

Algunos datos contradictorios revelados por la clínica se atribuyen a las impurezas observadas en algunas partidas de P. A. S. utilizadas.

#### Propiedades físico-químicas.

En estado puro es una sustancia blanca cristalina cuyo punto de fusión no ha sido perfectamente definido, dada su inestabilidad frente al calor, habiéndose citado por varios autores, entre ellos ROSDAHL (708),

O'CONNOR (709) y WHITTER (710), puntos de fusión que oscilan entre 130 y 151 grados.

Poco soluble en agua ( $\mp 0,2$  por 100), sí en el éter, y algo más ( $\pm 4,5$  por 100) en alcohol. Insoluble en benceno.

Químicamente se comporta como anfótero, dando sales tanto con los ácidos como con las bases, habiendo encontrado aplicación en clínica el clorhidrato y el p-aminosalicilato sódico; el primero es algo más soluble en agua que la sustancia pura, pero sus disoluciones precipitan cuando el medio acusa ligero exceso de clorhídrico.

La sal sódica es más soluble, alcanzando el 50 por 100 a 20 grados, siendo su solución neutra o muy débilmente alcalina. Es digno de consignar que una solución acuosa al 3,3 por 100 de sal sódica del PAS cristalizado con dos moléculas de agua, que corresponde a 2,4 del ácido puro anhidro, es isotónica con la sangre. En alcohol se disuelve, aproximadamente, en un 3 por 100; en el éter es poco soluble, y totalmente insoluble, en benceno.

Respecto a su citada manifiesta inestabilidad frente al calor, diremos que las soluciones ácidas, especialmente, se muestran aún más termolábiles que las neutras o débilmente alcalinas. La descomposición que con mayor o menor rapidez se acusa en todos los casos consiste en la descarboxilación del compuesto, que se transforma entonces en m-aminofenol, de débil poder bacteriostático, propiedad a la que podían atribuirse los fracasos obtenidos en las primeras tentativas de síntesis, ya que, indudablemente, conducían muchas veces a este otro compuesto. Consecuentemente, es aconsejable recordar la conveniencia de que la preparación de soluciones estériles de PAS sea conducida por adecuada filtración adoptando todas las precauciones, pero rehuendo el calentamiento.

*Labilidad.*

Las tonalidades de color que se aprecian al obtener en determinadas condiciones soluciones alcalinas parece que no disminuyen el poder tuberculostático del producto.

El PAS en solución ácida produce con el cloruro férrico un color rojo púrpura, reacción que en definitiva no es, como fácilmente se comprenderá, sino un caso particular de la que con dicho reactivo producen todas las sustancias fenólicas, pero que en el caso presente ofrece notable interés, ya que cuando se ha producido totalmente la descarboxilación la adición de cloruro férrico produce un color castaño amarillento.

*Reacciones.*

La coloración amarilla que el PAS produce con el reactivo de EHRlich

puede emplearse para la determinación cuantitativa de la sustancia en productos biológicos, según han descrito en 1948 KEYN y NEWHOUSE (711), A. y P. VENKATARAMAN y LEWIS (712).

Otras varias reacciones coloreadas han sido descritas, entre ellas, la producida con p-nitroanilina, publicada en el pasado año por TENNENT y LELAND (713), así como algunos métodos cuantitativos que hace unos meses estaba a punto a punto de publicar ROSDAHL (714). Los métodos biológicos no difieren esencialmente de los empleados para otros tuberculostáticos.

*Experiencias biológicas y clínicas.*

Mientras el período que pudiéramos calificar de estudio del PAS mediante experiencias *in vitro* e *in vivo* con animales de experimentación puede decirse que abarca principalmente desde su revelación como tuberculostático, el período de experimentación clínica ha acusado su mayor avance en el pasado año, coronándose la experiencia con completo éxito en el transcurso del presente.

En tuberculosis pulmonar, a los trabajos clínicos preliminares de LEHMAN, VALENTÍN, ALÍN, DIFS, DEMPSEY, LONG, etc., publicados en 1946-47, y los que en 1948 han publicado ERDER (715), STEINLIN y WILHELMI (716), han sucedido otros recientes, como los efectuados por VALENTÍN y sus colaboradores (717, 718) (\*), en que nos refieren los resultados obtenidos con la aplicación del PAS a 378 tuberculosos pulmonares, cuya conclusión, sin especificar por separado la influencia sobre diversos síntomas que los autores detallan, puede resumirse diciendo que se observó clara mejoría en un 59 por 100 de los pacientes, permaneció estacionaria la enfermedad en un 13 por 100, progresó ésta en otro 13 por 100 y murieron durante el curso del tratamiento el 15 por 100.

En tuberculosis intestinal ha sido igualmente probada y señalada en numerosos casos la efectividad del PAS por CARSTENSEN, quien en 1948, y en colaboración con SJOLIN (719), refiere los resultados obtenidos al tratar 22 casos, señalando, en definitiva, una desaparición de los síntomas en 19 de ellos (86 por 100) después de dos a cuatro semanas de medicación.

Tras los primeros casos de tuberculosis urogenital tratados con el PAS, poco numerosos y referidos en 1947 por DEMPSEY y LOGG (720), actualmente se están efectuando amplios estudios clínicos por LJUNGGREN y

---

(\*) No ha llegado a nuestras manos, hasta el momento presente, el trabajo original, y sí únicamente un resumen del mismo.

OBRANDT (721), cuyas preliminares conclusiones (\*) hacen prever resultados sumamente halagüeños.

Otros modernos trabajos corroboran los favorables resultados obtenidos más recientemente, abonando también los que se encuentran en vías de estudio relativos al tratamiento con PAS de pacientes afectados por tuberculosis tráqueobronquial y laríngea —VON ROSO (\*\*)—, miliar y meníngea —VALLENTÍN y colaboradores (718), STAVENOW (722), CARSTENSEN y SÖDERHJELM (723) y otros autores cuyos trabajos todavía no han sido publicados—, llegando a la conclusión de que los éxitos son más favorables cuando el medicamento se combina con estreptomina y sulfamidas, éxitos observados también en el tratamiento de la pleuresía y del empiema (VALLENTÍN), tuberculosis cutánea: lupus, etc. LEMMING) (724), y otros tipos de tuberculosis que abrigan optimistas esperanzas a la vista de las primeras experiencias realizadas. Los resultados clínicos revelados en las recientes y bien documentadas publicaciones del doctor GONZÁLEZ MARTÍN y otros fisiólogos españoles confirman estas conclusiones.

La ventaja singular del PAS estriba en su baja toxicidad para el hombre, ya que en dosis de 20 a 30 gramos cada veinticuatro horas no se advierten efectos tóxicos, y sí tan sólo en ocasiones ligeros trastornos gástricos, fácilmente combatidos con bicarbonato sódico o fosfato y carbonato cálcico a partes iguales.

Su absorción por el tracto intestinal es tan rápida como su eliminación por el riñón.

La vía de administración más experimentada y también más aconsejada es la oral, en dosis de 14 gramos, aproximadamente, en las veinticuatro horas. No obstante, se han experimentado también las vías intrarraquídea (meningitis tuberculosa), intrapleural (pleuresía y empiema), local, en compresas o pomada (fistulas); intramuscular e intravenosa (que no son recomendables, por provocar las dosis terapéuticas por este conducto trastornos locales) y, finalmente, por inhalación, obteniéndose por esta última vía, así como también por la intralumbal, resultados aun no concluyentes.

Como puede deducirse de esta breve información que revelan las precedentes experiencias clínicas realizadas con este nuevo medicamento fren-

---

(\*) No ha llegado todavía a nuestras manos el trabajo original, y sí únicamente un resumen del mismo.

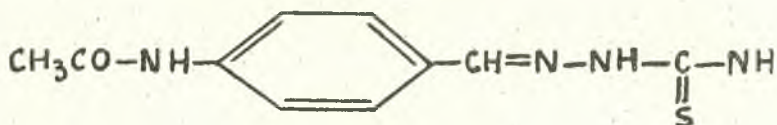
(\*\*) Trabajo que, según nuestras noticias, no ha sido todavía publicado.

te a las diversas formas de tuberculosis, no puede formarse todavía juicio definitivo sobre su auténtico valor, pero sí puede rotundamente afirmarse que el PAS significa un importante paso en el tratamiento de esta terrible plaga, necesitando, no obstante, todavía el concurso de los restantes medicamentos conocidos, a los que, lejos de desplazar, encuentra en ellos el aglutinante con cuya asociación se logran hasta ahora los mejores éxitos.

*Química.*

*T. B. I.*—La quimioterapia antituberculosa registra con el compuesto denominado T. B. I-698 un nuevo y eficaz agente, cuya auténtica utilidad trataremos, en lo posible, de puntualizar, deduciéndola de las referencias sobre el particular recogidas.

Es el T. B. I-698 la tiosemicarbazona del p-acetaminobenzaldehído,



que en 1946 citan DOMAK, BEHNISCH, MIETSCH y SCHMIDT (725), revelando el primero de estos autores (726) en 1948 la génesis de su descubrimiento, como consecuencia del estudio experimental del sulfatiodiazol, cuyos efectos como bacteriostático publicaron también en 1948 BEHNISCH, MIETSCH y SCHMIDT (727), al advertir que la semicarbazona, materia prima intermedia en la síntesis del tiodiazol, era también bacteriostática, a pesar de no existir en su molécula los grupos sulfonamídico, tiazólico ni tiodiazólico, apreciación que instigó a los investigadores a sintetizar una serie de tiosemicarbazonas, entre ellas, la que nos ocupa.

*Historia.*

*Experimentación biológica.*

Se ha mostrado el T. B. I frente a los bacilos tuberculosos tan activo como los tiazoles y tiodiazoles de más acusada especificidad; pero es digno de hacer notar que el mecanismo de acción debe ser distinto al de éstos, toda vez que la cualidad tuberculostática no es antagonizada por el ácido p-aminobenzoico ni por las peptonas.

*Experimentación clínica.*

Se sucedieron en seguida las pruebas *in vivo* sobre diferentes tipos de tuberculosis experimental, provocada en variadas especies de animales, con positivos resultados; en cobayas infectados se observó que entre las tres y cinco semanas de iniciado el tratamiento con T. B. I aparecieron las primeras alteraciones morfológicas de los bacilos tuberculosos, y que en algunos animales que recibieron altas dosis (200 a 300 miligramos) no

se advirtió la presencia de bacilo alguno, aun después de transcurrido cierto tiempo. Por otra parte, pudo comprobarse simultáneamente una excelente tolerancia para el fármaco, hecho que decidió a realizar los primeros estudios clínicos en el hombre.

Los primeros resultados aparecen en 1947, al dar cuenta KALKOFF y MANCORPS (728) de haber conseguido la curación clínica de casos de lupus hasta entonces resistentes a todos los demás agentes. En octubre de 1948, AROLD informó en Wiesbaden, ante la Asamblea de la Deutsche Tuberkulogesellschaft de haber obtenido con la aplicación del T. B. 1 un 80 por 100 de curaciones de tuberculosis laríngeas rebeldes también hasta entonces a todo tratamiento.

En 1949, HEILMEIER (729) hace un estudio clínico del T. B. 1, del que se saca en consecuencia que este medicamento es particularmente eficaz en el tratamiento de la tuberculosis intestinal y de vejiga, pero no así en la del riñón, resistente a todo tratamiento, ni tampoco en la miliar y meningitis tuberculosa, que son, como es sabido, las que mejor responden a la estreptomocina, coincidiendo también con esta última afirmación DELFS (730), en el trabajo publicado precisamente en el año actual.

En definitiva, si bien en la tuberculosis pulmonar no pueden interpretarse los resultados obtenidos con carácter muy genérico, no obstante los recientes trabajos experimentales de HEILMEIER (729) y de STURM (731), efectuados durante el año en curso, revelan claramente que las activas formas exudativas pueden conducirse a un estado tan sumamente favorable como para hacer posible la intervención quirúrgica. Por otra parte, STURM, después de tratar con el T. B. 1, durante seis meses, más de 200 pacientes, de los que 117 lo eran de extrema gravedad, hasta el punto de no haber sido admitidos en ningún Sanatorio ni aceptada tampoco la operación quirúrgica, el autor obtiene éxitos terapéuticos en un 50,4 por 100, lo cual, si bien cuantitativamente no parece, a primera vista, éxito sorprendente, en cambio, desde un punto de vista cualitativo, el resultado es francamente halagüeño si se tiene en cuenta que además de ser graves todos los casos tratados, más del 21 por 100 del total lo eran absolutamente desesperados.

El mecanismo de acción, estudiado principalmente por HEILMEIER y por STURM, encuentra su explicación en dos acciones simultáneas, una específica e inespecífica la otra, referidas en cuanto respecta a su efecto terapéutico en la tuberculosis. En virtud de la primera se muestra *in vitro*

*Mecanismo de acción.*

como bactericida frente al bacilo tuberculoso, aun cuando mucho menos activo que el PAS (de 10 a 100 veces) y que la estreptomycinina.

Merced a una acción inespecífica, se pretende explicar el hecho de que, en cambio, *in vivo* posea la misma actividad que el PAS en dosis cincuenta veces menor. La explicación de esa acción inespecífica parece que ha tratado de buscarse en su actuación sobre coloides del plasma o sobre las toxinas del circulatorio. En todo caso, lo verdaderamente interesante es poner de relieve que esta inespecificidad, por su forma de actuar, abre a este nuevo medicamento amplios horizontes en el campo de la terapéutica, toda vez que ya HEILMEIER ha observado experimentalmente que en procesos tuberculosos, tales como poliartritis reumática, determinadas metástasis carcinomatosas y estados de grave sensibilización alérgica se obtiene con su aplicación un rápido descenso de la velocidad de sedimentación.

Es, pues, evidente que el T. B. 1 representa un notable progreso en la conquista de nuevos medicamentos antituberculosos; pero al igual que el PAS, es menester afirmar que su aparición no puede significar, en modo alguno, el desplazamiento total de los medios clásicos de que hasta ahora venía disponiendo el clínico para el tratamiento de la tuberculosis.

El Instituto de Biología y Seroterapia IBYS ha sido el primer laboratorio nacional que ha realizado con éxito la síntesis del T. B. 1.



## CAPÍTULO IX

### QUIMIOTERAPIA ANTIPALUDICA

En el momento de empezar la segunda guerra mundial contábamos con los siguientes poderosos antipalúdicos sintéticos: Atebrina (sin., Atabrine, Quinacrine, Mepacrina, Metoquina, Acriquina), Plasmovina (sin., Pasmaquina, Plasmocida, Prequina) y Certuna.

*Historia.*

Todos fabricados industrialmente, excepto la Certuna, que mantenían en reserva de fabricación los alemanes (*I. G. Farbenindustrie*) como secreto comercial.

Pese a la aparente extensa gama de antipalúdicos consignados, ninguno de ellos puede considerarse como el agente ideal. En definitiva, ni la quinina ni los antipalúdicos de síntesis son eficaces en sentido profiláctico; y por otra parte, tampoco evitan las recidivas tardías. Sin duda, estas dos lagunas han sido los poderosos estímulos que han movido a mantener una permanente investigación en busca de otros medicamentos más eficaces.

Otras circunstancias vinieron a hacer más apremiante la necesidad de acelerar estas investigaciones, aparte de la importancia que socialmente reviste el paludismo, era inquietud sobradamente fundada de los Estados Mayores que en la pasada guerra, concretamente en el frente de los Balcanes, el paludismo había producido tantas bajas o más que la misma guerra en sí, y en el frente del Piave, el ejército italiano tuvo 22.671 bajas solamente por su causa; y recordemos que según MALCON WATSON (732), fué precisamente el paludismo quien truncó la marcha triunfal de Alejandro Magno.

*La guerra y el problema del paludismo.*

En segundo lugar, la producción industrial de antipalúdicos sintéticos estaba casi prácticamente absorbida por los laboratorios alemanes.

Por último —dice WINCKEL— la quinina era casi un monopolio de

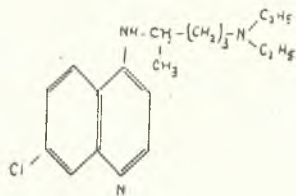
la isla de Java, que al ser ocupada por los japoneses agravó considerablemente la situación de los aliados en terapéutica antimalárica.

En esta fiebre de incesantes investigaciones puede afirmarse que fué el *test* de ROEHL o prueba del paludismo aviar el que permite comprobar la eficacia terapéutica de los nuevos medicamentos (733).

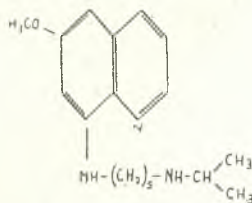
Los investigadores orientaron sus pasos hacia la busca de cuerpos más eficaces y menos tóxicos que los conocidos y, a ser posible, naturalmente, de molécula más sencilla; es decir, cifándose al enunciado promulgado en 1850 por la Sociedad Francesa de Farmacia: "Que poseyera los mismos efectos terapéuticos y redujese el costo de su producción." La labor realizada ha sido, efectivamente, muy grande, y en su mayor parte se ha reservado su divulgación hasta la terminación de la guerra.

Compuestos quinoleínicos.

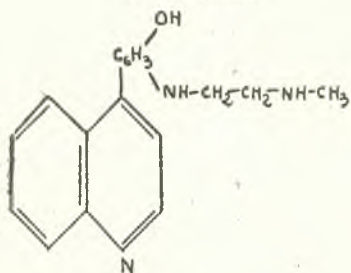
La quinina y los tres antipalúdicos antes mencionados tienen en su molécula de común el anillo de la quinoleína, y por eso, la investigación se dirigió hacia la síntesis de compuestos que fuesen precisamente derivados de la quinoleína o que tuviesen por lo menos su anillo piridínico, llegando así a sintetizarse en los Estados Unidos, aproximadamente, 15.000 compuestos derivados quinoleínicos y piridínicos. Entre los primeros, algunos resultaron eficaces: Cloroquina (Resorquin, SN 7618, Aralen), Pentaquina (SN 13.276), Isopentaquina y Gamoquina.



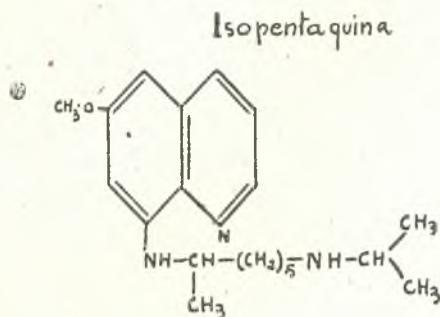
CLOROQUINA



PENTAQUINA



Gamoquina



Isopentaquina

Como puede apreciarse en las precedentes fórmulas estructurales, estos derivados quinoléinicos se diferencian por la posición de la cadena lateral, situada en el carbono 4 en la cloroquina y gamoquina y en el 8 (tipo plasmocina) en la pentaquina e isopentaquina; los dos primeros tienen además un átomo de cloro en posición 7.

La Cloroquina fué originariamente preparada y patentada por químicos alemanes, con el nombre de Resoquina, en 1939; pero en razón a su poca eficacia, poco después fué descartada.

El Council on Pharmacy and Chemistry (734) dice que se obtuvo este cuerpo "desarrollando enteramente una patente alemana". Otros autores (735) lo consideraron como el mejor arma contra el paludismo. Pero los americanos perfeccionaron la síntesis de uno de los cuerpos intermedios necesarios para la obtención de la Cloroquina.

La Cloroquina mereció durante la guerra un ensayo profundo y detenido por una comisión integrada por los mejores malariólogos americanos (736). En el trabajo a que se refiere la anterior cita bibliográfica se hace un completo y detenido resumen de sus resultados, también comparativos con la atebrina.

La toxicidad de la Cloroquina es análoga a la de la atebrina, aunque por no ser derivado acridínico no produce la coloración amarilla de la piel. Las molestias que origina consisten en dolor de vientre, diarreas, cefalalgias, trastornos visuales, pruritos, etc., que aparecen al principio del tratamiento y son transitorias.

Su absorción y eliminación del organismo son también análogas a las de la atebrina.

Sin embargo, su acción sobre el paludismo aviario experimental es mayor que la correspondiente a la atebrina en una relación variable, según la cepa de plasmodio (tres veces mayor para el *P. catamerium*; cinco a trece veces, para el *P. gallinaceum*, y dos veces y media, para el *P. lophura*). Carece en absoluto de valor profiláctico; tampoco evita totalmente las recidivas.

En resumen, la Cloroquina no difiere cualitativamente en su acción de la atebrina; tiene sobre ella ventajas cuantitativas, en lo que respecta a toxicidad, actividad, mayor distanciamiento de las recidivas y efecto preventivo.

En el mismo año 1946 se anunció por P. H. LONG (737) el descubrimiento de un nuevo derivado de la 8-amino-quinoléina, que más tarde recibió el nombre de Pentaquina.

*Cloroquina.*

*Pentaquina.*

La Pentaquina resultó muy eficaz en el tratamiento del paludismo aviar. En el hombre fué ensayada primeramente por J. F. MONK (738) en una serie de 25 enfermos de terciana, administrando una dosis de seis centigramos. En el ataque agudo el efecto curativo fué espectacular por su rapidez; pero este grupo de enfermos tuvo un 12 por 100 de recaídas. En otro, a los que además se les dió 1,8 gramos diarios de quinina, el porcentaje de recidivas fué del 11,5. En ambos grupos, la mitad de los enfermos tuvieron manifestaciones tóxicas, prueba evidente de que esta dosificación no podía emplearse en la práctica rutinariamente.

En el IV Congreso Internacional de Paludismo, celebrado en Washington en mayo de 1948 (739), en el que España estuvo tan dignamente representada por los doctores CLAVERO DEL CAMPO y SUCH (740), se reconocieron como agentes antipalúdicos muy eficaces a la pentaquina y a la isopentaquina, acuerdo que fué objeto de numerosas comunicaciones, todas ellas coincidentes en considerar a la pentaquina demasiado tóxica a las normales dosis terapéuticas necesarias, siendo la hemolisis aguda intravascular su efecto nocivo más acusado y peligroso, como ocurría con la plasmocquina.

#### *Isopentaquina.*

En el mismo congreso, en el que se reconoció la eficacia de la isopentaquina, dada la ventaja de su menor toxicidad sobre su isómero, se la estimó unánimemente como el mejor antipalúdico conocido, especialmente aplicado en asociación con la quinina. La dosificación recomendada, a propuesta de los malariólogos americanos ALVING y COATNEY, fué de un centigramo de isopentaquina y 33 centigramos de quinina cuatro veces al día durante catorce consecutivos. Pero, no obstante, después del primer tratamiento se produjeron todavía un 25 por 100 de recidivas, que disminuyeron al 2 por 100 al hacer un segundo ciclo terapéutico.

#### *Gamoquina.*

En el año 1946 la American Chemical Society (741) celebró una de sus asambleas, en la que se dió cuenta del descubrimiento de un nuevo antipalúdico: la Gamoquina. Ante la expectación del descubrimiento, se prodigaron las informaciones, apareciendo la primera sobre su actividad en el paludismo aviar (742) en comparación con la quinina. GENCRICH encuentra que es seis veces más activa contra el *P. cathamerium*; COATNEY afirma que es ocho veces superior sobre el *P. gallinaceum*; PORTER señala la cifra de veintiocho veces, y MARSHALL la de quince, contra el *P. lophura* del pato.

Investigaciones efectuadas en hombres impaludizados (743 y 744) descubrieron la dosis terapéutica, cifrada entre 350 y 400 miligramos.

Cuando COGGESHALL (745) efectuó los primeros ensayos clínicos en las islas del Pacífico, y SIMEONS y CHATRE, en la India (746), investigaron la posibilidad del tratamiento con una dosis única, encontrando como óptima la de 10 miligramos por kilo. Casi simultáneamente, HALAWANI y colaboradores (747), en Egipto, administraron dos veces al día 50 miligramos, observando que a los dos días los parásitos habían desaparecido en sangre, pese a que en algunos casos necesitaron prolongar el tratamiento hasta cuatro días. En otro grupo de enfermos comprobaron la eficacia de dosis únicas de 500 miligramos. Independientemente de los anteriores, MEIN y ROSADO (748), en el valle de Amazonas y Pebido, y SOUZA y BEZERRA (749), en el valle de Río Doce, llegaron a idéntica conclusión sobre dosis óptima, dosificación que fué, en definitiva, la recomendada por MEIN y DEANE en su comunicación al Congreso de Washington (739), añadiendo que este medicamento no es activo sobre los gametocitos del *P. falciparum*. Otros resultados igualmente favorables fueron comunicados por COGGESHALL, SIMEONS y CHATRE (750 y 751).

Las dosis terapéuticas recomendadas fueron bien toleradas por los animales de experimentación, y en el hombre su toxicidad fué estudiada en 16 voluntarios, que la tomaron diariamente durante seis semanas, manifestando algunos, al final de la cuarta, astenia, insomnio, molestias epigástricas y pérdida de apetito.

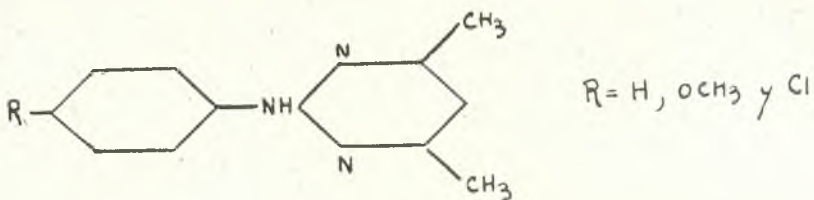
En Inglaterra las investigaciones siguieron otro rumbo, buscando núcleos distintos del quinoleínico. No hay que olvidar que en 1937 se había descubierto que las sulfonamidas ejercen una marcada acción preferente sobre la fase primaria del paludismo aviar, y, siguiendo los ingleses las ideas del profesor WARRINGTON WORKE, ya fallecido, se modificó el *test* de ROEHL, infectando las aves no con esporozoítos, sino con formas hemáticas del plasmodio (752). A este respecto, la doctora RIVERO ha propuesto como nuevo *test* para medicamentos antipalúdicos la inoculación experimental de la paloma por el *Hemoproteus columbae* (753).

Los investigadores ingleses CURD, DAVEY y ROSE, decididos a buscar nuevas drogas antipalúdicas, abandonan los trillados caminos de los derivados quinoleínicos, desechan también otros ya ensayados (fenantridinas, benziminozoles y carbazoles) y dirigen sus pasos directamente a la obtención de nuevos compuestos de más simplificada síntesis. Recogen la sospecha emitida por LOCKART y TURNER en 1937 como consecuencia de la actividad antimalárica de las sulfamidas, de que las pirimidinas con radicales alquilamínicos debían ser activas contra el paludismo, y como

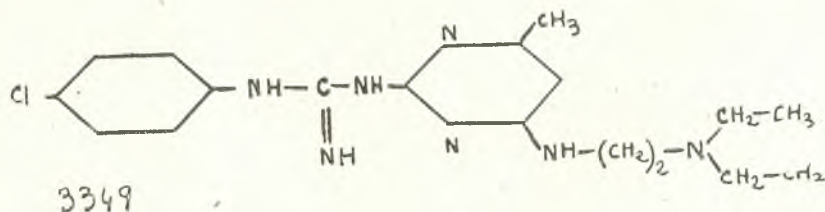
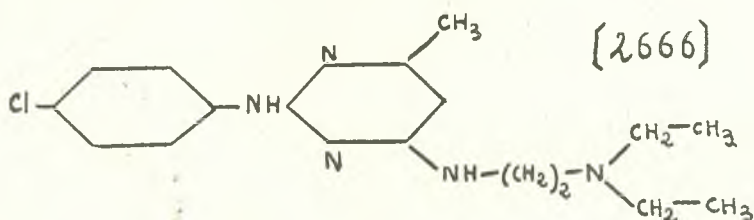
*Sulfamidas.*

*Derivados pirimidínicos.*

la atebrina, en su forma tautómera, contiene un residuo de p-anisidina, ensayaron primeramente derivados pirimidínicos de la p-anisidina del tipo que se consigna.



Desgraciadamente, todos ellos resultaron ineficaces, pero su ingenio y perseverancia no desmayan, y entonces, pensando en la fórmula de la atebrina, decidieron sustituir un  $CH_3$  por la cadena alquilamínica de la atebrina, y así nació el compuesto 2666.



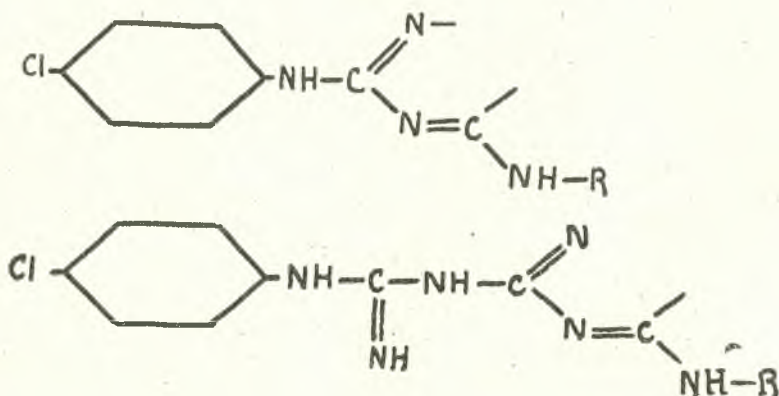
producto que resultó activo en el paludismo aviar, pero ineficaz en el humano. Ante este desencanto, decidieron modificar el grupo arílico de la molécula, obteniendo un número grande de compuestos, entre ellos el 3502, más activo todavía contra el *P. gallinaceum*, y el 3349, que al fin ya manifestó actividad sobre los plasmodios humanos (754).

Como se ve en las fórmulas expuestas, el 3349 resulta de introducir un grupo guanidínico entre el arílico y el anillo pirimidínico del 2666.

Fueron ADAMS y SANDERSON (755, 756, 757 y 758) los primeros investigadores encargados de estudiar los efectos del 3349, tratando siete casos de terciana benigna inducida por inoculación de sangre y 17 casos más de infección natural, todos ellos con buenos resultados, pero se observaron, no obstante, algunas manifestaciones tóxicas: cólicos, diarreas y cefalalgias. Simultáneamente se trataron también 25 casos de terciana maligna, en su mayoría crónicos, en recidiva, cuyos resultados fueron igualmente buenos, pero algunos enfermos recayeron al cabo de una a tres semanas. Los éxitos inmediatos fueron iguales en una serie mayor de casos tratados, pero en todos ellos hubo de registrarse un alto número de recidivas (aproximadamente, del 70 por 100). Por otra parte, se llegó a la conclusión de que el compuesto carecía de acción gameticida.

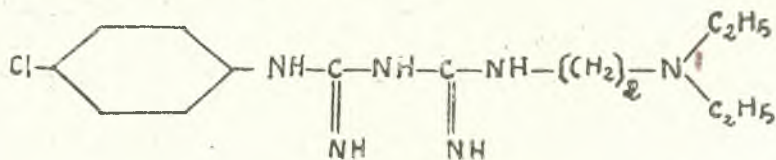
SPINKS (759) y SPINKS y TOTTEY (760) estudiaron los métodos de dosificación en sangre y en orina (761).

Los precedentes resultados imponían la necesidad de encontrar un nuevo cuerpo más completo, y fué entonces cuando CURD, DAVEY y ROSE (762) se decidieron a seguir un camino inverso. Concibieron como punto de partida el 2666 y el 3349, simplificando la molécula para ver en qué punto desaparecía la actividad y qué radicales químicos eran los determinantes de la actividad antipalúdica. Los aludidos compuestos constan esencialmente del anillo pirimidínico, del radical arílico y del alquilamínico. Pensando que la misión de la pirimidina era únicamente la de suministrar dos N terciarios orientados en forma favorable para el prototropismo, dedujeron que el resto del anillo podría suprimirse, dejándolo reducido a los siguientes esqueletos:

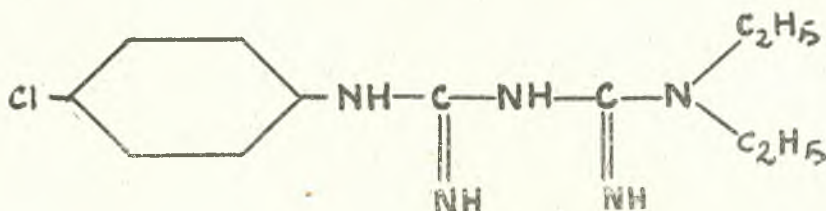


restos que al poder considerarse como derivados hipotéticos de la di y la triguanidina, respectivamente, los decidió a investigar el efecto de los derivados de la guanidina.

Así, obtuvieron primero el compuesto

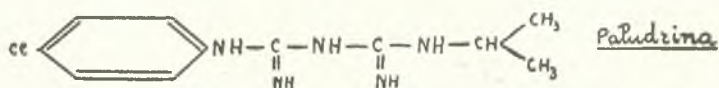
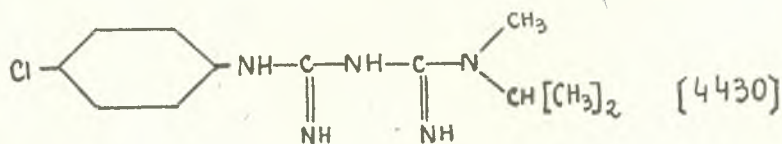


que resultó inactivo sobre el *P. gallinaceum*, atribuyéndose este resultado a su carácter excesivamente básico, obteniéndose entonces otro nuevo cuerpo al suprimirle el grupo aminoetilico:



4430  
Paludrina,  
Cloroguanida,  
Proguanil.

y de éste, por modificaciones en los sustituyentes del N, se llegó primero al compuesto 4430 y por fin al 4888: Paludrina, que fué denominada por los americanos clorhidrato de Cloroguanida (763) y Proguanil.



Ambos cuerpos son sustancias cristalinas y solubles en el agua. El 4430 es activo sobre las formas exoeritrocíticas del *P. gallinaceum* y el 4888 es activo sobre el *P. cathamerium*, *P. lophurae*, *P. gallinaceum* y *P. relictum*.



La actividad antimalárica de la Paludrina fué estudiada por primera vez en el hombre por ADAMS, TOWNSHEND y KING (764) sobre 44 casos de terciana maligna. Los efectos inmediatos fueron buenos, pero más de la mitad de los casos recidivaron. Los gametocitos persistieron en sangre periférica hasta el sexto día de tratamiento. Otros nueve casos infestados fueron también tratados por *P. falciparum* con análogo resultado. Los gametocitos persistieron en algún caso hasta un mes y la tercera parte de los casos recidivaron.

Los métodos de dosificación, estudiados por SPINKS y TOTTEY (765), fueron de singular eficacia para conocer la concentración del medicamento en sangre.

La actividad de la Paludrina sobre la terciana benigna fué ensayada por ADAMS, MAEGRAITH, KING, TOWNSHEND, DAVEY y HAVARD (766), con dosis entre 10 y 700 miligramos cada doce horas durante catorceveintiocho días. La fiebre desaparecía dentro de las cuarenta y ocho horas. Al cabo de los primeros cuatro días desaparecían también los parásitos, sobre todo, con dosis de 500 miligramos. La tolerancia fué buena, salvo ligeros síntomas de dolor epigástrico y vómitos en las primeras tomas en algunos casos.

Después de la administración, la droga desaparece rápidamente de la sangre, continuando algunos días visible en orina.

Los mismos autores estudiaron el tratamiento de 22 casos infestados por el *P. falciparum* en una dosificación igual a la empleada en los casos benignos (767); la fiebre y las formas asexuadas de los parásitos desaparecieron rápidamente, pero los gametos aparecieron al segundo día, persistiendo durante todo el tratamiento.

Este trabajo, conjuntamente realizado por la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool y los técnicos de la industria química inglesa de mayor relieve, en su laboratorio de Manchester, fué silenciado como secreto de guerra. Los resultados fueron publicados en el número especial de los *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* de diciembre de 1945.

Posteriormente, la Paludrina ha sido objeto de amplios ensayos por diversos autores: MAEGRAITH, ADAMS, KING, TOTTEY, RIGBY y SLADDEN (768); MAEGRAITH, ADAMS y colaboradores (769); MONK (770); todos ellos ingleses; por los rumanos: CIUCA, SOFLETE, CONTATINESCO y TERITEANU (771); CIUCA, BALLIF, CHELARESCU y colaboradores (772) y 773); por la escuela australiana: FAIRLEY H. y colaboradores (774 y

775) y H. FARLEY (776 y 777), y por la escuela holandesa: WINKEL (778).

La síntesis de los precedentes trabajos conduce a la conclusión de que la dosis de 100 miligramos de Paludrina es suficiente para curar clínicamente los casos producidos por el *P. vivax*, dosis que puede, además, actuar como profiláctico causal, comprobándose también que las formas asexuadas desaparecen más tardíamente que cuando se administran dosis repetidas, volviendo a aparecer de tres a ocho semanas después, originando recidivas que ceden inmediatamente con una simple aplicación de 100 miligramos. Para evitarlas, la escuela de Liverpool recomienda con éxito seguro la administración de 100 miligramos una vez por semana, ininterrumpidamente, durante los seis meses siguientes, siendo admirable la disciplina de los enfermos ingleses, que cumplen los consejos de la Escuela de Medicina Tropical, de comunicarla por escrito las incidencias que en el curso del tratamiento puedan surgir, fórmula al parecer difícilmente asimilable por los pacientes rumanos y que explica el fracaso que apuntan en sus publicaciones, lamentación que el doctor CLAVERO (779) refleja también en su trabajo; he ahí la causa de las recidivas apuntadas por abandono precoz del tratamiento.

En resumen, la Paludrina, desde el punto de vista de recidivas, no ofrece sensible ventaja sobre otros antipalúdicos, pero, en cambio, tiene un estimable valor como profiláctico, según ha demostrado FAIRLEY utilizando personas voluntarias. Su efecto profiláctico es completo para el *P. falciparum* y parcial para el *P. vivax*, lo que la hace superior a la plasmoguina, cuya eficacia indiscutible como profiláctico está limitada por la proximidad entre las dosis terapéuticas y las tóxicas.

En enero de este mismo año, los médicos indios CHAUDHURI, CHAKRAVARTI y colaboradores (780) han publicado los primeros resultados obtenidos aplicando la Paludrina por vía intravenosa, que, en general, ha sido bien tolerada.

En este mismo año también COVELL y colaboradores (781) tratan 25 enfermos de *P. falciparum* con 300 miligramos, dos veces al día, durante diez, observando la persistencia de los gametocitos, que por cierto se vuelven negativamente infectivos para los mosquitos, por lo cual puede estimarse la Paludrina como gametocida indirecto. Reforzando este método con 900 miligramos de atebrina en tres dosis en el primer día de tratamiento, se acorta la duración de la fiebre y síntomas clínicos, por término medio, veinticuatro horas.

En lo que respecta al refuerzo de la actividad de la Paludrina por asociación con otros antipalúdicos, son dignos de considerar los resultados descritos por WINCKEL en el trabajo anteriormente citado, según el cual la asociación quinina + Paludrina es inferior a la de quinina + plasmocinina, y la combinación Paludrina + plasmocinina es inferior a la de quinina + plasmocinina.

Intramuscularmente, la Paludrina ha sido utilizada en forma de lactato, y su efecto ha sido estudiado por INNES (782), demostrando que produce necrosis muscular con marcada reacción inflamatoria.

El mecanismo de acción de la Paludrina parece ser distinto al de los antipalúdicos anteriormente descritos, pues no muestra el antagonismo con la riboflavina que MADINAVEITIA descubrió en aquéllos (783).

Es curiosa la hipótesis tan sugestiva emitida por CURD y ROSE, según la cual la Paludrina actuaría en virtud de una interferencia con el metabolismo porfirínico o con el sistema enzimático del parásito. MARSHALL cree que produce una inhibición de los procesos de oxidación del parásito en el interior de los eritrocitos, pero sin afectar directamente la degradación anaeróbica de la glucosa a ácido láctico.

Antes de finalizar este trabajo, parece oportuno recoger también el resultado de las últimas investigaciones efectuadas por los alemanes a este respecto, cristalizadas al parecer en un nuevo compuesto denominado Sontoquina, de estructura química mantenida por ellos en secreto, según el profesor KIKUTH (784). Su actividad experimental es algo inferior a la de la atebriina, y dada la insuficiencia de datos es prematuro enjuiciar su supuesta ventaja, que acaso pudiera radicar en su mejor tolerancia por los enfermos.

La Sontoquina, después de la guerra, ha sido aprovechada por los franceses, que han dado a conocer su composición. Se trata de un cuerpo que había sido sintetizado en 1936 por ANDERSAG, y que, en definitiva, es la 3-metil-cloroquina; en Francia ha recibido el nombre comercial de Nivaquina (785 y 786).

Se emplea al estado de clorhidrato, con el nombre de Sontoquina o Nivaquina C; como sal del ácido metilen-bis-oxinaftoico, al que se denomina Sontoquina o Nivaquina M, y como sal del ácido resorcincarbámico, llamado Sontoquina o Nivaquina R.

Por último, recogeré, ampliando la alusión hecha durante el curso del trabajo, a la eficacia de algunas sulfamidas en la terapéutica del paludismo.

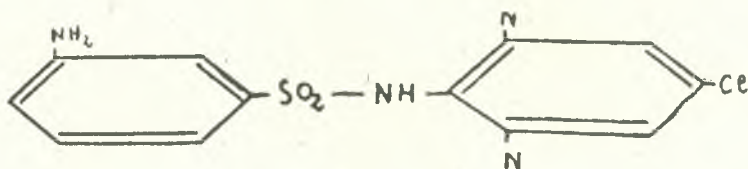
Tras de demostrar en 1941 SCHWARTZ y colaboradores (787) que el

*Mecanismo de acción de Paludrina.*

*Sontoquina. (Nivaquina).*

*Sulfamidas.*

sulfatiazol poseía cierta actividad antipalúdica, aunque más lenta que la quinina, posteriormente, en 1946, ENGLISH, CLARK, SPHERD, NYARSON, KRAPCHO y ROBLIN (788) sintetizaron una serie de sulfanil-amino-pirimidinas, entre ellas, la Metaclorhidrina, es de activa eficacia contra el *P. ca-*



*themmerium* (789), en el que las sulfanilamidas usuales habían fracasado, mientras que, a diferencia de éstas, las pirimidínicas no son antibacterias. En la actualidad se estudia su posible aplicación en el paludismo humano, con fundadas esperanzas.

Entre las varias estructuras químicas que han sido, y siguen siendo, objeto de estudio (790 y 791), citaremos, además de los derivados de la quinoleína (792, 793, 794, 795, 796, 797 y 798), acridina (790) y pirimidina (799, 800, 801, 802 y 803), la piridina (804), la cinolina (805) y derivados de la pantoiltaurina (806).

## CAPÍTULO X

### QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA

El cáncer es una enfermedad de una importancia social extraordinaria, ya que en edades superiores a cuarenta años, de cada cinco defunciones, una lo es por cáncer.

Esta terrible realidad justifica el que la atención de los investigadores se haya dirigido a buscar un tratamiento ideal de tan temible plaga. Desde que en 1915 los japoneses YAMAGIWA e ICHIKAWA (807) lograron por vez primera producir experimentalmente cáncer en animales, la labor hasta hoy realizada ha sido muy copiosa. El cáncer sabemos provocarlo de muchas maneras; pero nos falta, como dice DOODS (808) explicar la relación fundamental que debe existir entre el mecanismo de acción de cada una de ellas. He ahí las dificultades con que tropieza la quimioterapia del cáncer: la célula cancerosa no se diferencia de la normal más que por una reorientación especial de la constitución enzimática; sus proteínas son químicamente iguales, están constituidas por los mismos aminoácidos y son también inmunológicamente indiferenciables. La única variación química, descrita por KÖGL (809), y consistente en que las proteínas tumorales estarían constituidas por las formas d- de los aminoácidos, no ha sido suficientemente confirmada como para aceptarla hoy sin reservas. Por esto, si las proteínas tumorales son iguales a las normales del organismo, se explica que éste no reaccione contra el cáncer como lo hace contra la presencia de las proteínas extrañas de las bacterias, y, por otra parte, los medicamentos capaces de reaccionar con las albúminas tumorales, lo harán también con las normales del cuerpo, y de ser tóxicos para el tumor, lo serán también para el organismo. Las posibilidades de una qui-

*Introducción.*

mioterapia específica, en el sentido de EHRLICH, son muy limitadas en el caso del cáncer.

El descubrimiento de la bacteriostasis abre nuevos horizontes a la quimioterapia anticancerosa. Dado que la célula normal y la cancerosa acusan diferencias en su metabolismo, será posible encontrar el medicamento que interfiera con el metabolismo de la segunda, inhibiendo su reproducción sin afectar a los tejidos normales; por eso, dice HADDOW (810) que el éxito habrá de depender de una ampliación muy considerable de nuestros actuales conocimientos, especialmente en lo relativo a las necesidades específicas de crecimiento de las células normales y malignas. Por lo tanto, ya HEILMEYER (811) considera a todos los medicamentos anticancerosos como "citostáticos", en términos generales, ya que su efecto consiste en inhibir la reproducción y crecimiento celulares, y como los fenómenos de reproducción celular están presididos por el núcleo, estos medicamentos son también venenos nucleares.

Procedemos a continuación a resumir las propiedades y aplicaciones terapéuticas de los medicamentos anticancerosos más comunmente empleados en estos últimos años:

#### *Rayos X.*

*Rayos Roentgen e isótopos radioactivos.*—La acción citostática de los rayos X es conocida desde antiguo, y también se sabe que son más sensibles a los rayos Roentgen las células de mayor capacidad reproductora; de ahí la posibilidad de lograr, con una dosificación adecuada de la radiación, detener el crecimiento de las células tumorales sin afectar prácticamente a los tejidos normales. En definitiva, los rayos X, complementándose con el tratamiento quirúrgico, y mediante un diagnóstico precoz, pueden considerarse los elementos principales de la lucha anticancerosa hasta estos últimos años. De la misma manera actúan los isótopos radioactivos, que por una parte tienen la propiedad de acumularse selectivamente en determinados órganos del cuerpo, y por otra, una vez depositados, van desprendiendo lentamente radiaciones citostáticas. Los elementos más empleados han sido el yodo y el fósforo isotópicos.

#### *Isótopos radioactivos.*

#### *Radioyodo.*

El yodo radioactivo puede emplearse en dos formas: como  $I^{128}$  y como  $I^{131}$ . El  $I$  radioactivo se acumula preferentemente en el tiroides normal o en el neoplásico, y en este último caso no sólo en el propio tumor tiroideo, sino también en sus metástasis óseas, tan frecuentes en estos cánceres. Esta última observación, que fué hecha por HAMILTON y FRANZ

(812 y 813), abrió la posibilidad de tratar el cáncer del tiroides más completamente que con la simple radioterapia. La comprobación práctica fué hecha por SEIDLIN, MARINELLI y OSHRY (813) en un enfermo de cáncer de tiroides que, operado del tumor glandular, presentó un cuadro de hipertiroidismo debido a una serie de metástasis óseas del tumor primitivo. Su tratamiento con I radioactivo le permitió sobrevivir cuatro años.

El inconveniente del I radioactivo estriba en que su acumulación en el tiroides depende del tipo del tumor, siendo menor en los poco diferenciados, que son precisamente los más malignos.

El fósforo radioactivo,  $P^{32}$ , fué preparado por LAWRENCE en 1936 (814), con el ciclotrón, y por su propiedad de acumularse en la médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos, ha sido recomendado en el tratamiento de las leucemias. HALL y WATKINS (815) describen los resultados del tratamiento de 121 casos de leucemia, que son análogos a los de la radioterapia, pero no superiores.

Las ventajas del P radioactivo radican en que puede administrarse cómodamente por vía oral o parenteral, sin necesidad de instalaciones de aparatos físicos, y, además, en que se conoce su vida media, que es de catorce días, dato que permite una exacta dosificación.

Otros isotopos radioactivos no han tenido éxito práctico, unas veces por su efímera vida media (de catorce horas para el  $Na^{24}$ ) y otras por su escasa eficacia ( $Zn^{63}$ ,  $Co^{60}$ , etc.).

El mecanismo de acción es idéntico para los rayos X y elementos radioactivos: ambos actúan sobre el núcleo celular, produciendo la picnosis del mismo y una fragmentación de los cromosomas, trastornando o impidiendo el proceso normal de la mitosis.

El I emite radiaciones  $\beta$  y  $\gamma$ , y tiene una vida media de ocho días. El P emite sólo rayos  $\beta$  (816). Se seleccionan precisamente los elementos que emiten rayos  $\beta$ , porque éstos poseen un poder penetrante de escasamente un milímetro, razón por la cual afectan muy poco a los tejidos vecinos.

HARR, SCHEPPARD y colaboradores (817) han utilizado  $Au^{198}$  con vida media de 2,73 días, en la enfermedad de Hodgkin, en inyección intratumoral y en fibrosarcomas, también con resultados muy positivos.

Los rayos  $\gamma$  que emiten los elementos radioactivos permiten medir desde fuera del organismo, mediante un contador de GEIGER, la cantidad retenida en determinado lugar del mismo.

*Radiofósforo.*

*Radiosodio, Radiocinc y Radiocobalto.*

*Radiooro.*

(812 y 813), abrió la posibilidad de tratar el cáncer del tiroides más completamente que con la simple radioterapia. La comprobación práctica fué hecha por SEIDLIN, MARINELLI y OSHRY (813) en un enfermo de cáncer de tiroides que, operado del tumor glandular, presentó un cuadro de hipertiroidismo debido a una serie de metástasis óseas del tumor primitivo. Su tratamiento con I radioactivo le permitió sobrevivir cuatro años.

El inconveniente del I radioactivo estriba en que su acumulación en el tiroides depende del tipo del tumor, siendo menor en los poco diferenciados, que son precisamente los más malignos.

El fósforo radioactivo,  $P^{32}$ , fué preparado por LAWRENCE en 1936 (814), con el ciclotrón, y por su propiedad de acumularse en la médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos, ha sido recomendado en el tratamiento de las leucemias. HALL y WATKINS (815) describen los resultados del tratamiento de 121 casos de leucemia, que son análogos a los de la radioterapia, pero no superiores.

Las ventajas del P radioactivo radican en que puede administrarse cómodamente por vía oral o parenteral, sin necesidad de instalaciones de aparatos físicos, y, además, en que se conoce su vida media, que es de catorce días, dato que permite una exacta dosificación.

Otros isotopos radioactivos no han tenido éxito práctico, unas veces por su efímera vida media (de catorce horas para el  $Na^{24}$ ) y otras por su escasa eficacia ( $Zn^{63}$ ,  $Co^{60}$ , etc.).

*Radiosodio, Radiocinc y Radiocobalto.*

El mecanismo de acción es idéntico para los rayos X y elementos radioactivos: ambos actúan sobre el núcleo celular, produciendo la picnosis del mismo y una fragmentación de los cromosomas, trastornando o impidiendo el proceso normal de la mitosis.

El I emite radiaciones  $\beta$  y  $\gamma$ , y tiene una vida media de ocho días. El P emite sólo rayos  $\beta$  (816). Se seleccionan precisamente los elementos que emiten rayos  $\beta$ , porque éstos poseen un poder penetrante de escasamente un milímetro, razón por la cual afectan muy poco a los tejidos vecinos.

HARR, SCHEPPARD y colaboradores (817) han utilizado  $Au^{198}$  con vida media de 2,73 días, en la enfermedad de Hodgkin, en inyección intratumoral y en fibrosarcomas, también con resultados muy positivos.

*Radiooro.*

Los rayos  $\gamma$  que emiten los elementos radioactivos permiten medir desde fuera del organismo, mediante un contador de GEIGER, la cantidad retenida en determinado lugar del mismo.



*Radioplata.*

El tratamiento local de los tumores muy vascularizados no puede hacerse adecuadamente con isótopos, dada su escasa retención, al ser arrasados por la sangre. Por esta causa, HARRR está ensayando el tratamiento mediante  $\text{Ag}^{111}$ , con la esperanza de su más favorable retención, dada la propiedad de la plata de poder formar compuestos insolubles con las proteínas. Este isótopo de la plata emite solamente rayos  $\beta$ .

*Polibromuros.*

*Bromuros.*—Son dignos de mención los éxitos descritos por el profesor BAÑUELOS (818) en el tratamiento de cánceres viscerales no ulcerados, mediante una medicación polibromurada tomada asiduamente durante largas temporadas. El mecanismo de acción no es conocido, y enjuiciando esta terapéutica FARRERAS (819) no excluye la posibilidad de una acción citostática de los bromuros por el hecho de que el Br es capaz de ser retenido en el interior de las células, pudiendo allí inhibir su reproducción.

*Estrógenos.**Efectos.*

*Estrógenos.*—Los estrógenos, tanto naturales como sintéticos, poseen efecto citostático (820). A pequeñas dosis, estimulan el crecimiento celular, pero a dosis grandes lo inhiben, y especialmente en aquellos órganos más íntimamente relacionados con las glándulas sexuales, como la próstata y la mama.

En 1940, KAHLE y MALTRY (821) comunicaron que habían tratado 14 casos de hipertrofia de próstata con dietilestilbestrol, con una marcada mejoría y hasta alivio completo, resultados que sugirieron el empleo de los estrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata, y en el curso de la discusión de este proyecto se observó que uno de los enfermos tratados tenía un cáncer que había pasado inadvertido, cuya biopsia demostraba que las células malignas, por efecto del tratamiento con estrógeno, estaban en regresión. En 1931 publicó HERROLD (822), profesor de la Universidad de Illinois, doce casos de cáncer tratados con estrógenos, sucediéndose desde entonces numerosas publicaciones confirmatorias.

*Asociación.*

HUGGINS y CLARK (823), de Chicago, demostraron experimentalmente en perros que los estrógenos en grandes dosis inhibían el crecimiento de los tumores prostáticos y que esta acción se potenciaba con la castración del animal, proponiendo el tratamiento combinado de la orquidectomía con las grandes dosis de estrógenos (20 miligramos diarios de dietilestilbestrol).

Los urólogos consideran este tratamiento como el más eficaz. WILBDOLZ (824), en 1948 publica una serie de casos tratados, de los que un

75-90 por 100 acusaron sensible mejoría, con disminución del tamaño del tumor, y también de las fosfatasa hemáticas. La experiencia actual estima innecesarias las grandes dosis preconizadas en los comienzos, estimándose suficientes 5 miligramos diarios (819 y 825).

MUNGER (826), en 1941 propuso la irradiación de los testículos en vez de la castración, con más favorables resultados.

El cáncer de la próstata aparece comunmente sobre el lóbulo posterior, parte típicamente masculina, mientras que los lóbulos laterales, de significación ambisexual, no suelen ser asiento de cáncer, sino de hipertrofia benigna cuando declina la función sexual en el hombre. Por este motivo, así como se ha propuesto el tratamiento con estrógenos para el cáncer, se ha preconizado también el tratamiento con andrógenos para la hipertrofia benigna de próstata, y los resultados son generalmente satisfactorios, pues cuando no ahorran una intervención quirúrgica constituyen una magnífica operación pre-operatoria (827).

*Andrógenos.*

Las modificaciones histológicas del cáncer de próstata en el tratamiento con estrógenos han sido estudiadas por KAHLE y colaboradores (828). En el estudio citológico efectuado por SCHENKEN, BURNS y KAHLE (829) se describen alteraciones en el protoplasma y en el núcleo; las nucleares consisten en reducción, condensación de cromatina, desaparición de nucleolos y picnosis. En el protoplasma aparecen vacuolas que van aumentando de tamaño, hasta que, rompiendo la membrana, dan lugar a una salida del núcleo a la luz del acini. Las mismas alteraciones han sido descritas en la metástasis del tumor (830), confirmadas por HECKEL y KRETSCH (831). FERGUSON y PAGEL (832) encuentran un paralelismo entre la mejoría de los síntomas clínicos y los fenómenos histológicos.

HUGGINS y colaboradores (833 y 834) opinan que el mecanismo de acción de los estrógenos puede explicarse de varias maneras:

*Mecanismo de acción.*

- a) Acción directa sobre el epitelio de la próstata.
- b) Inactivación de los andrógenos responsables del crecimiento tumoral.
- c) Inhibición de las células intersticiales del testículo.
- d) Inhibición del lóbulo anterior de la hipófisis.

KAHLE y colaboradores (821, 828 y 835) defienden principalmente la acción directa de los estrógenos sobre las células prostáticas, fundándose en que el efecto de los mismos es tan rápido que se observa en algunos pacientes a las cuarenta y ocho horas la disminución del tamaño del tu-

mor. No hay que excluir, sin embargo, los otros mecanismos, que indudablemente repercuten, aunque más tardíamente, sobre la neoplasia, inhibiendo su crecimiento.

En el cáncer de mama, la aplicación de los estrógenos no ha producido ya tan buenos resultados. Los casos tratados por HADDOW (836) revelan algunas detenciones en el crecimiento, pero sólo temporalmente, observando, además, que el tratamiento no evita la aparición de metástasis. Resultados similares han descrito TUDOR, EDWARDS (837) y BINNIE (838).

FELS (839) afirma que la hormona masculina produce resultados más positivos en el tratamiento del cáncer de mama, y sus efectos citostáticos han sido estudiados por HOHL y SCHINZ (840).

En su estadística, muy numerosa, RHOADS (812 y 841) encuentra un 15 por 100 de mejorías, pero empleando dosis muy elevadas. Según HOHL y SCHINZ (840) hay que administrar de 150 a 200 miligramos diarios, y, aparte de la desventaja derivada de su alto precio, resulta inconveniente también por los síntomas de acusada masculinización que manifiestan las enfermas después del tratamiento. Se han descrito también buenos resultados con la implantación subcutánea de tabletas hormonales de testosterona.

Antagonistas del  
ácido fólico.

*Antagonistas del ácido fólico.*—En el capítulo de medicamentos anti-anémicos se ha descrito el papel fisiológico del ácido fólico, que resulta imprescindible para mantener el crecimiento normal de gran número de microorganismos y de seres superiores. Por otra parte, FARBER, HEINLE y BETHELL emplearon el ácido fólico para tratar la anemia de un enfermo leucémico, observando que la leucemia tomaba un incremento fatal, porque el ácido fólico estimulaba el desarrollo de las células malignas, lo que impulsó, en 1947, a proponer el tratamiento del cáncer con sustancias que, guardando semejanza química con el ácido fólico, tenían la propiedad de inhibir el crecimiento de los microorganismos, sustancias que todas ellas se engloban bajo la genérica denominación de "antagonistas del ácido fólico".

*Acido pteroidi-  
glutámico  
(Diopterin).*

*Acido pteroiltri-  
glutámico (Pte-  
ropterin).*

Los primeros compuestos de este grupo son los que conocemos con el nombre de conjugados del ácido fólico: el ácido pteroidilglutámico, inexistente en la naturaleza, ha sido obtenido por síntesis con el nombre de Diopterin, y el pteroiltriglutámico, que existe en la levadura y que también ha sido obtenido por síntesis, denominado Pteropterin. Ensayados en el ratón por LEVISOHN, LEUCHTENBERG y LASZLO (841), consiguieron con el segundo una regresión completa del cáncer espontáneo de mama de este

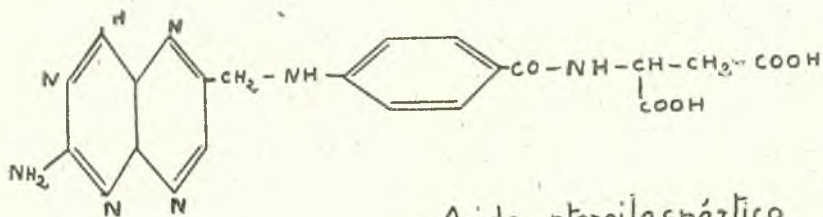
animal (842). Seguidamente empezaron en el hospital de Harlem los tratamientos de unos cuantos casos de cáncer, en total 33, cuyos resultados comunicaron LEHV y colaboradores (843). Aunque el estado general mejoró en todos ellos, el desarrollo del tumor fué escasamente afectado.

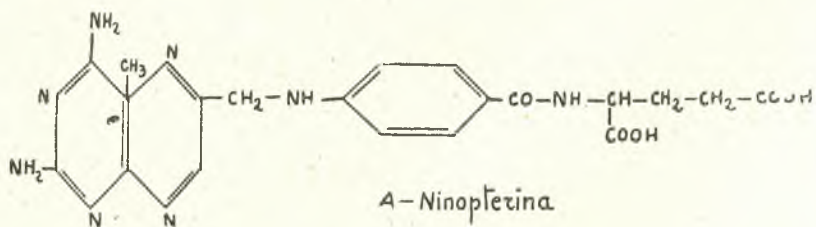
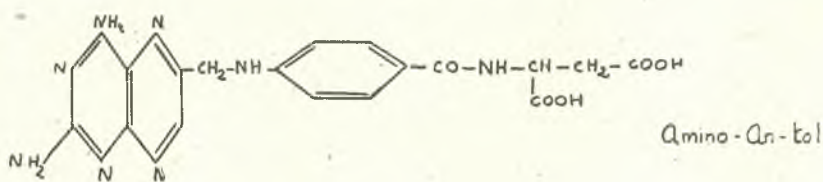
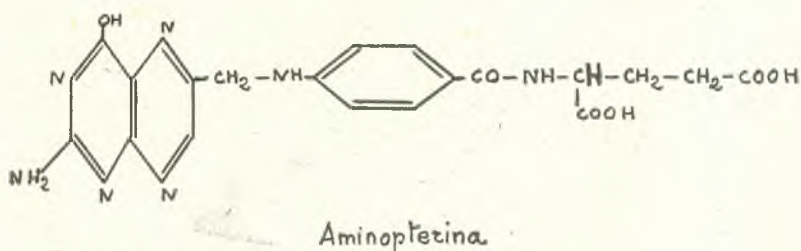
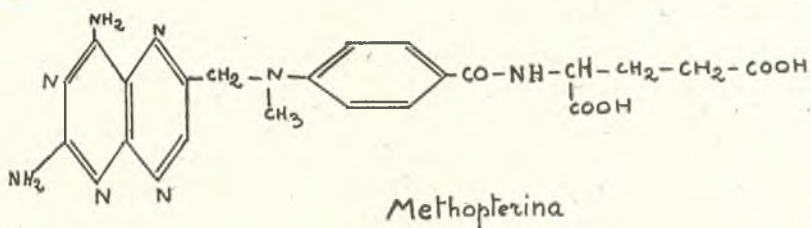
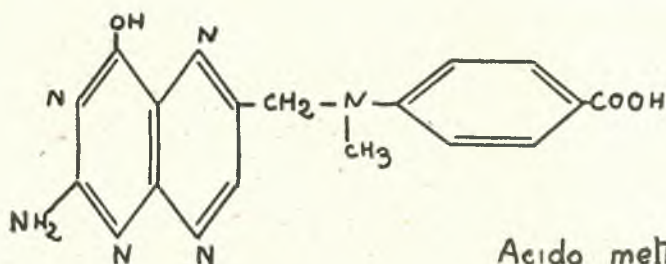
Los limitados éxitos logrados decidieron a FARBER, de la Clínica Pediátrica de Boston, y a SUBAROW, del grupo de investigación de Lederle (844), a continuar los estudios de nuevos antagonistas del ácido fólico, descubriendo, entre otros, los siguientes compuestos, cuya estructura química se consigna en el cuadro adjunto:

- Acido pteroil-aspártico (An-Fol B o R).
- Acido metil-ptericoico (Met-Fol B).
- Acido 4-amino-pteroilglutámico (Aminopterina).
- Acido 4-amino-metil-pteroilglutámico (A-methopterina).
- Acido 4-amino-pteroilaspártico (Amino-An-Fol).
- Acido 9-metil-4-aminopteroilglutámico (A-ninopterina).

La A-methopterina ha sido sintetizada por RHOADS (845), y los efectos de estos antagonistas del ácido fólico han sido estudiados especialmente por FARBER (846) y DAMESHEK (847). El resultado ha sido francamente satisfactorio en el tratamiento de las leucemias, donde se comprobó que la mayor actividad la ofrecía la aminopterina en dosis diarias de 1-5 miligramos, produciendo sensacionales mejorías reflejadas en la primera comunicación de FARBER (848). En una enfermedad como la leucemia, abocada fatalmente a la muerte, es en efecto del todo sensacional conseguir supervivencias como las descritas por este autor, siquiera sea en algún caso, y también el hecho de que otro de los pacientes, un niño, pudiera retornar de nuevo a la escuela. Los efectos lejanos del tratamiento han sido descritos en febrero de este mismo año, también por el autor tantas veces mencionado, fecha en la que todavía vivían algunos de los niños tratados.

*A-methopterina.*





DAMESHEK ha tratado principalmente leucemias del adulto con buenos resultados del mismo tipo, en una tercera parte de los casos. Según FARBER, la Aminopterina permite tratar con éxito igualmente otros procesos neoplásicos distintos de las leucemias, como algunos cánceres de pulmón; pero en este aspecto se carece todavía de experiencia para poder emitir un juicio correcto.

La Aminopterina es, ciertamente, el más eficaz de los antagonistas estudiados del ácido fólico, ofreciendo, en cambio, el inconveniente de ser el más tóxico. Precisamente por su antagonismo con el ácido pteroilglutámico produce una inhibición medular, con anemia, alteraciones cutáneas y de las mucosas (diarreas, hemorragias intestinales, etc.), que recuerdan las carencias en ácido fólico.

*Uretanos.*—El poder citostático del Uretano se conoce desde 1911, cuando WARBURG (849) describió su propiedad de inhibir el desarrollo del huevo del erizo de mar. En 1943, OHLEKERS (850) estudió su efecto sobre la mitosis en vegetales, describiendo su acción dislocadora de los cromosomas, observando LEFEVRE (851) también un efecto del feniluretano sobre la mitosis muy parecido al de la cochicina. Estos antecedentes impulsaron a HADDOW y SEXTON (852) a estudiar la posible aplicación anticancerosa de los uretanos. Comprobaron la acción frenadora del desarrollo del cáncer espontáneo del ratón (carcinoma Walker 256), que no era propiedad exclusiva del feniluretano, sino también del uretano ordinario. Se hicieron los primeros ensayos clínicos, iniciándolos en el Royal Cancer Hospital, de Londres, y más tarde en el Christie Hospital y Holt Radium Institute, de Manchester, tratando varios cánceres de mama y otros tumores malignos con resultados por cierto desalentadores. En una segunda serie de enfermos tratados pudo observar la doctora EDITH PATERSON que la cifra de leucocitos de los pacientes disminuía, decidiéndose entonces a aplicar el uretano en la terapéutica de las leucemias. Los primeros resultados descritos por PATERSON, THOMAS, HADDOW y WATKINSON (853) demostraron que el efecto del uretano era muy semejante al de la radioterapia: no produce curaciones definitivas, pero sí mejorías notables y efectos paliativos muy favorables.

En dosis pequeñas, el uretano puede estimular la citopoyesis, aumentando las mitosis, por lo cual puede elevar la cantidad de leucocitos. Hay que llegar a administrar los tres gramos diarios para obtener el efecto

---

*Uretanos.**Historia.*

citostático (MOESCHLIN) (854). Según este autor, los leucocitos primeramente inhibidos son los linfocitos, y esto explica el que, aunque los autores ingleses mencionados recomendaron este tratamiento para las leucemias mieloides, sin embargo, su efecto es igualmente bueno en las formas linfoides, como han comprobado en España PONS, FARRERAS y LLEVARÍA (855).

*Efectos.*

El efecto del uretano es muy complejo y de difícil interpretación. Desde luego, es un tóxico nuclear que actúa modificando la normal posición de los cromosomas y perturba el desarrollo normal de las mitosis; pero, además, el uretano inhibe algunas reacciones enzimáticas (856 y 857). Se sospecha que interfiere el metabolismo de las núcleoproteínas; aunque las investigaciones de PATERSON y colaboradores sobre el metabolismo de las purinas en los enfermos tratados no proporcionan ningún dato de utilidad, no se puede olvidar que la colchicina también posee efecto citostático análogo al del uretano, y su acción es indiscutible en el metabolismo de las purinas, como indican sus buenos resultados en el tratamiento de la gota.

El uretano tiene el inconveniente de que puede producir aplasias medulares de muy mal pronóstico (858), y en algunos enfermos, el efecto citopoyético que hemos descrito para las pequeñas dosis, puede agravar fatalmente el curso de la enfermedad al principio del tratamiento, como ha observado HEILMEYER en un 5 por 100 de sus casos.

Mostazas nitro-  
genadas.

*Iperita.*

*Mostazas nitrogenadas.*—Los alemanes emplearon en la primera guerra mundial la iperita como gas de guerra, por sus efectos vesicantes, durante la batalla de Ypres. Este compuesto recibió el nombre de gas mostaza o mostaza de azufre. Finalizada esta primera gran contienda, prosiguieron intensamente las investigaciones en este campo, preparándose otros derivados análogos químicos de la iperita, que por sus propiedades vesicantes resultaban también eficaces gases de guerra. Todas estas investigaciones fueron, como es natural, silenciadas al máximo como secretos bélicos. La mayoría de los médicos franceses únicamente al empezar la segunda conflagración mundial, entre 1939 y 1940, se enteraron de la existencia de nuevos vesicantes análogos a la iperita, que se diferenciaban de ella por tener nitrógeno en vez de azufre, razón por la que se les denominó "mostazas nitrogenadas".

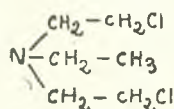
*Efectos.*

Los efectos biológicos de la iperita han sido descritos y estudiados

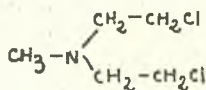
magistralmente en un trabajo de GILMAN y PHILIPS (859), y dará una idea del secreto con que se guardaron estas investigaciones el hecho de que, mencionando los autores los nombres de 68 equipos de investigadores, no hay referencias bibliográficas más que de 14, afirmándose de los restantes que "se trata de investigaciones confidenciales cuya publicación se ha diferido para más adelante".

Los cuerpos que han adquirido mayor importancia son: la metil-bis-β-cloroetilamina (HN<sub>2</sub>), la tri-cloroetilamina (HN<sub>3</sub>) y la etil-bis-cloroetilamina (HN<sub>1</sub>). Sus fórmulas adjuntas permiten comprender por simple inspección su semejanza con la iperita.

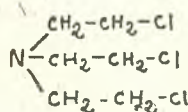
*Metil-bis-β-cloroetilamina (HN<sub>2</sub>).  
Tricloroetilamina (HN<sub>3</sub>).  
Etil-bis-cloroetilamina (HN<sub>1</sub>).*



HN 1



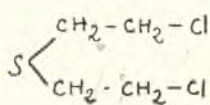
HN 2



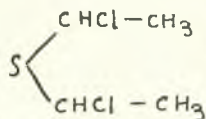
HN 3

Las investigaciones bioquímicas sobre el gas mostaza han sido referidas por PETERS (860), profesor de Bioquímica de la Universidad de Oxford. Para comprender su estudio químico hay que tener en cuenta que el efecto buscado con estos gases de guerra no es la acción tóxica inmediata, es decir, no se busca la destrucción del adversario, sino simplemente hacer su posición insostenible por los trastornos producidos por los gases en el curso bien de horas o de días. La acción es insidiosa, y por ello resultan más peligrosos los compuestos nuevos de nitrógeno-mostaza, porque, a diferencia de la iperita, son inodoros. Su efecto retardado indica que lo que actúa no es el cuerpo mismo, sino un producto de descomposición o transformación, y es bien conocida la propiedad del agua de facilitar este proceso. Sus consecuencias son más graves sobre mucosas, piel húmeda, surcos cutáneos impregnados de sudor, etc. En principio se creyó que estos cuerpos actuaban por liberación del cloro, teoría desterrada, pues, como dice PETERS, el sulfuro de metileno diclorado con una velocidad de hidrólisis cinco veces mayor que la de la iperita, no es vesicante, y el isómero de ésta, cuya fórmula se consigna, no es nada activo:

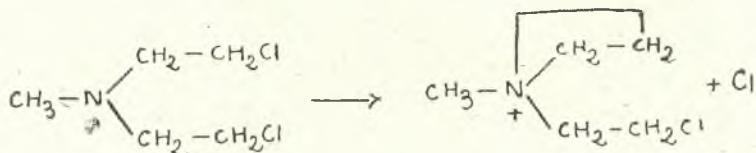




Iperita



Isomero de Iperita

*Mecanismo de acción.*

En el efecto de estos derivados, el grupo químico de importancia decisiva es el etilénico, como probaron BUU HOI, RATSIMANANGA y PACAULT (861); pero la demostración definitiva del mecanismo de acción de las iperitas ha sido revelada por un grupo de autores americanos, explicándose porque estos compuestos, en un disolvente polar, sufren una ciclización intramolecular, dando un ion-onio cíclico con liberación de cloro iónico (862).

Químicamente estos compuestos son potentes agentes de alcoholación susceptibles de alcoholar grupos funcionales de capital importancia, entre los que se encuentran el amínico, el imidazólico, el sulfhidrílico, etcétera (863 y 864).

Los efectos citotóxicos de estos compuestos fueron muy bien estudiados por los biólogos británicos y americanos (859), confirmando que la susceptibilidad de diferentes tejidos a la acción de las mostazas nitrogenadas está en relación directa con su actividad proliferadora. Los órganos hematopoyéticos y la mucosa intestinal, que tienen intensa capacidad reproductora, son los primeros órganos afectados, y por eso los primeros síntomas que se acusan son: náuseas, vómitos y diarreas, por una parte, y anemia, leucopenia y trombocitopenia, por otra.

*Efecto citostático.*

El efecto citostático de las mostazas nitrogenadas puede demostrarse por varios hechos. El crecimiento de los cultivos de levadura se reduce por su acción, sin recuperar la normalidad durante varias generaciones. Detiene también el desarrollo del huevo del erizo de mar y el de la larva de salamandra. Disminuyen la actividad mitótica de las células de la médula ósea y del hígado (865), y de los embriones del *Amblystoma* (866).

Los efectos tóxicos de las mostazas nitrogenadas sobre las mitosis celulares son de dos tipos: simple detención de las mitosis producida por pequeñas concentraciones y extensa fragmentación nuclear originada por concentraciones elevadas, efectos que sobre el núcleo han sido estudiados por AUERBACH y ROBSON (867) en la *Drosophila melanogaster*, comprobando que por la exposición de machos adultos al efecto de las mostazas se produjo un aumento en la letalidad ligada al sexo. También ha sido estudiada la acción sobre los cromosomas en los *Neurospora* (868).

La acción citostática de las mostazas nitrogenadas, demostrada en las experiencias mencionadas, no es fácilmente explicable. BOYLAND (869) suponía que se debía simplemente a la gran capacidad de penetración de estos compuestos en el interior de la célula, por ser liposolubles y de bajo peso molecular. Según él, su efecto vesicante se debería al compuesto en sí, y las restantes acciones, a los productos de transformación. Pero el mecanismo de acción es más complicado, y en el trabajo citado de GILMAN y PHILLIPS (859) se aducen numerosas pruebas reveladoras de que la acción citotóxica de las mostazas se debe a la inactivación específica de las enzimas celulares. Entre las más inhibidas figuran la hexoquinasa, pirofosfatasa, deaminasa y colinesterasa (870).

Las primeras investigaciones sobre las mostazas nitrogenadas en el tratamiento de las enfermedades tumorales humanas fueron sugeridas por los efectos citostáticos descritos y llevadas a cabo por GOODMAN, WINTROBE, DAMESHEK y colaboradores (871) y JACOBSON, SPURR y colaboradores (872). Estos últimos autores obtuvieron resultados sumamente alentadores en la enfermedad de Hodgkin, y, contrariamente, fracasos en varias formas de leucemia. En una segunda publicación (873) describen los resultados del tratamiento de 29 casos de linfogranulomatosis, con un 94 por 100 de remisiones, también observadas en cuatro casos de linfosarcoma, fracasando en las leucemias. RHOADS (874) afirma que las mostazas nitrogenadas no son curativas para ningún tipo de cáncer estudiado hasta ahora distinto de la linfogranulomatosis y que las regresiones tumorales observadas son meramente transitorias.

*Ensayos clínicos.*

KARNOFSKY y colaboradores (875) han publicado observaciones experimentales muy interesantes sobre los efectos de las mostazas nitrogenadas sobre tejidos tumorales (leucemia del ratón, sarcoma 180 del ratón y otros tumores en cultivo en tubo de ensayo), resultados que demuestran la limitación existente para el empleo terapéutico de estos compuestos. La dosis citocida de HN<sub>2</sub> fué, aproximadamente, diez veces mayor que la

dosis letal 50 por 100, y para el HN<sub>3</sub>, quince veces la dosis letal 50 por 100. Con los derivados análogos, etil e isopropil, no pudo conseguirse resultado positivo de actividad citostática (875).

*Terapéutica.*

El compuesto que se ha empleado en clínica es el clorhidrato de metilbis-6-cloroetil-amina. Se administra en dosis de 0,1 miligramos por kilogramo de peso, y para evitar las transformaciones hidrolíticas antes mencionadas es necesario disolverlo en el momento de su empleo. La vía de administración es exclusivamente intravenosa, y si se extravasa, produce intensas reacciones locales (acción vesicante). En algunos enfermos, a los quince días de tratamiento aparecen síntomas tóxicos ya descritos, que afectan a mucosas digestivas y órganos hematopoyéticos principalmente.

La dosis total del tratamiento oscila entre 50 y 70 miligramos, debiendo esperarse dos meses hasta poder realizar nueva cura con este compuesto.

*Juicio crítico.*

En un grupo de neoplasias malignas tratadas por WINTROBE y HUGULEY (876), los que mejor respondieron fueron los linfosarcomas. Posteriormente se ha reproducido el tratamiento en numerosos enfermos, coincidiendo todos los autores (877, 878, 879, 880, 881, 882, 883 y 884). Es muy valiosa, sobre todo, la opinión de KARNOFSKY sobre los resultados obtenidos con el tratamiento con mostazas nitrogenadas, ya que este autor recibe los protocolos de todos los casos tratados en los Estados Unidos, y, según él, estos compuestos no han superado a la radioterapia en el tratamiento de la linfogranulomatosis. Su efecto es menos duradero y más peligroso. Únicamente aumenta las posibilidades de tratamiento en los casos radorresistentes. En España UQUIFA ha sintetizado el Nitrostan.

*Diamidinas.*

*Diamidinas.*—La idea de utilizar compuestos en la terapéutica del mieloma partió de SNAPPER (885), al observar que al aplicarlos en el tratamiento de kala-azar producían una reducción notable de la hiperproteïnemia, siendo precisamente uno de los síntomas de la mielomatosis. En sus primeras experiencias clínicas mejoraron el 80 por 100 de los enfermos tratados.

Los compuestos más empleados son: la estilbamidina, pentamidina y protamidina. Todos ellos tienen el inconveniente de ser bastante tóxicos.

Según KOPAC (886), su acción se explica porque destruyen el complejo nucleoprotéico de la célula al descomponer y desnaturalizar la parte proteica del mismo. Las mitosis de las células mielomatosas se inhiben, el núcleo pierde sus nucleolos y los cromosomas se fragmentan.

He aquí una visión panorámica de las posibilidades del tratamiento quimioterápico del cáncer. La precedente exposición revela claramente que no existe testimonio de garantía como para poder afirmar rotundamente que haya desaparecido un tumor maligno por virtud del agente medicamentoso. No obstante, el campo queda abierto a la investigación, acaso con esperanzas, y en medio de esta lucha tan denodada surgen cada día tentativas de aplicación de algunos remedios oscuros nacidos al socaire de experimentaciones con escaso fundamento científico, que explican el indebido auge alcanzado por algunos medicamentos, como el HII, extraído de orina; el AF2 de Guarnieri y el suero de Bogomoletz, obtenido del bazo, entre otros.

Las dificultades que hasta ahora han entorpecido el éxito apetecido han sido ya señaladas al comienzo de este capítulo, y acaso el carácter hoy insuperable de las mismas explique el juicio tan gráfico de HADDOW, al afirmar que "el problema del cáncer es análogo al de la cuadratura del círculo".

## CAPÍTULO XI

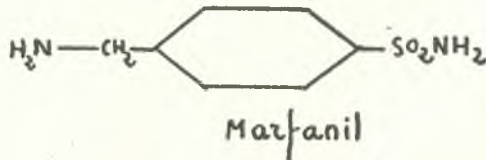
### OTRAS QUIMIOTERAPIAS

#### Sulfamidas.

Es ciertamente empeño difícil, por no decir vano, el de pretender aportar aquí algo nuevo sobre sulfamidas que no haya sido expuesto, y con más autoridad, desde este mismo lugar, por lo que nos limitaremos a reseñar brevemente algunos de los recientes avances registrados en este sector.

Ha sido tema extensamente comentado el de las relaciones entre sulfamidas y ácido p-aminobenzoico, y el de la acción inhibitoria de éste sobre aquéllas, y hemos de referirnos, en primer lugar, a una sulfamida que por no tener el núcleo de la p-aminobencenosulfonamida no acusa esta acción inhibitoria. Se trata del Marfanil, descubierto por los alemanes, y al que los americanos denominan Sulfamilón, cuya fórmula es  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , de p. f. 153, muy soluble en agua, y no inactivada por el pus, vitaminas del complejo B, etc., como las demás. Presenta una marcada actividad frente a gérmenes anaerobios, en los que habían re-

*Marfanil.*  
*(Sulfamilón).*  
*(Eneal).*



sultado inactivas las otras sulfamidas (gangrena gaseosa, ántrax) (887). La absorción que presenta es diversa, según la vía utilizada, y también la edad del paciente. Inyectada, se aprecian síntomas tóxicos, dolor

de cabeza, náuseas, vértigo y confusión mental; pero en aplicación local parece, en cambio, muy eficaz en el tratamiento de la rinosinusitis, administrada mediante pulverización asociada a la neosinefrina. Su acción es muy rápida, a diferencia de las demás, lo que parece también demostrar su distinto modo de acción, según LINK (888). En España ha sido sintetizada por FAES recientemente, y elaborada con la misma la especialidad farmacéutica registrada con el nombre de Eneal.

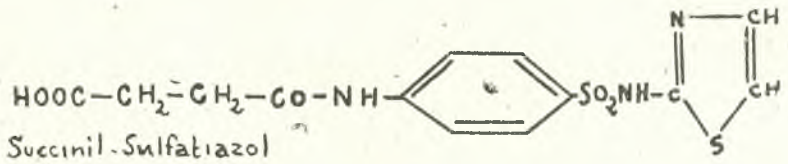
Otra sulfamida que tiende a desplazar a las que hasta ahora venían específicamente empleándose para combatir infecciones intestinales, es el Ftalilsulfatiazol, cuya característica esencial estriba en no ser absorbido por la pared intestinal, por lo que su acción local resulta muy eficaz. Estrechamente relacionada con el Succinil-sulfatiazol, que a continuación estudiaremos, su actividad es mayor, según STREICHER (889), y su toxicidad muy pequeña, según señala ROSE (890) en su trabajo, en el que reveló la actividad de este producto. En otro publicado posteriormente, STREICHER (891) señala también que en la colitis ulcerosa crónica calma el tenesmo antes de las setenta y tres horas, reduce el número de evacuaciones y da mayor consistencia a las heces. La dosis normal es de tres gramos diarios.

*Ftalilsulfatiazol.*  
(*Taliltiazol*).  
(*Sulfathalidín*).

Lefa, con el nombre de Taliltiazol; Andréu, con el de Sulfathalidín, y Esteve, con el de Ftalilsulfatiazol, han sido los primeros laboratorios españoles, por este orden, en ofrecer las especialidades elaboradas con productos de su propia síntesis, fabricación que ha podido ser llevada a cabo íntegramente, y sin el concurso de ningún producto auxiliar extranjero, ya que el anhídrido ftálico, desde hace varios años se obtiene en España para nutrir en gran escala el enorme consumo que reclaman las resinas glicerofálticas, y, por otra parte, el núcleo tiazólico también es sintetizado industrialmente en los dos últimos laboratorios, entre otros.

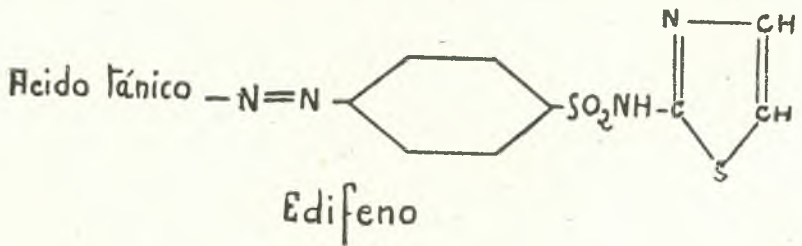
Muy análogo a éste en estructura y acción, como ya hemos señalado, es la Sulfasuxidina o Succinilsulfatiazol, eficaz combinación del sulfatiazol con el ácido succínico, sintetizada por MOORE y MILLER en 1941, y ensayada en infecciones intestinales por POTH y KNOTTS. Sus resultados son satisfactorios en las infecciones de enterocolitis y gérmenes del grupo disentérico, pareciendo ser inactiva frente al bacilo tífico. Análogamente al Ftalilsulfatiazol, se absorbe en muy pequeña cantidad en el intestino (no llega a un 5 por 100), siendo su acción, por tanto, específicamente local y mínimo su poder tóxico.

*Succinilsulfatiazol.*  
(*Sulfasuxidina*).



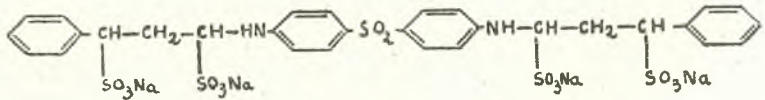
*Tanin-azo-sulfatiazol (Edifeno).*

También por el laboratorio español Faes se viene sintetizando una original combinación de un astringente, como es el tanino, con el sulfatiazol, denominada Edifeno, que ha dado resultados satisfactorios en infecciones intestinales infantiles (892, 893, 894 y 895).



*Sulfetrona.*

Hemos de señalar también la Sulfetrona, que aunque conocida ya en 1938 su acción antiestreptocócica (896) y antituberculosa, en 1941 ha vuelto a la actualidad, en vista de su toxicidad muy baja.



Sulfetrona

En Inglaterra han trabajado especialmente con ella BROWNLEE, GREEN, WOODBINE, KENNEDY (897, 898). Se trata de un producto insoluble en alcohol y otros disolventes orgánicos, pero muy soluble en agua fría, dando soluciones estables a concentraciones incluso del 40 por 100. Mientras que otros derivados de la serie del Promín (Diasone, Promizol) son muy tóxicos, sin que por ello dejen de tener muy destacado interés, como indicaremos a continuación, la Sulfetrona puede considerarse prácticamente

atóxica, produciendo únicamente hiperemia e hiperplasia del tiroides. En el organismo aumenta la reserva alcalina de la sangre por producción de NaOH ( $2R - SO_2Na + H_2O = RSO_2OSO_2R + 2NaOH$ ). La principal aplicación actual de la sulfetrona es el tratamiento de la tuberculosis, sola o asociada a la estreptomina: hemos de hacer constar que de forma análoga a las demás sulfamidas no produce muerte del germen, sino solamente bacteriostasis, completada por el antibiótico microbiano; se puede hablar de verdadero sinergismo en esta asociación. En el tratamiento de la lepra también parece mostrarse eficaz (899). Se ha sintetizado en España por Lefa y Uquifa.

Señalado por el doctor JÁUREGUI en su discurso inaugural ya citado el interés que el Promín, Diasone y Promizol tienen en el tratamiento de la tuberculosis, sólo nos queda consignar la aplicación que todas ellas han adquirido en el tratamiento de la lepra, cuya gravedad y carácter incurable, hasta el momento, permite la exposición del enfermo a los peligros de intoxicación que el empleo de estas drogas lleva consigo (900, 901).

*Promín, Diasone y Promizol. (Tolena). (Sulfona P).*

El Promín ha sido sintetizado en España recientemente por Faes con el nombre de Tolena, y por Esteve, que lo distingue con el de Sulfona P.

En la India se había ensayado el tratamiento de la lepra con sulfaguanidina (902, 903, 904, 905, 906 y 907), y se sabía, por otra parte, que la urotropina era capaz de producir la muerte del vibrión colérico: se pensó en condensar de modo análogo a la molécula de la urotropina una sulfamida con el formaldehído, obteniéndose el 6.257, en 1946, por MEYER (908) y DRUEY (909); su fórmula bruta es:  $C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$ , y muestra la acción bactericida que se esperaba sobre el vibrión colérico. Ha dado eficaz resultado en el hombre, administrada por vía oral o rectal, en las epidemias de Madrás y Egipto. Su toxicidad pequeña permite un amplio margen de dosificación. De este mismo tipo, y muy poco conocida todavía, se prepara el Strepturín, descrito por ASTRAKHAUTSER (910), que augura un probable incremento de su aplicación en el futuro.

*Sulfaguanidina.*

6.257

*Strepturín.*

Resta señalar, por el interés últimamente alcanzado, la asociación de sulfamidas, o polisulfamidoterapia, basada en el principio de que una solución saturada para una sulfamida no lo está para otra distinta, que podrá, por tanto, disolverse hasta alcanzar la concentración que correspondería a su saturación. Esto permite adquirir niveles muy altos de

*Polisulfamidoterapia.*



sulfamida en sangre, sin peligro a depósitos cristalinos, siendo la concentración alcanzada mucho mayor de lo que permitiría una sola sulfamida (911, 912, 913 y 914).

*Acido fólico-Sulfamidas.*

Interesante asociación es también la del concentrado de hígado o del ácido fólico a las sulfamidas, combatiendo así la pérdida de ácido p-aminobenzoico que experimenta el organismo por la destrucción de la flora microbiana intestinal o por la eliminación en forma combinada soluble con la sulfamida, como señala CARONA (915).

*Antibióticos-Sulfamidas.*

Hemos indicado anteriormente la posibilidad de asociar los antibióticos a las sulfamidas; en esta asociación, si bien parece que se potencializan ambos agentes antimicrobianos en la generalidad de los casos (916, 917, 918), en otros no responde la aplicación en el hombre a los ensayos efectuados *in vitro*, habiendo ocasiones en que la asociación provoca una inhibición del poder antibiótico, con el consiguiente perjuicio para el enfermo (919).

Otros varios preparados sulfamídicos empleados ya en clínica podrían citarse, y muchos y continuos trabajos se realizan aún en la actualidad para obtener nuevos derivados de todo tipo estructural (920, 921, 922, 923 y 924); pero nos hemos de limitar a subrayar este esfuerzo revelador de que los antibióticos no han desplazado a las sulfamidas, grupo cuya descripción ha estado presidida por un riguroso espíritu de selección orientada hacia las de mayor actualidad y de experiencia clínica suficiente.

*Acido p-aminobenzoico.*

Por su estrecha relación con las sulfamidas, incluimos en este lugar el ácido p-aminobenzoico, pero no nos detendremos en su acción bacteriostática o antisulfamídica, ya ampliamente estudiada, sino en su efecto más interesante sobre virus y *rickettsias*, en cuyo tratamiento no se tienen todavía resultados decisivos con antibióticos y quimioterápicos.

*Mecanismo de acción.*

Parece ser que el ácido p-aminobenzoico no produce la muerte del germen o virus, sino que solamente inhibe su crecimiento, teniendo un eficaz valor terapéutico en el tratamiento del tifus exantemático, tifus murino y fiebre de las Montañas Rocosas (925, 926), dado que, según se cree, los virus y *rickettsias* no poseen sistemas enzimáticos propios, sino que aprovechan los del huésped parasitado; al inhibirse estos sistemas queda detenido indirectamente el metabolismo de los parásitos, pero el agente inhibidor no ha actuado directamente sobre el germen, que conserva su capacidad vital intacta. SNYDER aplica el ácido p-aminobenzoico con éxito

*Terapéutica.*

en un campo de concentración egipcio, juntamente con bicarbonato y cardiotónicos (927); aunque se registró alguna defunción, no parece atribuible a la acción del fármaco empleado. Para que el tratamiento resulte eficaz se ha de mantener un nivel en sangre superior a 10 miligramos por 100 centímetros cúbicos en las infecciones producidas por *R. provazeki*, y de 35 miligramos por 100 centímetros cúbicos, en las originadas por *R. orientalis*; los autores americanos recomiendan uno a dos gramos diarios por kilo de peso. La orina del enfermo tratado ha de mantenerse alcalina o neutra durante el tiempo en que exista P. A. B. A. en ella, habiendo de suspenderse la administración si se produce cristaluria o si los leucocitos bajan de 3.000 por centímetro cúbico o los polinucleares no llegan al 25 por 100. La administración se hará preferentemente por vía oral, según la U. S. Typhus Commission; la intramuscular y la intravenosa de su sal sódica, también utilizables, dan niveles en sangre menos constantes. Según SNYDER, la aplicación ha de ser rápida una vez que se presente la infección, pues ya en la segunda semana las lesiones vasculares son tan acentuadas que, aun conseguida la destrucción del germen, se produce igualmente la muerte del enfermo.

En el tratamiento de la *filariasis bancrofti*, enfermedad, como es sabido, originada por la infección de vasos linfáticos y tejido conectivo por la *Wucheria bancrofti*, se han ensayado más de 120 productos, de los que únicamente los compuestos de antimonio, principalmente la etilestilbamina, resultaron de interés práctico. Recientemente, la casa Lederle ha conseguido por síntesis un producto que se denomina Hetrazán y también Banocide (1-dietilcarbamil-4-metilpiperacina), cuya eficacia en la filariasis se apreció rápidamente. Los primeros ensayos, pasada la experimentación animal, se verificaron en Puerto Rico, dando por resultado la desaparición del parásito a los pocos días de iniciado el tratamiento en el 75 por 100 de los individuos tratados, siendo todavía más satisfactorios los posteriores estudios efectuados en la Guayana británica, donde de 222 pacientes se obtuvo el 96 por 100 de resultados positivos. La dosis tolerada sin alteraciones graves es de ocho miligramos por kilo de peso, con la enorme ventaja que supone el que la vía de administración sea la oral. Actualmente se estudia la posibilidad de aplicarla para combatir la triquina en el cerdo (928).

La acción del Hetrazán es más intensa sobre las microfilarias, ya que

*Dietilcarbamina.*

*Hetrazán.*  
(*Banocide*).

en los primeros días del tratamiento desaparecen de la piel, mientras que los gusanos adultos son más resistentes. En este mismo año han comunicado varios autores ingleses sus resultados en el tratamiento de la filariasis con Hetrazán, llegándose a la conclusión de que los casos infestados por *Wuchereria bancrofti* y *Onchocerca volvulus* son los que mejor responden al medicamento, especialmente los primeros, pues los segundos tienen reacciones violentas, por lo que es preciso iniciar el tratamiento con dosis bajas y en días consecutivos ir aumentándolas con mucha precaución. Los resultados son también satisfactorios en el caso de la filaria Loa Loa (929).

Win 1.011  
Win 246

Igualmente, se han realizado grandes progresos en el tratamiento de las amebiasis mediante la preparación de los productos conocidos como WIN 1.011 y WIN 246. El primero, que se describe como bismutoxi-p-N-glicoliarsonilato destruye la *Endameba histolítica*, parásito que se presenta con gran frecuencia en los Estados Unidos. El WIN 246 es un producto que tiene gran analogía con la Cloroquina, poderoso antipalúdico al que ya hemos hecho referencia en otro lugar, siendo preparados ambos por la misma casa productora (930).

Antricida.

De relevante interés en el tratamiento de la tripanosomiasis animal ha sido la obtención de la nueva droga Antricida, como consecuencia del abnegado trabajo de un nutrido equipo de investigadores dirigidos por CURD y DAWEY. Químicamente es la sal de 4-amino-6-(2'-amino-6'-metil-pirimidil-4'-amino-(-1-1'-dimetilquinoldina) y su propiedad más destacada no es la de su acción sobre los distintos tripanosomas, sino conferir una cierta inmunidad a los animales tratados, que puede prolongarse durante cuatro o seis meses, siendo ésta producida por una sola administración del fármaco; las dosis preventivas administradas son de 5 a 25 miligramos por kilo de peso del animal. Su eficacia ha quedado demostrada frente al *Tripanosoma congolense* en el ratón en ensayos experimentales (931), y ya sobre el ganado, frente al *T. congolense* y *T. vivax*, en la vaca; *T. brucei*, en vaca, caballo y perro; *T. evansi*, en el camello, y *T. simia*, en el cerdo. Gracias a esta droga se espera poder incrementar considerablemente la ganadería en ciertas zonas africanas en las que la enfermedad es endémica, siendo el problema que más interesa resolver actualmente la producción en gran escala y su posible aplicación al hombre.

Raticidas.

Como apéndice de este capítulo, he creído oportuno incluir los medicamentos raticidas, que desempeñan, como es sabido, un papel decisivo en la profilaxis de la peste. Al empezar la segunda guerra mundial los

americanos emprendieron la busca de nuevos agentes raticidas al verse privados del aprovisionamiento de escila, muricida eficaz que puede manejarse sin peligro, y en estas investigaciones se distinguió especialmente el laboratorio del John Hopkins Hospital. Estos trabajos fueron silenciados como secreto de guerra y dados a la publicidad muy posteriormente. El punto de partida de esta serie de experiencias lo constituyeron los trabajos de RICHTER y colaboradores (932), que en el curso de unas investigaciones sobre genética descubrieron que la feniltiourea era extraordinariamente tóxica para las ratas, y por eso se empezó haciendo una experiencia de distribución de feniltiourea por todas las casas de una serie de manzanas de la ciudad de Baltimore. La prueba dió un resultado totalmente negativo, pues el compuesto empleado tiene un sabor muy amargo y las ratas lo rehusaron. Se recurrió entonces al ensayo de derivados análogos, que fueron sintetizados en número superior a cien, con la colaboración de una casa comercial, seleccionándose entre todos ellos como el compuesto que reunía las mejores condiciones la  $\alpha$  naftiltiourea, que se conoce generalmente por el anagrama ANTU. Se trata de un polvo fino, de color gris, que se puede emplear mezclado con harina, frutas, etc.; o esparcido sobre la superficie del agua en que beben las ratas, las cuales lo toman sin repugnancia hasta en concentraciones del 20 por 100, manifiestamente excesivas ya que este compuesto es muy tóxico en proporciones del 1 por 100. Las ratas intoxicadas mueren por aumento de la permeabilidad capilar, que les provoca edema agudo de pulmón (933). Se viene usando el ANTU desde 1943 en la ciudad de Baltimore, y no se ha observado ningún caso de intoxicación humana, aunque sí es tóxica para el perro.

Pero el ANTU fracasó parcialmente, pues su acción se limita a la rata gris (*Rattus norvegicus*), mientras que es casi inofensivo para la rata negra (*Rattus rattus*).

Se ha ensayado también en los Estados Unidos como raticida el fluoracetato sódico (1.080), que es tóxico para ambas especies de ratas, pero tiene el grave inconveniente de ser tóxico también para los animales domésticos y el hombre. En fin, hoy día este problema de la lucha raticida no existe en América, porque se ha adaptado ya el cultivo de la escila roja y se dispone de su polvo.

En Alemania se utilizaban como raticidas las sales de talio, y al no disponer de ellas en cantidades suficientes durante la guerra, se emprendieron también investigaciones en busca de raticidas sintéticos y se descubrió un cuerpo más activo que el americano, denominado Castrix, que

*Feniltiourea.*

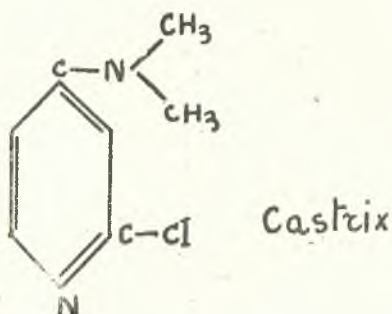
*Alfa-naftil-tiourea (ANTU).*

*Fluoracetato sódico.*

*Sales de talio.*

*Castrix.*

química es un derivado de la piridina, como puede verse en la fórmula que se acompaña:



Las propiedades y síntesis de este cuerpo han sido dadas a conocer después de la guerra por los americanos (934). El Castrix es tóxico para el hombre, pero tiene la ventaja de que sus intoxicaciones se tratan satisfactoriamente con pentotal sódico.

## CAPÍTULO XII

### ANTIBIÓTICOS

El presente capítulo ha de comprender el estudio de los productos procedentes del metabolismo de microorganismos dotados de acción específica frente a determinados microbios, y para los cuales el profesor WAKSMAN propuso el nombre de "antibióticos".

La rápida difusión de las investigaciones llevadas a cabo en este campo justifica la ausencia en el presente trabajo de antecedentes históricos, por otra parte, magistralmente tratados por nuestro compañero el profesor BUSTINZA en sus obras sobre penicilina y estreptomina (935); por consiguiente, adaptaremos nuestra descripción solamente a cuestiones que por su relativa novedad puedan encajar mejor en el marco trazado para esta exposición.

Coincidente con la segunda guerra mundial el descubrimiento de los dos antibióticos de más relieve —penicilina y estreptomina—, se explica que imperativos de la gran contienda exigieran la íntima colaboración de investigadores pertenecientes a los equipos de Inglaterra y de los Estados Unidos de América, con el concurso de las más destacadas fábricas de ambos países, contrayendo el compromiso de revelar a sus respectivos Gobiernos el resultado de las investigaciones y éxitos logrados, que en su mayor parte se han dado a conocer en la postguerra.

Todos los cuerpos que van a estudiarse en el presente capítulo tienen de común una acción: la antibiótica. Surge, consecuentemente, la necesidad de puntualizar este concepto, o, lo que es lo mismo, ¿cómo actúan estos antibióticos?

La acción antibiótica puede ser ejercida de las tres siguientes maneras:

*Acción antibiótica.*

a) Inhibiendo el proceso de multiplicación del germen (acción bacteriostática).

b) Causando la muerte directa de los gérmenes (acción bactericida).

c) Provocando la disolución de las bacterias (acción bacteriolítica).

*Mecanismos.*

La compleja constitución de los antibióticos explica una análoga complejidad de su mecanismo de acción tan investigada, mecanismo que puede ser diferenciado en los cinco siguientes tipos fundamentales:

1.º Por interferencia en grupos SH.

2.º Por sustitución de algún metabolito esencial o factor de crecimiento.

3.º Por inhibición de sistemas enzimáticos fundamentales para el metabolismo normal.

4.º Por acción sobre la tensión superficial, actuando como detergentes.

5.º Por acción bacteriolítica.

Por ejemplo, la citrinina, patulina, ácidos penicílico y helvólico, de estructura lactónica o cetonas no saturadas, interfieren con los grupos SH de los enzimas, y son por eso inactivados por la cisteína. El ácido aspergílico, con estructura de tipo hidroxámico, parece interferir en el metabolismo del hierro. Otros, como los ácidos puberúlico y puberulónico, fumigatina y actinomicina, poseen estructura quinónica, posiblemente susceptible de combinarse con grupos amínicos esenciales o también bloquear grupos tiólicos (936). La estreptomycinina parece interferir en grupos SH. La tirocidina posee acción detergente y la notatina produce agua oxigenada.

En cuanto al mecanismo de acción de la penicilina, pueden considerarse decisivos los trabajos de SCHWARZMANN (937), que, investigando con un medio sintético en el que cultivaba *E. coli*, ha demostrado que su sensibilidad para la penicilina depende considerablemente de la composición del medio, puesto que, añadiendo a éste hidrolizados proteicos, suero, caldo de carne, etc., se inhibe el efecto de la penicilina, acción inhibidora que depende del contenido en determinados aminoácidos, ya que, ellos mismos en estado puro también, antagonizan el efecto penicilínico. Estos aminoácidos son, principalmente: el ácido glutámico, la cistina, la arginina, la histidina y la hidroxiprolina. El antagonismo, estudiado por WOODS en el caso de las sulfamidias, tiene un carácter distinto al que es objeto del presente estudio. Cuando los gérmenes se cultivan en varios pases sobre medios de cultivo que contienen estos aminoácidos sintéticos, pierden

gradualmente su poder de sintetizarlos por tenerlos abundantemente a su disposición, y entonces, si súbitamente se los pasa a un medio carente de aquellos aminoácidos, los gérmenes se hacen extremadamente sensibles a la penicilina.

En contraste, existen otros, como la metionina y la treonina, que evitan el efecto antagónico sobre la penicilina, del caldo, suero, extractos, etcétera, en virtud de mecanismo todavía no aclarado suficientemente.

Por analogía con la acción de las sulfamidas, se afirma corrientemente que la penicilina y otros antibióticos tienen exclusivamente un mecanismo de acción bacteriostática, pero esto no es exacto. La penicilina, como demuestran muchos trabajos (938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947 y 948), ejerce un efecto bactericida rápido y directo. Si en los medios de cultivo se manifiesta en algunas ocasiones exclusivamente la acción bacteriostática, se debe a la utilización de concentraciones excesivamente pequeñas. EAGLE y MUSSELMAN (949) han estudiado la relación entre el tipo de acción y concentración del antibiótico, determinando el límite entre las dosis bacteriostáticas y las bactericidas, que son totalmente distintas para cada germen. La importancia de estas experiencias radica en que, una vez obtenida la acción bactericida, es completamente inútil el aumento de la dosis, y, lo que es curioso, un aumento de la concentración puede producir una disminución de la actividad bactericida (fenómeno de zona).

El extenso empleo de los antibióticos en estos últimos años ha permitido descubrir la existencia de tipos de gérmenes resistentes a los mismos. Hasta 1944, eran raras las comunicaciones en que se hablaba de resistencia a la penicilina, aunque ya era mencionada en algunos trabajos, como los de SPIRO, BONDI, DIETZ y GALLARDO, en los que se consignaba como insensibles a la penicilina un 10 por 100, por lo menos, de las razas de estafilococos aisladas. Las bacteriólogas inglesas MARY BARBER y MARY ROZWADOWSKA (950) comprobaron que la proporción de razas resistentes aisladas en el Hospital del Instituto Médico de Postgraduados de Londres aumentaba desde 14,1 por 100 a 38, en 1947, y hasta 59, en 1948. VOUREKA ha sostenido que los gérmenes resistentes pueden convertirse en sensibles si se cultivan con otros, sensibles o no al antibiótico, pero las autoras mencionadas encuentran que en 34 casos, los gérmenes resistentes se habían aislado de placas en las que habían crecido también otros microorganismos, luego no parece cierta la hipótesis de VOUREKA.

*Resistencia de  
los gérmenes.*



En la clínica, la resistencia a los antibióticos es un concepto relativo, pues al aumentar las dosis empleadas se ven desaparecer muchas veces las supuestas resistencias, como ha ocurrido con el caso de la endocarditis por *Streptococcus viridans*, que habiendo sido considerada durante algún tiempo como una raza de estreptococos resistente a la penicilina, hoy se trata eficazmente con dosis más altas del mismo antibiótico. Ocurre algunas veces que el germen adquiere la resistencia en el curso del tratamiento y experimentalmente en medios de cultivo se puede hacer adquirir a un cierto germen resistencia a un antibiótico determinado, como han demostrado MILLER y BOHNHOFF (951, 952, 953, 954 y 955).

La resistencia de los gérmenes puede ser natural y adquirida, siendo esta última reversible. Se han expuesto varias teorías para explicar la existencia de cepas resistentes, de las cuales merecen citarse las dos siguientes:

*Selección natural*

1.<sup>a</sup> *Resistencia producida por selección natural.*—Este mecanismo sería el responsable del aumento de casos resistentes registrados en los hospitales en mucho mayor proporción que entre la población general. Según GILLESPIE, son eslabones en estas infecciones portadores sanos, y, así, ha comprobado que el 40 por 100 del personal hospitalario suele ser portador del estafilococo piógeno, de modo que si en una sala aparece una raza resistente, ésta será propagada por los portadores, mientras que las razas no resistentes irán desapareciendo por los efectos de la penicilina.

*Mutación bacteriana.*

2.<sup>a</sup> *Resistencia producida por mutaciones bacterianas.*—Este mecanismo ha sido demostrado por las citadas experiencias de MILLER y BOHNHOFF, en las cuales han conseguido cepas de meningococos que no sólo resisten a la estreptomina, sino que la necesitan imprescindiblemente para su desarrollo, y mueren en medios desprovistos de ella.

*Clasificación.*

La clasificación de los antibióticos, inspirada en la constitución química, puede conducir a los ocho grandes grupos siguientes:

1.º, quinonas de la serie isocíclica; 2.º, fenoles; 3.º, derivados de la fenacina y piracina; 4.º, lactonas no saturadas; 5.º, derivados del tiazol; 6.º, estreptomina; 7.º, polipéptidos, y 8.º, enzimas. La existencia de antibióticos de estructura todavía no conocida nos obliga a incluir un 9.º grupo hasta que un conocimiento más completo permita encuadrarlos en alguno de los anteriores.

Generalmente se clasifican los antibióticos por la naturaleza del organismo productor, y de este tipo es la clasificación siguiente, tomada de ANDREWS y MILLER (956):

**Clasificación de Antibióticos**

A.—ALGAS.

B.—BACTERIAS.

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| 1.  | Grupo del <i>Bacillus subtilis</i> ...                         | 1 Subtilina.                               |
|     |  | 2 Subtilisina.                             |
|     |  | 3 Bacillina.                               |
|     |  | 4 Bacitracina.                             |
|     |  | 5 Eumicina.                                |
|     |  | 6 Licheniformina.                          |
|     |  | 7 Subtilina C.                             |
| 2.  | Grupo del <i>Bacillus brevis</i> ...                           | 1 Gramidicina. { Componentes de            |
|     |  | 2 Tirocidina.... } tirotricina.            |
|     | <i>Bacillus cereus</i> ...                                     | 3 Biocerina.                               |
| 3.  | <i>Pseudomonas pyocyanea</i> ( <i>Bacillus pyocyanus</i> ) ... | 1 Piocianasa.                              |
|     |  | 2 Piocianina.                              |
|     |  | 3 Acido poliípico.                         |
|     |  | 4 Compuesto "Pyo" I, II, III, IV, Ib e Ic. |
| 4.  | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ...                          | 1 Fticol.                                  |
| 5.  | Aerobios esporulados ...                                       | 1 Colistatina.                             |
| 6.  | <i>Escherichia coli</i> ( <i>Bacillus coli</i> ) ...           | 1 Colicina.                                |
| 7.  | <i>Chromobacterium iodinum</i> ...                             | 1 Iodinina.                                |
| 8.  | <i>Chromobacterium violaceum</i> ...                           | 1 Violaceina.                              |
| 9.  | <i>Serracea marcescens</i> ...                                 | 1 Prodigiosina.                            |
| 10. | <i>Streptococcus lactis</i> ...                                | 1) Nisina.                                 |
|     |  | 2 Diplococcina.                            |
| 11. | <i>Bacillus aërosporus</i> ...                                 | 1 Aerosporina.                             |
| 12. | <i>Bacillus Polymyxa</i> ...                                   | 1 Polymyxina.                              |

C.—ACTINOMICETOS.

- |     |                                 |                    |
|-----|---------------------------------|--------------------|
| 13. | <i>Streptomyces griseus</i> ... | 1 Estreptomícina.  |
|     |                                 | 2 Griseína.        |
|     |                                 | 3 Actidiona.       |
| 14. | — <i>lavandulæ</i> ...          | 1 Estreptotricina. |
| 15. | — <i>antibioticus</i> ...       | 1 Actinomicina.    |
|     | — <i>actinomyces</i> ...        | 2 Estreptolina.    |

- |     |                       |                         |   |                   |
|-----|-----------------------|-------------------------|---|-------------------|
| 16. | <i>Streptomyces</i>   | <i>albus</i> ... ..     | 1 | Actinomicetina.   |
|     | —                     | <i>fradiae</i> .. ..    | 2 | Neomicina.        |
| 17. | —                     | <i>violaceus</i> ... .. | 1 | Micetina.         |
|     |                       |                         | 2 | Actinomicetina.   |
|     |                       |                         | 3 | Xantompicina.     |
|     |                       |                         | 4 | Cloromicetina.    |
|     |                       |                         | 5 | Aureomicina.      |
| 18. | —                     | <i>varios</i> ... ..    | 1 | Actinorrubina.    |
|     |                       |                         | 2 | Lavendulina.      |
| 19. | <i>Nocardia</i>       | <i>gardneri</i> ... ..  | 1 | Proactinomicina.  |
| 20. | <i>Proactinomices</i> | <i>cyaneus</i> ... ..   | 1 | Litmocidina.      |
| 21. | <i>Micronomospora</i> | ... ..                  | 1 | Micronomosporina. |

## D.—Hongos.

- |     |                                       |                            |   |                          |
|-----|---------------------------------------|----------------------------|---|--------------------------|
| 22. | <i>Penicillium</i>                    | <i>notatum</i> ... ..      | 1 | Penicilina.              |
|     |                                       |                            | 2 | (Penatina.)              |
|     |                                       |                            | 3 | Notatina. } (Idénticos.) |
|     |                                       |                            | 4 | Notalisina.              |
| 23. | <i>Penicillium</i>                    | <i>chrysogenum</i> ... ..  | 1 | Penicilina.              |
| 24. | <i>Penicillia</i> y <i>Aspergilli</i> | <i>sp.</i> ... ..          | 1 | Acido penicílico.        |
| 25. | <i>Penicillium</i>                    | <i>puberulum</i> ... ..    | 1 | Acido puberúlico.        |
|     |                                       |                            | 2 | Acido puberulónico.      |
| 26. | —                                     | <i>patulum</i> ... ..      | 1 | Patulina.                |
| 27. | —                                     | <i>claviforme</i> ... ..   | 1 | Claviformina.            |
| 28. | —                                     | <i>expansum</i> ... ..     | 1 | Expansina.               |
| 29. | —                                     | <i>gladioli</i> ... ..     | 1 | Acido gladiólico.        |
| 30. | —                                     | <i>citrinum</i> ... ..     | 1 | Citrinina.               |
| 31. | —                                     | <i>griseofulvum</i> ... .. | 1 | Griseofulvina.           |
| 32. | <i>Aspergillus</i>                    | <i>clavatus</i> ... ..     | 1 | Clavacina.               |
| 33. | —                                     | <i>flavus</i> ... ..       | 1 | Flavacina.               |
|     |                                       |                            | 2 | Flavatina.               |
|     |                                       |                            | 3 | Flavicina.               |
|     |                                       |                            | 4 | Acido aspergílico.       |
| 34. | —                                     | <i>giganteus</i> . ... ..  | 1 | Acido giganteo.          |
| 35. | —                                     | <i>parasiticus</i> ... ..  | 1 | Parasiticina.            |

36.	<i>Aspergillus fumigatus</i> ... ..	1 Fumigatina, 2 Fumigacina, 3 Acido helvólico. 4 Gliotoxina. 5 Aspergilina.
37.	— <i>oryzæ</i> ... ..	1 Acido kójico.
38.	— <i>ustus</i> ... ..	1 Ustina.
39.	<i>Fusarium javanicum</i> ... ..	1 Javanicina. 2 Eoniantina.
40.	— <i>avenaceum</i> ... ..	1 Avenacina.
41.	— <i>fructigenum</i> ... ..	1 Fructigenina.
42.	<i>Trichoderma viride</i> ... ..	1 Viridina.
43.	<i>Metarrhizium glutinosum</i> ... ..	1 Glutinusina.
44.	<i>Poliporus biformis</i> ... ..	1 Biformina.
45.	<i>Clitocybe candida</i> ... ..	1 Clitocibina.

E.—PLANTAS SUPERIORES.

F.—SINTÉTICOS.

Esta clasificación adolece de un defecto fundamental derivado de la posibilidad de ser producido un mismo antibiótico por dos o más gérmenes diferentes, pudiendo, en consecuencia, reclamar distintos lugares en la clasificación. Por otra parte, en el último grupo, "Sintéticos", se observa idéntico inconveniente; pero como en definitiva no es nuestro propósito el de llevar a cabo un estudio químico detallado de cada uno de los antibióticos, nos someteremos al curso indicado en el cuadro anteriormente reseñado.

I. 1) *Subtilina*.—La existencia de un antibiótico en los cultivos del *B. subtilis* era conocida por NICOLLE y METSCHNIKOF, y, además, en 1926 VAN CANNEYT descubrió el antagonismo biológico entre este bacilo y el *Mycobacterium tuberculosisæ*. SALLE y JANE, en 1945, aislaron la Subtilina de cultivos de *B. subtilis*, y comprobaron su acción inhibitoria sobre numerosas bacterias gram-positivas, sobre el gonococo y sobre el *M. tuberculosisæ*. Es un antibiótico de pequeña toxicidad, capaz de actuar como bacteriostático a grandes diluciones, y como bacteriolítico en concentraciones fuertes. Su asociación con el B. A. L. (957) aumenta su actividad contra el *M. tuberculosisæ*. De una cepa especial de *B. subtilis* se ha aislado (958),

*Subtilina*.

como polvo amorfo, un antibiótico denominado Subtilina C, que químicamente es un polipéptido, inestable a la luz y activo contra gérmenes gram-positivos a grandes diluciones.

*Bacitracina.*

1. 4) *Bacitracina*.—Es un antibiótico producido por un germen del grupo del *B. subtilis*, aislado por JOHNSON, ANKER y MELENEY de una fractura de tibia (959). Se obtiene de cultivos en superficie, sobre medio sintético, en los que difunde fácilmente. Se extrae con alcohol butílico y, finalmente, se precipita con ácido salicílico. Da las reacciones de los polipéptidos, pero difunde a través de membranas capaces de retener sustancias de peso molecular mayor de 2.000. Su actividad máxima la ejerce sobre el estreptococo hemolítico, y es activo en menor proporción sobre neumococo, clostridios, K. diftérico, gonococo y estafilococo. Es activo también en el tratamiento del carbunco, en aplicaciones locales. Ha obtenido los mejores éxitos en las gangrenas e infecciones postoperatorias, acusando un 88 por 100 de resultados positivos; no es inactivado por el pus, suero, penicilinas ni gérmenes gram-negativos, por lo cual, aunque no destruya a estos últimos, puede seguir siendo eficaz en su presencia.

Su eliminación del organismo se hace lentamente, y una dosis intramuscular entre 1.000 y 3.000 unidades por kilogramo de peso produce concentraciones suficientemente elevadas en sangre a las siete-ocho horas. Puede emplearse también localmente en forma de pomada, o por vía oral, pues aunque se destruye parcialmente en el aparato digestivo, no obstante, se pueden alcanzar en sangre concentraciones eficaces con una dosis oral de 5.000 unidades.

El efecto de la Bacitracina se refuerza por asociación a la estreptomina y a la penicilina (960); su acción sobre el treponema ha sido estudiada por EAGLE (961).

Se elimina por la orina, y en este proceso provoca una irritación renal en forma de albuminuria inicial que desaparece al continuar el tratamiento; es inhibida por el B. A. L. y el tiosulfato, y no es afectada por el ácido sulfhídrico ni por los grupos SH de los aminoácidos.

*Tirotricina.*  
*Gramicidina.*  
*Tirocidina.*

2. *Tirotricina*.—En 1938, DUBOS aisló un producto partiendo de un cultivo de *B. brevis* del suelo, al que denominó Gramicidina. En estudios posteriores obtuvo otro cuerpo denominado Tirotricina, que se puede fraccionar en dos componentes: Gramicidina y Tirocidina (962), polipéptidos ambos y cristalizables.

La Gramicidina es activa sobre gérmenes gram-positivos, y no es inhibida por la albúmina del suero, lo cual le imprime preponderancia sobre

la tirocidina, que es activa sobre gérmenes gram-positivos y algunos gram-negativos, pero es inhibida por la seralbúmina. Se emplea, por las grandes ventajas que puede representar esta asociación, en tratamientos locales, impregnando gasas con una solución en aceites vegetales (963 y 964), que pueden esterilizarse al autoclave. Su empleo por vía parenteral tiene el inconveniente de su gran toxicidad (hemolisis principalmente), por lo cual no es aconsejable.

La estructura química de estos antibióticos se caracteriza por la presencia de aminoácidos en forma d- (valina, leucina y fenilalanina). Su acción se debe, probablemente, a su efecto tensioactivo, que perturba el metabolismo.

GAUSE y BRAZHNIKOVA, del Instituto de Medicina Tropical de Moscú (965) han conseguido aislar, en 1943, procedente de un cultivo de

ELEMENTOS	Número de elementos en la unidad molecular		
	Grami- cidina	Tiroci- dina	Grami- cidina
d. Leucina.....	6	0	0
l. Leucina .....	0	2	1
d. Valina.....	3	0	0
l. Valina.....	2	2	1
d. Fenilalanina .....	0	3	1
l. Triptófano.....	6	2	0
l. Prolina.....	0	2	1
l. Ornitina .....	0	2	1
l. Ac. glutámico.....	0	2	0
l. Ac. aspártico .....	0	2	0
l. Tirosina.....	0	2	0
l. Alanina.....	3	3	0
Glicina .....	2	2	0
Amoníaco.....	0	3	0
Etanolamina.....	2	0	0
Grupos NH <sub>2</sub> libres.....	0	2	1
» COOH » .....	0	1	0

*B. brevis*, una sustancia análoga a las anteriores, polipeptídica y cristalina, que se ha denominado Gramicidina S. Constituida por cinco aminoácidos que se ciclan (966), tiene gran actividad bacteriostática y bacteriolítica frente a gérmenes gram-negativos, estafilococos, estreptococos, neumococos, etc. Es de preparación sencilla, porque precipita al acidular el medio de cultivo (967).

Se ha tratado de disminuir la toxicidad de la Gramicidina, obteniendo derivados que conservan entre 21 y 94 por 100 de la actividad inicial, y no tienen más que el 0,1-1,2 por 100 de toxicidad, como el R-51 y R-52 (968).

R-51  
R-52

La Gramicidina ha sido utilizada en la preparación de vacunas para destruir los gérmenes sin afectar a sus antígenos específicos (969). Los datos que se conocen sobre estructura química de los tres antibióticos últimamente mencionados se resumen en el cuadro adjunto (970):

*Biocerina.*

2. 3) *Biocerina*.—Este antibiótico es producido por una cepa de *B. cereus* en medio sintético (971). En los ensayos *in vitro* se ha encontrado activo frente a gérmenes gram-positivos y negativos, a concentraciones de 0,1 miligramos por centímetro cúbico. No resulta tóxico para las cobayas, pero no se conoce su toxicidad para el hombre.

*Piocianasa.*  
*Piocianina.*

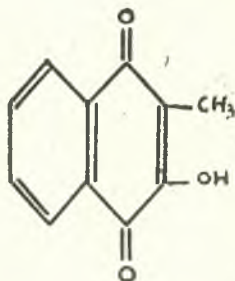
3. 2) *Piocianasa* y *Piocianina*.—Ofrece la Piocianina un particular interés histórico, derivado de ser el primer antibiótico que se aisló. Actualmente ha sido ya debidamente aclarado el error padecido inicialmente al considerar la piocianina como un solo cuerpo, cuando en realidad está integrado por dos: uno que se sigue denominando Piocianina y otro al que después se ha llamado Piocianasa. Ambos son producidos por el *B. pyocyaneus*, y su actividad contra el *B. anthracis* fué la primera antibiosis descubierta (BONCHARD, 1889).

La Piocianasa es una mezcla de lipoides, termoestable y activa sobre diversos gérmenes gram-positivos y negativos. La Piocianina es un derivado de la fenacina que presenta la capacidad *redox* de las quinonas, a la cual puede ser debida su acción antimicrobiana.

Los estudios de HAYS (972) demuestran la existencia de seis compuestos tipo "Pyo": Pyo I, II, III, IV, Ib, Ic.

*Ftiocol.*

4. 1) *Ftiocol*.—Es un pigmento amarillo elaborado por el *Mycobacterium tuberculosis*, probablemente un producto de transformación de la vitamina K, y tiene una gran capacidad *redox* por su estructura quinónica.

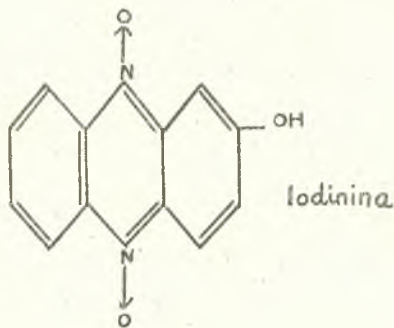


5. 1) *Colistatina*.—Es producida por un bacilo aerobio esporulado del suelo, aislado por GAUSE en 1946. Sus características son análogas a las de la estreptomycin, diferenciándose en que sólo es bacteriostática y no bactericida, como aquélla, sobre estafilococos, neumococos, proteus y salmonelas; es termoestable y poco tóxica (973).

*Colistatina.*

7. 1) *Iodinina*.—Es un pigmento rojo, elaborado por el *Cromobacterium iodinum*, aislado en 1938 por CLEMO y MAC ILWAIN. Es un derivado de la fenacina, como puede verse en la fórmula que se consigna.

*Iodinina.*



Este antibiótico es inhibido por quinonas de estructura análoga, lo que indica que actúa por interferencia sobre sistemas enzimáticos de tipo quinónico (974).

8. 1) *Violaceína*.—Es un pigmento violáceo aislado por LICHSTEIN y VAN SAND en 1946, con fuerte acción inhibidora sobre gérmenes gram-positivos (975).

*Violaceína.*

II. 1) *Aerosporina* o *Polimixina A*.—Este antibiótico fué obtenido a partir del *B. aerosporus* por BROWNLE y BUSHBY (976). Es un cuerpo

*Aerosporina.*  
*Polimixina A.*



complejo, probablemente un péptido básico, que contiene d-leucina, l-treonina y un tercer aminoácido  $\alpha$ - $\gamma$ -diaminobutírico (977), más un cuarto componente ácido graso (978).

Clínicamente ha sido ensayado frente al tifus, influenza y colibacilosis (979). Es activo sobre gérmenes gram-negativos, lo que le asemeja a la estreptomycinina, aunque es más tóxico que ésta, y activo a menores concentraciones. Tiene menor capacidad de formación de cepas resistentes (976), y éstas son sensibles a la estreptomycinina, por lo que puede ser recomendable un tratamiento combinado. Es inactivo sobre la tuberculosis; se elimina con rapidez, lo que exige inyectar cada cuatro horas 0,1 miligramo por kilogramo.

Se creyó en un principio que era igual a la polimixina D, de STANSLY, SHEPHERD y WHITE, pero ésta contiene, además, el aminoácido serina (980). Al no absorberse por la mucosa intestinal, ejerce actividad a este nivel, por lo que se ha propuesto para el tratamiento de infecciones intestinales (976). Es activo sobre *S. typhi*, *E. coli*, *H. pertussis*, *H. influenzae* y *H. bronchisepticus*. Su indicación más precisa es la tos ferina, y también se han descrito resultados favorables en casos de meningitis gripal. En su eliminación es capaz de provocar lesiones renales.

Polimixina (Polimixina D, Polimixina B, Polimixina E).

12. 1) *Polimixina*.—Ya se ha dicho que este cuerpo en un principio se identificó con el anterior; pero al reconocer su diferencia se ha denominado polimixina A a la aerosporina, y a la que ahora estudiamos, polimixina D. Recientemente se han aislado las Polimixinas B y E, desprovistas de acción tóxica sobre el riñón (981).

Su obtención se hace en medio sintético, en el que difunden, con aireación moderada, separándose por adsorción con carbón, elución con metanol ácido y precipitación con acetona, con lo que se obtiene un polvo blanco con una actividad de 1.200 unidades por miligramo (*E. coli*). Se purifica pasando por su picrato, heliantato o reineckato, para llegar al clorhidrato con una actividad de 1.800 unidades/miligramo. Es relativamente estable al calor a pH entre 2 y 7. No es destruída por los fermentos, pese a su condición de péptido.

Es activa *in vitro* sobre un gran número de gérmenes gram-negativos. Según la concentración, puede ser bacteriostático o bactericida sobre *E. coli*. *In vivo* es activa sobre los géneros *Klebsiella* y *Pasteurella*; es de cinco a diez veces más efectiva que la estreptomycinina frente al *K. pneumoniae* y *H. influenzae* en ratón (982 y 983).

En los ensayos clínicos ha dado buenos resultados en infecciones por

*Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *H. pertussis*, *B. abortus*, *E. coli* y *H. influenzae* del tipo B. Ejerce acción irritante local y renal, lo cual limita su empleo. La dosis corriente es de 3 a 5 miligramos por kilogramo, habiéndose aplicado dosis hasta de 15 miligramos (983).

13. 1) *Estreptomícina*.—De este cuerpo se hace un estudio más amplio al final de esta relación.

13. 3) *Actidiona*.—Es un cuerpo obtenido del *St. griseus* por FORD y LEACH (984), activo sobre hongos y levaduras; pero muy poco sobre las bacterias patógenas. Tóxico para los animales de experimentación. Su fórmula empírica es  $C_{15}H_{23}NO_4$ .

*Actidiona.*

14. 1) *Estreptotricina*.—Este antibiótico fué aislado en 1942 por WAKSMAN y WOODRUFF, del *Actinomyces lavendulae*, cuyos efectos antibacterianos se extienden *in vitro* sobre una serie de gérmenes gram-negativos del grupo salmonella, y, según FOSTER, sobre el *M. tuberculosis*, *M. leprae* y *M. esmegmae*. Este último es el germen más sensible a la estreptotricina.

*Estreptotricina.*

Influyó escasamente el curso de la tuberculosis experimental del cobaya, y por su toxicidad aumentó la mortalidad de los animales. La importancia del descubrimiento de este cuerpo radica en haber llamado la atención sobre las propiedades antibacterianas de los actinomicetos, decidiendo que este grupo fuera detenidamente investigado en busca de nuevos antibióticos (970).

15. 1) *Actinomicina*.—WAKSMAN y WOODRUFF aislaron en 1940, del *St. antibioticus*, las Actinomicinas A y B. Más tarde, M. WELSCH aisló de un actinomiceto del suelo una sustancia con propiedades análogas a la Actinomicina A, siendo un germen distinto del utilizado por los primeros autores, que también han encontrado este antibiótico en otras especies (985).

*Actinomicina.*

15. 2) *Estreptolina*.—Es un antibiótico elaborado por el *Streptomyces* número II, activo sobre gérmenes gram-positivos y negativos; estable al calor y ácidos, menos activo que la estreptomícina y estreptotricina, habiendo sido descrita su obtención por RIVETT y PETERSON (986).

*Estreptolina.*

16. 1) *Actinomicetina*.—Es producida por un actinomiceto: *St. albus* G. Produce la lisis de gérmenes muertos por el calor (a 38 grados y pH entre 7,5-8,5). La presencia de peptonas, electrolitos y suero, reduce la velocidad lítica, pero no lo hace en cambio la edad del germen.

*Actinomicetina.*

El principio lítico no se acumula en el protoplasma del estreptomices productor, sino que se difunde en el medio. El lugar de producción es el

micelio esporígeno, siendo favorecida la elaboración por todos los medios que aceleran la esporulación. El factor lítico es estable a pH 5-9, termolábil, destruido por las radiaciones ultravioletas, y está constituido por pequeñas partículas de 4 milimicras. Es precipitable por sulfato amónico, sin perder su actividad; adsorbible por carbón, del que se separa con dificultad. Parece ser de naturaleza proteica, y tal vez enzimática.

La Actinomicetina tiene propiedades líticas también sobre el estafilococo dorado vivo, en medio salino mineral; pero no en los medios ordinarios de cultivo. Además de este poder bacteriolítico ejerce acción bacteriostática sobre muchos gérmenes gram-positivos, propiedad que es destruida por la acción del calor. De la Actinomicetina es posible extraer una sustancia bactericida de naturaleza lipoidea, distinta del agente lítico y bacteriostático. Estas últimas propiedades son atribuidas por WELSCH (987), a otro factor que denomina Actinozima.

El estudio completo de numerosas cepas de actinomicetos ha demostrado que el 50 por 100 de ellos acusan propiedades bacteriostáticas y bacteriolíticas separadamente, de manera que las cepas bacteriostáticas son poco bacteriolíticas, y viceversa.

#### Neomicina.

16. 2) *Neomicina*.—Antibiótico descubierto por SELMAN WAKSMAN y LECHEVALIER a partir del medio de cultivo de un estreptomices, dando así cima a una serie de investigaciones sistemáticas iniciadas en 1939 (989) sobre cepas de actinomicetos. El organismo productor, llamado *Actinomyces fradii* en 1915 por WAKSMAN y CURTIS y clasificado posteriormente como *Streptomyces fradiae*, ha sido aislado del suelo y elabora neomicina, tanto en cultivo normal como en el sumergido. El medio de cultivo está integrado por peptona, extracto de carne, glucosa y cloruro sódico, separándose del mismo la Neomicina formada, por adsorción y elución, de forma análoga a la obtención de estreptomina.

La Neomicina es un producto de carácter básico y sus propiedades se manifiestan en su grado máximo en un medio alcalino. Es activa frente a gran número de bacterias gram-positivas y negativas, especialmente los *Mycobacterium*, e inactiva frente a los hongos (988). Su espectro antibiótico es totalmente distinto del de la estreptomina; en los gérmenes sensibles a la Neomicina puede observarse resistencia a la estreptomina.

Una de las estimables ventajas de la Neomicina radica en no producir en los gérmenes el fenómeno de resistencia observado en otros antibióticos, o si lo produce, es evitable con dosis altas. Es muy poco tóxica y mucho más estable que la aureomicina. La circunstancia de no haberse

podido obtener en estado cristalino impide conocer su composición química.

17. 3) *Xantomycinas*.—Se conocen dos variedades denominadas xantomicina A y B, aisladas de una especie no identificada de *Streptomyces*, que resultaron muy tóxicas en animales de experimentación, por lo cual no se han llegado a utilizar en clínica (990).

*Xantomycinas.*

17. 4) *Cloromicetina*.—De este cuerpo se hace un estudio más amplio al final de esta relación.

17. 5) *Aurteomicina*.—De este cuerpo se hace un estudio más amplio al final de esta relación.

19. 1) *Proactinomicina*.—Es un antibiótico extraído por GARDNER y CHAIN de cultivos de *Nocardia gardneri* en 1942. Es un cuerpo poco estable, activo sobre gérmenes gram-positivos, con menor intensidad que la actinomicina (970).

*Proactinomicina.*

20. 1) *Litmocidina*.—Fue aislado del *Proactinomycetes cyaneus*, var. *antibioticus*, procedente del suelo ruso, en 1946 (991 y 992). Es un pigmento rojo en solución ácida, y azul en solución alcalina; estable y cristalino, con un punto de fusión entre 144 y 146 grados. Su estructura química es la de un derivado antociánico. Tiene acción bacteriostática sobre cocos, vibrión colérico y bacilo de la tuberculosis.

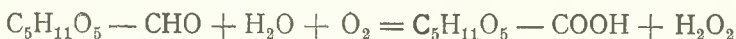
*Litmocidina.*

22. 1) *Penicilina*.—De este cuerpo se hace un estudio más amplio al final de esta relación.

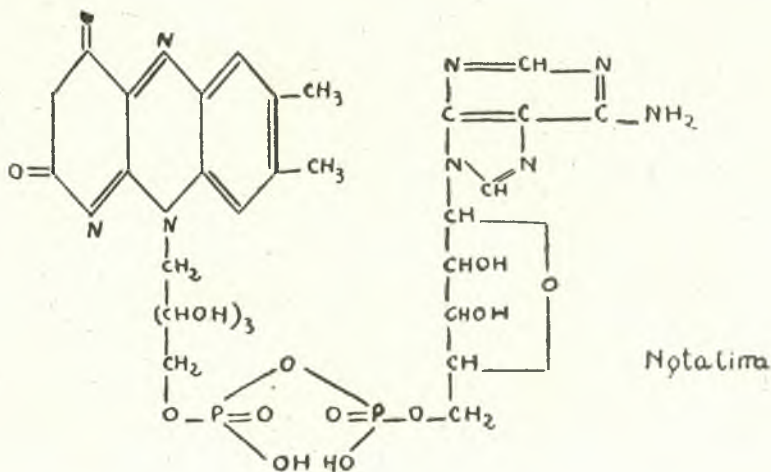
22. 3) *Notatina*.—Este antibiótico ha sido aislado de un cultivo de *Penicillium notatum*. RAISTRICK considera que es idéntico a la penicilina B de Van Bruggen (1943), a la penatina de V. Cocholaty (1943) y a la Notatina de Birkenshaw y Raistrick (1943). KELLIN y HARTREE (993) confirman que la glucosidasa de Miller es idéntica a este cuerpo.

*Notatina.*

La Notatina es un fermento que tiene como grupo prostético un dinucleótido aloxacina-adenina, y produce agua oxigenada que ejerce acción inhibidora, al oxidar la glucosa en presencia del oxígeno del aire:



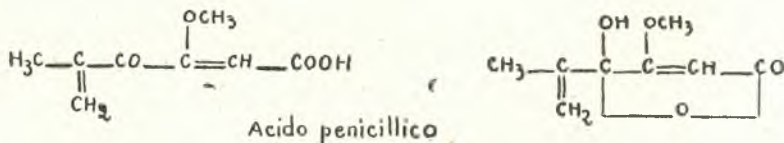
Su actividad, por tanto, depende de la presencia de glucosa, y se pierde en presencia de catalasas, ya que éstas destruyen inmediatamente el agua oxigenada. Su estructura química puede verse en la fórmula que se consigna:



La Notatina tiene una intensa acción bacteriostática sobre gérmenes gram-positivos y negativos. Precipita por el ácido nucleico, cualidad que se utiliza para su aislamiento (994).

Su propiedad de oxidar la glucosa más específicamente que a otros azúcares se ha utilizado en varios ensayos biológicos.

*Acido penicílico.* 24. 1) *Acido penicílico.*—Fue aislado por ALSBERG y BLACK en 1913, como un producto del metabolismo del *Penicillium puberulum*, y es un ácido monobásico estable, cuya fórmula se consigna a continuación:



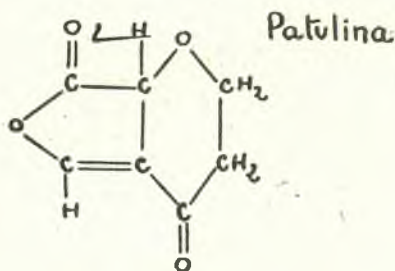
En el año 1947 RAPHAEL consiguió sintetizarlo. Se trata de un cuerpo muy activo sobre gérmenes gram-positivos y negativos, y su acción bacteriostática se debe al bloqueo de los grupos SH enzimáticos, fijados por su doble enlace.

*Patulina.*  
*Claviformina.*  
*Clavacina.*  
*Expansina.*  
*Clavatina.*

26, 28 y 32. *Patulina, etc.*—La Patulina fue aislada por RAISTRICK, BIRKINSHAW y colaboradores, en 1943, de cultivos de *Penicillium patulum*. La Claviformina fue obtenida del *P. claviformis*, por CHAIN, FLOREY y GENNINGS, en 1942. La Expansina ha sido aislada del *P. expansum*. La Clavacina y Clavatina han sido aisladas del *Aspergillus clavatus*, por

WAKSMAN, HORNING y SPENCER, en 1942. Otra especie, el *P. divergens*, en ciertas condiciones, produce también Patulina, ácido gestisínico y alcohol gentisínico (995).

CHAIN y colaboradores, y HOOPER y colaboradores, en 1944 han demostrado la identidad de todos estos productos. Se trata de un cuerpo de naturaleza ácida, cuya estructura química puede verse en la fórmula que se adjunta:



El empleo clínico de esta sustancia está limitado por su toxicidad.

29. 1) *Acido gladiólico*.—Es el metoxi-metil-2-carboxifenil-glioxal. *Acido gladiólico*. Se obtiene a partir de cultivos de *P. gladioli*; se separa por adsorción. Su actividad es muy sensible a los cambios de pH; en medio ácido tiene gran efecto fungicida, y, en cambio, en medio neutro es inactivo, a lo cual se atribuye su poca actividad en los cultivos bacterianos corrientes, donde probablemente es inactivado por algunos de los constituyentes del medio, como histidina, triptófano y ácido aminobenzoico. Su actividad frente a algunos gérmenes gram-positivos y negativos puede explicarse por su interferencia con dichos ácidos en el metabolismo celular (996).

30. 1) *Citrinina*.—La Citrinina fué aislada por RAISTRIC y colaboradores, de cultivos del *P. citrinum*, en 1931, y sus propiedades antibacterianas han sido detenidamente estudiadas por WANG, HONG, HWANG y FAN (997). *In vitro* es activa contra numerosos gérmenes gram-positivos y negativos, aunque estos últimos requieren concentraciones más altas. Los gérmenes más sensibles a la Citrinina son los estreptococos.

*Citrinina*.

Con este cuerpo se ha observado una acción muy curiosa, que es su efecto sensibilizante, consistente en que los gérmenes que han estado en contacto con él se hacen sensibles cada vez a diluciones mayores del mismo antibiótico. La acción sensibilizante de la Citrinina se extiende también a otros quimioterápicos si, por ejemplo, los gérmenes tratados con

Citrinina se hacen más sensibles a la sulfadiazina. La presencia de suero o de ácido p-aminobenzoico no inhibe la acción de la Citrinina.

*In vivo*, ha sido ensayada en el tratamiento de heridas de conejos, experimentalmente infectadas, con resultado francamente positivo, y en el hombre ha sido utilizada localmente en el tratamiento de procesos pioder-míticos, con efectos favorables, aunque los enfermos experimentaron al principio una sensación dolorosa en forma de punzadas.

*Flavicina.*

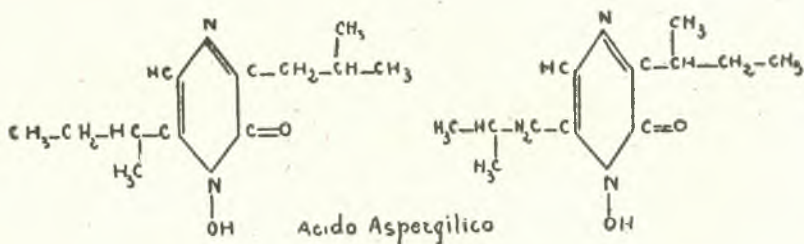
33. *Flavicina, etc.*—Estos cuerpos fueron aislados en 1943 por BUSH y GOTH, del *Aspergillus flavus*, y posteriormente han sido identificados como  $\Delta_3$  pentenil-penicilina (998).

*Acido giganteo.*

34. 1) *Acido giganteo.*—Fue aislado en 1943 por PHILIPOT, del *Aspergillus giganteus*, y no es más que una penicilina con radical amílico  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-$ , o dihidropenicilina F.

*Acido aspergí-  
lico.*

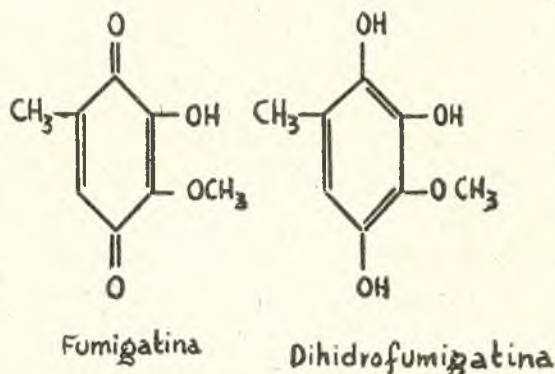
33. 4) *Acido aspergílico.*—Este cuerpo fue aislado en 1943 por WHITE y HILL, y tiene carácter ácido por su estructura química, que puede verse en la fórmula que se consigna:



El ácido aspergílico es estable en medio ácido y alcalino, pudiendo destilarse en vacío sin perder actividad (999). Es activo sobre varios gérmenes gram-positivos y negativos, especialmente estreptococos y estafilococos. Por modificaciones en el medio de cultivo se ha obtenido otro producto distinto y de gran actividad, que no ha sido todavía bien caracterizado.

*Fumigatina.  
Fumigacina.  
Gliotoxina.*

36. 1), 2) y 4) *Fumigatina, Fumigacina y Gliotoxina.*—La Fumigatina fue descubierta en 1938 por ANSLAW y RAISTRICK en cultivos de *Aspergillus fumigatus Fresenius*; químicamente es la 3-oxi-4-metoxi-2,5-toluquinona. También encontraron la forma dihidro, dependiendo la presencia de cada una de ellas del estado de desarrollo del cultivo.



La Fumigatina fué descubierta en 1943 por WAKSMAN y colaboradores, de la Estación Agrícola Experimental de Nueva Jersey, también de cultivos de *Aspergillus fumigatus*. Este cuerpo puede obtenerse de las soluciones alcohólicas, cristalizado en forma de agujas. Su toxicidad es tan extraordinaria, que carece de interés clínico práctico.

La Gliotoxina es un cuerpo de fórmula  $C_{13}H_{14}O_4N_2S_2$ , obtenido primeramente del *Gliocladium fimbriatum*, por WEINDLING y EMERSON, y que posteriormente se ha encontrado entre los antibióticos producidos por el *Aspergillus fumigatus*. Su efecto es positivo sobre el treponema, tripanosomas y plasmodios; en cambio, no inhibe el crecimiento de cocos o colibacilos. Los trabajos de KIDD (1.000) han demostrado que la Gliotoxina ejerce un efecto citostático sobre las células neoplásicas artificialmente cultivadas.

36. 3) *Acido helvólico*.—El ácido helvólico fué aislado por CHAIN y sus colaboradores en 1943, de un cultivo de *Aspergillus fumigatus mut. helvola* Yuill. Este producto se ha obtenido cristalizado, y es lo suficientemente estable para resistir la ebullición durante quince minutos. Los descubridores le atribuyen una estructura lactónica. Inhibe el desarrollo de los gérmenes gram-positivos (incluso los de la gangrena gaseosa) y su efecto no es inhibido por la presencia de pus, suero, etc. Se elimina por la orina, más lentamente que la penicilina, y con una sola inyección la concentración en la sangre se mantiene a un nivel eficaz durante más de diez horas. Su toxicidad es escasa, y experimentalmente ha demostrado su valor terapéutico en el tratamiento de infecciones por cocos. *Acido helvólico.*

37. 1) *Acido Kójico*.—YABUT lo define como 5-oxi-2-oximetil-pirona. *Acido Kójico.*



Se obtiene por síntesis y posee una débil acción sobre *E. coli* y estafilococo dorado.

*Enniantina.*

39. 2) *Enniantina*.—Se han aislado varios antibióticos de gérmenes del grupo de la fusaria, distintos en propiedades químicas y bactericidas; pero con ciertas semejanzas estructurales (I.001). Según PLACCNER y colaboradores (I.002 y I.003), la *Enniantina B* tiene una estructura peptídica, cíclica, semejante a la gramicidina S.

Antibióticos sintéticos.

F.—Entre los antibióticos de síntesis mencionaremos en primer lugar la *Brucelina*, sal sódica de la 2-metil-6-oxi-1,4-naftoquinona, por la relación que tiene con otros antibióticos de origen natural (ftiocol, etc.). Es activo sobre los microorganismos del género *Brucella* por vía intramuscular, a dosis entre 100 y 200 miligramos, incluso en casos resistentes a la vacuoterapia. Se ha empleado también sin efectos tóxicos por vía intravenosa e intrarraquídea (I.004 a I.006).

*Brucelina.**Sinkamina.*

Otro antibiótico de síntesis es la *Sinkamina*, que químicamente es el clorhidrato de 4-amino-2-metil-1-naftol, compuesto hidrosoluble similar a la vitamina K, muy activo frente a gérmenes gram-positivos, cuya acción parece debida a un producto intermedio de oxidación.

Otros compuestos sintéticos semejantes, como *Synkavit* y *Hykimona*, han resultado prácticamente inactivos (I.007).

Penicilina.

22. 1) *Penicilina*.—Las consideraciones expuestas al comienzo del capítulo de antibióticos en lo que respecta a brevedad por selección de lo más interesante desde el punto de vista de actualidad, son particularmente aplicables en esta ocasión, justificando así el resumen que a continuación se expone:

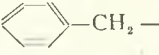
El hecho que permitió realizar el estudio químico preciso de la penicilina fué la cristalización de la sal sódica de la bencilpenicilina, lograda, en el verano de 1943, por los investigadores de Squibb MAC PHYLLAMY y WINTERSTEINER (I.008), que demostraron la presencia de azufre en la molécula de este antibiótico, resultados que fueron confirmados poco tiempo después por los investigadores de Oxford, que consiguieron también cristalizar sales alcalinas de la penicilina (I.009).

*Diversas penicilinas.*

Los estudios desde entonces realizados permitieron apreciar diferencias entre las penicilinas inglesa y americana, ya que esta última daba por hidrólisis ácido fenilacético, mientras la primera, en las mismas condiciones, producía ácido 2-hexenoico (I.010, I.011), diferencias que fueron confirmadas cromatográficamente por los investigadores de la Imperial

Chemical Industrie (1.012) y por comparación directa de los ácidos penicílicos, derivados de ambos tipos del antibiótico (1.013).

Esto demostraba que existían varias sustancias penicilínicas dotadas de poder antibiótico, y el mismo FLEMING (1.014), en su conferencia de 1947 en la Sociedad Médica de Viena, no excluye la posibilidad de que existan también otras sustancias activas hoy ignoradas. Las penicilinas conocidas son denominadas de manera distinta por ingleses y americanos: los primeros emplean las denominaciones de penicilinas I, II, III y IV y los americanos las llaman penicilinas F, G, X y K, respectivamente. Todas ellas se diferencian entre sí por el radical, como puede verse en el cuadro adjunto:

Nombre inglés	Sinónimo americano	Origen	Estructura R.	Nombre
I	F	<i>P. chrysogenum notatum</i>	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\Delta_2$	penic-nyl
Acido giganteo o Dihidro I	Dihidro F	<i>A. giganteus</i>	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}^2-\text{CH}_2-\Delta_2$	amil
Tipo F	Flavocidina Flavicina	<i>A. flavus</i>	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\Delta_3$	penic-nyl
II	G	<i>P. chrysogenum notatum</i>		bencil
III	X	<i>P. chrysogenum notatum</i>	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	p-hidro-xibencil
IV	K	<i>P. chrysogenum notatum</i>	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$	n-heptil

La estructura química de la molécula de penicilina no es nada sencilla; primeramente, los investigadores de Oxford propusieron una fórmula de tipo oxazolónico, pero pronto la sustituyeron por la hipótesis de una estructura  $\beta$  lactámica, fundada en que la primera fórmula propuesta tiene un nitrógeno básico que no se pudo descubrir en la molécula de penicilina (1.015). Los progresos más importantes en esta serie de investigaciones fueron realizados por el grupo de técnicos de Merk (1.016), estu-

*Estructura química.*

diando los productos de transformación de la penicilina en presencia de níquel Raney y la reacción de la bencilpenicilina con el sulfocianuro. De estos trabajos se sacó la impresión de que era acertada la estructura  $\beta$  lactámica propuesta, pero faltaba confirmarla por síntesis.

*Penicilina sintética.*

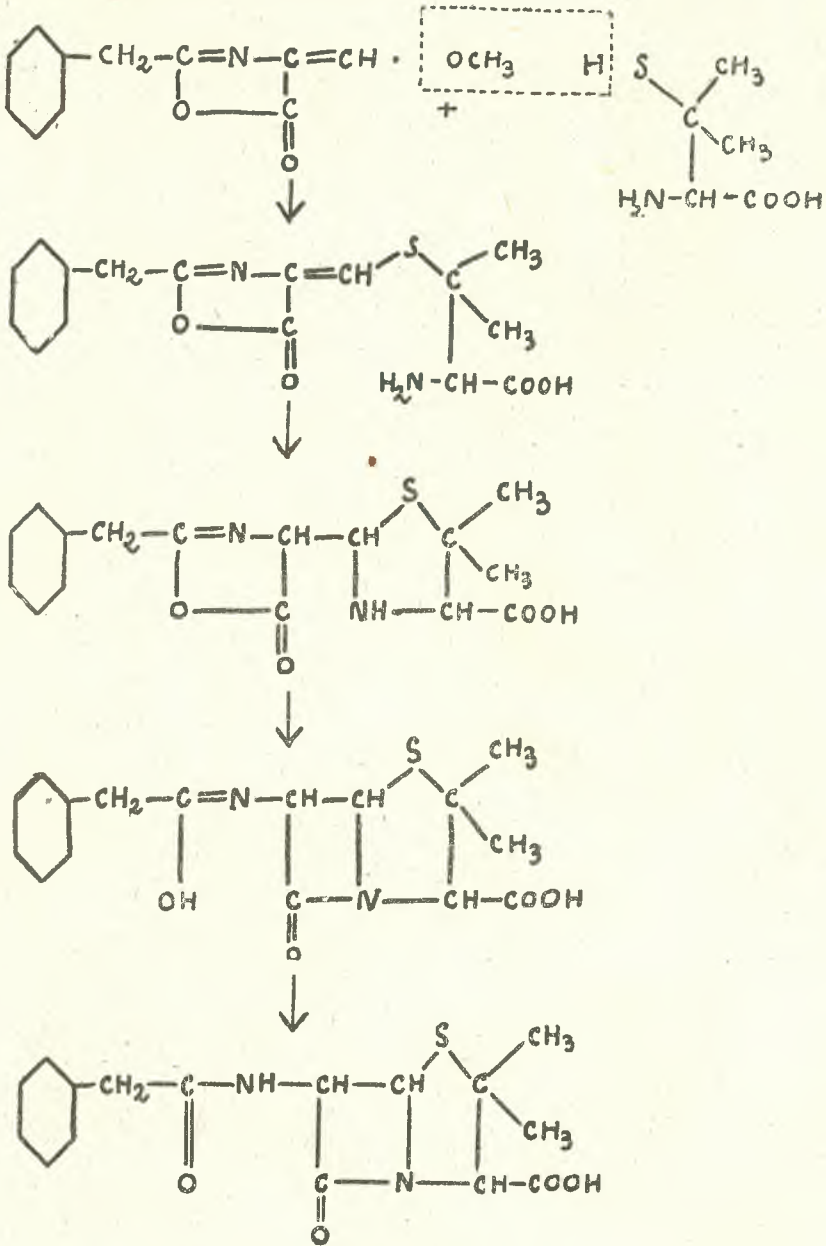
Lo curioso ha sido que la penicilina sintética se ha obtenido por condensación de la penicilamina con compuestos oxazolónicos. Entre los productos de esta condensación encontraron un ligero poder antibiótico tanto los investigadores Merck (1.017), como los de Oxford (1.018) y los de May and Baker (1.019), y, lo que es más importante, observaron que este efecto era inhibido por la penicilinasa (1.020). Todos estos resultados fueron confirmados por los investigadores de la Cornell University, de los Estados Unidos, al comparar la actividad antibacteriana de la penicilina con los productos de la condensación mencionada frente a siete especies bacterianas diferentes. Restaba aislar entre todos estos productos resultantes de la condensación la verdadera sustancia activa: la penicilina sintética; y en esto el éxito correspondió a los investigadores de Cornell (1.021), que primeramente describieron la obtención de unas muestras con una riqueza en penicilina de 3 y de 17 por 100 y, finalmente, a principios de 1946, DU VIGNEAUD y colaboradores (1.022) aislaron la bencilpenicilina sintética en estado cristalino, publicando sus investigaciones en el número de noviembre del mismo año de la revista *Science*.

La síntesis practicada por DU VIGNEAUD consiste en la condensación de la d-penicilamina con la oxazolona apropiada.

*Perfeccionamiento industrial.*

Como resultado de todas las investigaciones mencionadas, se ha perfeccionado considerablemente la producción industrial de penicilina por aplicación de radiaciones, colchicina, modificación de los medios de cultivo y adición de productos intermedios. Una de las mejoras más importantes se debe a MOYER y COGHILL (1.023), quienes demostraron que la adición de ácido fenilacético a los medios de cultivo empleados para la producción en superficie aumenta extraordinariamente el rendimiento en bencilpenicilina, mientras que carece de eficacia en los cultivos en profundidad, pero en estos el rendimiento puede aumentarse (1.024) con derivados fenilacetilados de varios aminoácidos (1.025, 1.026). Igualmente, se han multiplicado los métodos analíticos, consiguiéndose valorar las mezclas de penicilinas F, G, X y K.

Pese a que muy recientemente el profesor PENAU, de la Real Academia de París, ha mostrado últimamente durante su visita a esta Real Academia el curso de la industrialización de la penicilina, con su habitual



Sintesis de la Penicilina

maestría, me parece casi preceptivo incluir en este capítulo algunos datos sobre el particular, aunque sean de carácter muy general, y recordando que España se dispone a iniciar ya la fabricación de este antibiótico utilizando las más modernas técnicas.

#### *Fabricación.*

La fabricación puede hacerse en cultivo de superficie, mediante cepas más o menos modificadas del *P. notatum* primitivo de FLEMING (1.027), o, mejor, en cultivo sumergido, empleando *P. chrysogenum*. Se ha de tener en cuenta al seleccionar los gérmenes no sólo el rendimiento en penicilina total, sino la proporción relativa en penicilinas G y K, debido a la distinta actividad de ambas. Por una mutación artificialmente provocada se ha obtenido la cepa Q. 176, cuyo rendimiento oscila entre 700 y 900 unidades por centímetro cúbico (1.028). Las condiciones necesarias para el desarrollo normal de la fermentación son: aireación adecuada, producción rápida inicial de micelio, hidratos de carbono apropiados, aporte de nitrógeno y pH óptimo entre 7 y 7,8.

El cultivo en superficie, primero de los empleados, ha sido desplazado por el cultivo sumergido, y en el que hay que tener en cuenta las siguientes circunstancias: *primera*, el tanque de fermentación no podrá ser de ninguno de los metales que destruyen el antibiótico (cobre, cinc, etc.); *segunda*, el medio de cultivo suele ser corrientemente un extracto de maíz complementado con sustancias intermedias en la formación de penicilina del tipo de las anteriormente mencionadas y adicionado de un antiespumante y de un carbonato para neutralizar el ácido formado; *tercera*, la siembra se ha de hacer previamente en un medio que favorezca la producción de esporas, haciendo una resiembra a un tanque pequeño con líquido análogo al del cultivo definitivo, al cual se pasa después de cierto tiempo; *cuarta*, la temperatura debe conservarse a 25 grados durante cuatro o cinco días, enfriando al principio para compensar el calor que se produce en la fermentación y calentando al final, cuando ésta es menos activa, y *quinta*, terminada la fermentación, se separa mediante centrifuga la masa miceliana que invade todo el medio y el líquido se somete a una serie de extracciones que conducen finalmente a la penicilina pura.

#### *Actividad.*

Las cuatro clases de penicilina mencionadas pueden emplearse en clínica, pues todas ellas tienen actividad antibiótica y muy escasa toxicidad. Se ha realizado experimentalmente un estudio comparativo sobre la actividad de las distintas penicilinas frente al estafilococo dorado, llegando a la conclusión de que si consideramos como 100 la actividad por miligramo de la penicilina G, las restantes equivalen a 90 para la F; 140, para la K, y

55, para la X. Las dos formas más activas *in vitro* frente a dicho germen son, por tanto, la K y la G, pero es preferible la segunda, porque la penicilina K se inactiva en el organismo y es rápidamente eliminada. Por consiguiente, la penicilina que se emplea corrientemente es la G, porque, en general, es la de mayor actividad, aunque en algunas infecciones, como la gonococia, es más activa la forma X.

La obtención de penicilina cristalizada ha supuesto un progreso, ya que ha permitido eliminar la toxicidad debida a las impurezas; pero, en cambio, ha disminuído la actividad en relación con las penicilinas amorfas, como han podido demostrar RAKE y DUNHAN (1.029) en estudios comparativos sobre el treponema *in vitro* y sobre la sífilis del conejo *in vivo*. A la misma conclusión han llegado HOBBY y colaboradores (1.030, 1.031) comparando la eficacia de ambas en 25.000 ratones infectados, encontrando que para conseguir el mismo efecto de 100 unidades de penicilina impura se necesitan de 250 ó 300 de cristalizada. No obstante, la penicilina cristalizada es la que actualmente se emplea, porque, además de su menor toxicidad, permite controlar mejor la cantidad de sustancia activa administrada, aparte de otras razones: termoestabilidad, etcétera.

La forma más activa de penicilina en el hombre es la penicilina G o bencilpenicilina, según lo revelan múltiples investigaciones (1.033 a 1.036), desvirtuando esta rotunda afirmación las publicaciones primeras de UNGAR (1.032), mantenedor de una tesis contraria.

Para que la penicilina actúe es preciso mantener una concentración óptima en la sangre, lo cual se ha tratado de conseguir retardando la absorción o dificultando la eliminación. Para retrasar la absorción se han propuesto varias técnicas para la inyección por vía intramuscular, que son: 1.º Una mezcla de cera de abejas y aceite de cacahuete, propuesta por ROMANSKY y RITTMAN (1.037), pero hoy ya en desuso, dada la gran viscosidad del medio, que exige el empleo de jeringas especiales, y la frecuencia de flemones en el sitio de la inyección. Uno de los muchos preparados comerciales de penicilina suspendida en este vehículo se conoce con la denominación de Delacilina. 2.º Mejores resultados se consiguen con un vehículo complejo que contiene agentes vasoconstrictores, propuesto por LOEW, SPENGER y colaboradores, DOLL y DIMROCK (1.038 a 1.040). Un preparado comercial de este tipo es el denominado Intracilina, cuyos buenos efectos han sido comprobados en clínica por COHN y KORNBLITH (1.041) y experimentalmente por ERCOLI (1.042, 1.043). 3.º Recientemente se ha obtenido un nuevo producto, que es de absorción retardada, formado

*Penicilina cristalizada.*

*Penicilina G.*

*Retraso de la absorción.*

*Delacilina.*

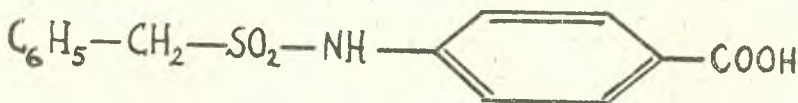
*Intracilina.*

*Penicilina-procaína.*

por a combinación equimolecular de penicilina G y procaína. El compuesto resultante se presenta en forma de cristales de 60 micras de longitud, con una solubilidad en agua de 7 por 1.000. Su introducción en terapéutica constituye uno de los más importantes avances de los últimos años. Los primeros trabajos de HERREL, NICHOLS y HEILMAN demostraron que esta sustancia tenía la propiedad de permanecer en la sangre más tiempo que las restantes penicilinas (1.044). Primero la emplearon en suspensión en aceite de algodón, que después sustituyeron por aceite de sésamo con mejores resultados, que han sido confirmados posteriormente por varios autores (1.045 a 1.048). Con esta última asociación el tratamiento se reduce a la inyección de un centímetro cúbico diario de la solución de penicilina-procaína (300.000 unidades). Los autores ingleses YOUNG y colaboradores (1.049) han demostrado que la absorción de penicilina-procaína es también retardada cuando se administra en suspensión acuosa. Algunos autores americanos e ingleses (1.049, 1.050) consiguen retrasar todavía más la absorción de este compuesto por asociación con monoestearato de aluminio, logrando resultados tan buenos como el de curar una pulmonía exclusivamente con una sola inyección.

*Retención.*

Se ha intentado dificultar la eliminación de la penicilina, y como se excreta por la orina, en un 80 por 100, a través del túbulo renal, al igual que el ácido p-amino hipúrico, éste ejerce, en consecuencia, un efecto inhibitorio de la eliminación de la penicilina que puede ser utilizado en la práctica; pero es más importante la inhibición que produce en la eliminación de penicilina un nuevo compuesto que se ha denominado Caronamida o Staticin, químicamente semejante al ácido p-aminobenzoico, como puede verse en la fórmula adjunta:



Caronamida

*Caronamida.*

La Caronamida es un compuesto poco tóxico, y su dosis letal 50 por 100 en animales de experimentación, oscila entre 1,32 y 1,57 gramos por kilogramo, muy inferiores a las necesarias en clínica, que son de tres gramos, cuatro o cinco veces al día (1.051 a 1.055). El mecanismo de actuación de la Caronamida se debe a que, eliminándose por el glomérulo

lo, afecta a su paso por el túbulo los sistemas fermentativos que intervienen especialmente en la eliminación de la penicilina. El efecto de la Caronamida depende de su concentración en la sangre, y se ha comprobado por MEADS y colaboradores (1.056), que con una concentración de 25 miligramos de Caronamida por 100 centímetros cúbicos en la sangre, se duplica la concentración de penicilina, lo cual demuestra la enorme utilidad práctica de la Caronamida, que es tanto mayor si se tiene en cuenta su escasa toxicidad y la comodidad de su aplicación. Este producto ha sido registrado ya en España por Lefa.

Se han realizado ensayos para emplear la penicilina por vía digestiva, por ser más cómoda que la parenteral, pero se tropieza con el inconveniente de su inactivación y con el problema de su absorción. SEAGER (1.057), creyendo que la acidez gástrica es el factor que inactiva la penicilina, intentó protegerla con antiácidos, como el trisilicato de aluminio, y, efectivamente, consiguió así concentraciones más altas en sangre. Posteriormente, MCDERMOTT y colaboradores (1.058) han visto que la acidez gástrica no es el único factor que restringe la absorción digestiva, y calculan que con la protección antiácida se absorbe solamente una tercera parte de la dosis ingerida, por lo cual recomiendan que cuando se emplee la vía oral se debe, por lo menos, quintuplicar la dosis parenteral. BUHSBY y HARKNESS han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la gonococia por vía oral con 240.000 unidades, cifra no muy superior a las 150.000 que se requieren generalmente por vía parenteral en esta misma enfermedad. Estos autores emplearon una dosis parcial de 400.000 unidades, con un gramo de citrato sódico, cada tres horas.

El problema de la administración de penicilina por vía oral se trata extensamente en un editorial de *The Lancet* (1.058), donde se llega a la conclusión de que esta vía es más recomendable en los niños, porque en ellos se dan dos condiciones favorecedoras, que son la baja acidez gástrica y la menor eliminación renal.

Es digno de señalar un efecto de la penicilina demostrado estos últimos años por las observaciones de MOLDAVSKY y colaboradores (1.059), que consiste en una aceleración evidente sobre el proceso de coagulación de la sangre, lo cual podría originar accidentes trombóticos de fatales consecuencias.

El efecto de la penicilina se refuerza por las sales de cobalto, como ha sido demostrado experimentalmente por MILLER y FOSTER (1.060), y HOBBY y DAWSON (1.061), en concentraciones en las que no es posible

*Penicilina por  
vía oral.*

*Efecto coagu-  
lante.*

*Potenciación.*



una acción antiséptica directa del catión Co, efecto que ha sido comprobado posteriormente por varios investigadores (1.062 y 1.063).

*Sensibilidad bacteriana.*

Ante la imposibilidad de ampliar el tema, incluyendo un estudio detenido de la acción de la penicilina en las distintas enfermedades, nos limitaremos a consignar en el siguiente cuadro un resumen de los tipos de infecciones en que está específicamente indicada.

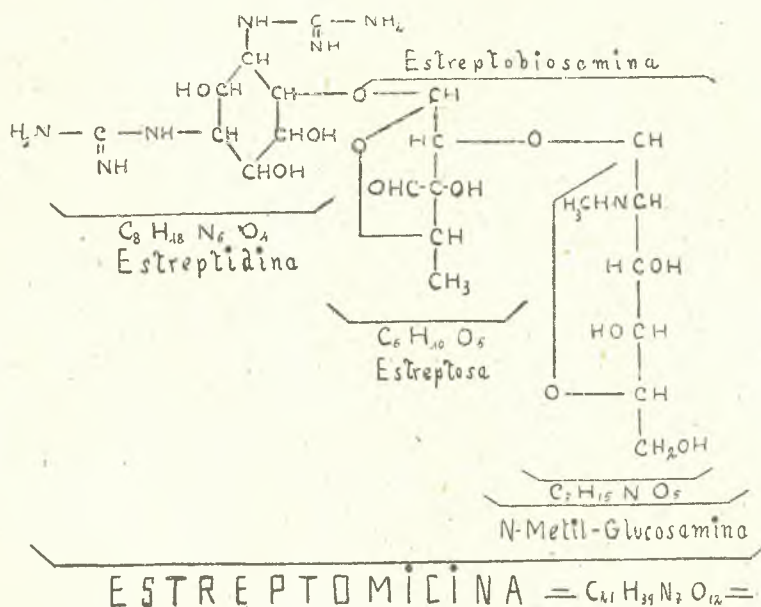
### Sensibilidad de los microorganismos a la penicilina

Sensibles	Parcialmente sensibles	Resistentes
Estafilococo.	Streptococcus viridans.	Enterococo (incluido estreptococo hemolítico grupo D.)
Estreptococo hemolítico.	Estreptococos anaerobios.	Grupo coli-tifoideo-disentérico.
Neumococo.	Influenza (Bacilo de Pfeiffer).	Grupo tóxico de alimentos.
Gonococo.	Micrococcus catarrhalis	Pasteurelas.
Meningococo.	Actinomyces bovis.	Hemophilus pertussis.
Grupo diftérico.	Bacillus Ducrey.	Brucella.
Clostridio (bacilo del tétanus, gangrena gaseosa, botulismo).	Algunos virus (Ornithosis, psittacosis).	Vibrio cholerae.
Espiroquetas (sífilis, fiebre recurrente, enfermedad de Weil).	Rickettsias.	Bacillus pyocyaneus.
Bacilo del ántrax.		Bacillus Friedlander.
Bacilo subtilis.		Bacillus proteus.
		Grupo ácido resistente. (Bacilo de la tuberculosis).
		B. Mycoides.
		Bacilo del acné.
		Levadura.
		Hongos.
		Monilia.
		Parásitos de la malaria.
		Tripanosomas.
		La mayor parte de los virus.

*Nota.*—La sensibilidad en que está inspirada la ordenación del cuadro debe estimarse con carácter puramente relativo, ya que está vinculada íntimamente a la concentración, y, por otra parte, dentro de los mismos microorganismos ofrecen algunas estirpes variantes de sensibilidad.

Historia.

13. 1) *Estreptomina*.—Remitiendo al lector al breve preámbulo expuesto al comenzar el capítulo de Antibióticos, y también de Penicilina, iniciaremos éste consignando que la estreptomina fué aislada por WAKSMAN y SCHATZ (1.064), en enero de 1944, del *St. griseus*, procedente de la garganta de una gallina y del suelo. Su estructura fué comprobada en 1946 por KUEHL, FLYNN, BRINK y FOLKERS, comprobando que es una base oxhidrilada, estreptidina, unida por enlace glucosídico al disacárido estreptobiosamina, como puede verse en la fórmula que se consigna:



Obtención.

El *Actinomyces griseus* se cultiva en un medio de harina de soja, glucosa, cloruro sódico y agua, al cual hay que añadir necesariamente extracto de carne para que se forme la estreptomina. Hay que tener en cuenta que la acidificación del medio destruye la acción antibacteriana, y por esta razón el pH del cultivo debe conservarse siempre superior a 5,2. Este microorganismo alcanza su máximo desarrollo en inmersión a los tres o cinco días. Mediante el bombardeo con neutrones se han producido nuevas cepas de actinomices. El proceso de extracción se funda en que la estreptomina es adsorbida por el carbón a pH aproximadamente 6, y es eluída a un pH de 2. En el método propuesto por WOODTHORPE e

IRELAND (I.065) se suceden las siguientes operaciones: 1.º Adsorción de la estreptomina por tratamiento con carbón activo, al 1 por 100, a pH entre 6 y 8. 2.º Elución de la estreptomina con solución acuosa de ácido fosfórico a pH entre 1 y 2. 3.º Adsorción de la estreptomina sobre 3-4 por 100 de carbón activo y pH 7. 4.º Elución de la estreptomina en condiciones anhidras con metanol acidulado. 5.º Evaporación del metanol hasta 1/8 de su volumen inicial. 6.º Precipitación de la estreptomina por dilución con acetato de amilo.

*Acción.*

La acción más importante de la estreptomina es la bacteriostática sobre el *M. tuberculosis*. También es activa sobre otros gérmenes, como se consigna en el cuadro siguiente:

**Gérmenes sensibles a la estreptomina**  
(In vitro)

BACTERIAS GRAM NEGATIVAS	Variación de la sensibilidad ( $\gamma$ de estreptomina por cc. de medio de cultivo)	
<i>Aerobacter aerogenes</i> (B. láctico aerógeno) ... ..	0,5	64
<i>Brucella abortus</i> ... ..	0,5	3,75
<i>Br. melitensis</i> ... ..	0,5	
<i>Br. suis</i> ... ..	0,5	
<i>Eberthella typhosa</i> (B. de Eberth) ... ..	1	120
<i>Ersipelothrix murisepctica</i> ... ..	2,5	
<i>Escherichia coli</i> (colibacilo) ... ..	0,3	7,5
<i>Esch. acidi lactici</i> ... ..	60	
<i>Esch. communior</i> ... ..	1	4
<i>Hemophilus ducreyi</i> (B. de Ducrey)... ..	1	5
<i>H. influenzae</i> (B. de Pfeiffer) ... ..	1,56	5
<i>H. parainfluenzae</i> ... ..	30	
<i>H. pertussis</i> ... ..	1,25	240
<i>Klebsiella ozænae</i> ... ..	0,4	1,5
<i>K. Pneumoniæ</i> (B. de Friedländer)... ..	0,6	256
<i>K. rhinoscleromatis</i> ... ..	0,9	
<i>Neisseria gonorrhoeæ</i> (gonococo) ... ..	5	15
<i>N. intracellularis</i> (meningococo) ... ..	2	7,5
<i>Pasteurella lepiseptica</i> ... ..	0,5	3,75
<i>Past. pestis</i> (B. de la peste)... ..	0,75	1,5
<i>Past. tularensis</i> ... ..	0,15	2
<i>Proteus vulgaris</i> ... ..	0,4	32
<i>P. ammoniæ</i> ( <i>Salmonella ammoniæ</i> ) ... ..	75	
<i>Pseudomonas æruginosa</i> (B. pyocyanique)... ..	1	400
<i>Ps. fluorescens</i> (viscoso)... ..	4	15
<i>Salmonella ærtrycke</i> ... ..	4	30

BACTERIAS GRAN NEGATIVAS	Variación de la sensibilidad ( $\gamma$ de estreptomocina por cc. de medio de cultivo)	
<i>S. enteritidis</i> (B. de Gärtner) ... ..	0,5	30
<i>S. paratyphi</i> ... ..	3	30
<i>S. pullorum</i> ... ..	18	
<i>S. schottmülleri</i> ... ..	2	30
Otra cepa... ..		120
<i>S. suipestifer</i> ... ..	42	60
<i>S. typhi murium</i> ... ..	15	28
<i>Shigella paradysenteriae</i> ... ..	0,25	7,5
<i>Vibrio comma</i> (V. colérico)... ..	6	37,5
<i>V. mechnikovii</i> ... ..	7,5	

BACTERIAS GRAM POSITIVAS	Variación de la sensibilidad ( $\gamma$ de estreptomocina por cc. de medio de cultivo)	
<i>Actinomyces bovis</i> ... ..	3,75	
<i>Bacillus anthracis</i> ... ..	0,375	
<i>B. mycoides</i> ... ..	3	3,5
<i>B. subtilis</i> ... ..	1	2
<i>Clostridium butyricum</i> ... ..	8	
<i>Cl. septicum</i> ... ..	105	
<i>Cl. tetani</i> ... ..	104	
<i>Cl. welchii</i> ( <i>Cl. perfringens</i> ) ... ..	104	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (B. diftérico)... ..	0,375	3,75
Otra cepa ... ..		15
<i>C. equi</i> ... ..	3,75	
<i>C. ovis</i> ... ..	3	15
<i>C. pseudodiphtheriae</i> (B. de Hofmann)... ..	3,75	7,5
<i>C. pseudotuberculosis</i> ... ..	15	
<i>C. pyogenes</i> ... ..	7	7,5
<i>C. renalis</i> ... ..	7	7,5
<i>C. xerosis</i> ... ..	3,75	
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (Neumococo) ... ..	8	60
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ... ..	0,15	300
<i>Staphylococcus albus</i> (Estafilococo blanco) ... ..	1	7
<i>Staph. aureus</i> (Estafilococo dorado) ... ..	0,5	120
<i>Streptococcus faecalis</i> ... ..	50	100
<i>Str. equi</i> ... ..	2	15
<i>Str. hemolyticus</i> ... ..	1	120
<i>Str. lactis</i> ... ..	4	30
<i>Str. salivarius</i> ... ..	5	25
<i>Str. viridans</i> ... ..	15	120

## VARIOS

Endamoeba histolytica ... .. 400

## HONGOS PATOGENOS

Coccidioides immitis ... ..	8.000
Cryptococcus neoformans ... ..	4.000
Epidermophyton inguinale... ..	4.000
Microsporon canis ... ..	4.000
Monilia albicans... ..	8.000
Sporotrichum schenckii ... ..	4.000
Trichophyton mentagrophytes ... ..	4.000

*Mecanismo.*

El mecanismo de acción de la estreptomina es todavía desconocido, y lo que de él se sabe ha sido ya citado al principio de este capítulo. La estreptomina es inactivada por la cisteína, lo que puede ser evitado por la adición cuantitativa de yodo; también es inhibida por el 2-amino-etanol, y escasamente por el ácido tioglicólico. La acción antibacteriana de la estreptomina puede ser también neutralizada parcial o totalmente por la glucosa y otros azúcares, grupos SH y la acetona. En cambio, no es influida por la presencia de caldo, pus o jugos tisulares normales.

*Dosificación.*

Después de obtenerse la estreptomina en estado de pureza, la dosificación se expresa ya en miligramos, habiéndose definido la unidad de estreptomina como la actividad correspondiente a una  $\gamma$  de base pura. Se administra prácticamente de forma análoga a la penicilina y asimismo su absorción y eliminación son similares, excepto en que la estreptomina no es absorbida por el intestino y la eliminación es un poco más lenta.

*Vía oral.*

La estreptomina administrada por vía oral no se absorbe y, como tampoco se destruye, puede ejercer una acción bacteriostática en procesos infecciosos intestinales, según han demostrado JAMES y KRAMER (1.066).

Una vez absorbida, la estreptomina se difunde rápidamente por todo el organismo y se elimina por distintas vías, encontrándose la mayor parte (50-75 por 100) en la orina y un 5 por 100 en la bilis; la eliminada por la orina puede recuperarse fácilmente para nuevas aplicaciones.

*Toxicidad.*

Desgraciadamente, la estreptomina no está tan desprovista de toxi-

cidad como la penicilina y produce trastornos tóxicos que pueden clasificarse en cuatro tipos fundamentales:

- 1.º Alteraciones respiratorias debidas a una sustancia desconocida.
- 2.º Efectos histamínicos debidos a algunas impurezas.
- 3.º Lesiones renales y hepáticas producidas por el mismo antibiótico.
- 4.º Lesiones neurotóxicas debidas a impurezas o al mismo antibiótico.

Las impurezas de acción histamínica se van eliminando al perfeccionarse la fabricación industrial. Las lesiones renales son poco frecuentes y suelen coincidir con las de otros tipos; las neurotóxicas son más frecuentes, presentándose en los enfermos sometidos a tratamientos prolongados, principalmente meningitis tuberculosa y con dosis altas. Consisten en alteraciones mentales, trastornos cerebelosos y, principalmente alteraciones del octavo par, que producen como síntoma más acusado pérdida de la audición, vértigo y trastornos del equilibrio. El origen de las complicaciones neurológicas no está aclarado. Pudiera ocurrir que fueren una consecuencia de la misma enfermedad, como ha pensado HIMSHAW (1.067) en lo que se refiere a la ceguera, pero esta causa no sería tan evidente como para explicar la sordera que se presenta después del tratamiento de enfermedades tan distintas como la meningitis y la fiebre tifoidea. Otras dos posibilidades serían: la propia toxicidad de la estreptomycinina, o bien de las impurezas que la acompañan. Las alteraciones renales favorecen la presentación de las lesiones neurotóxicas al retardar la eliminación del antibiótico y, asimismo ocurre con el empleo de éste por vía intratecal. Se recomienda ensayar la normalidad de las funciones renales durante el tratamiento (1.068). No se ha logrado descubrir todavía ninguna sustancia tan inocua como la penicilina, y con acción eficaz frente al bacilo de Koch.

Se creyó inicialmente que la estreptomycinina era el remedio eficaz de la tuberculosis, pero la experiencia de todos estos años (1.069) ha puesto las cosas en su justo medio: se han curado un porcentaje pequeño de enfermos con tuberculosis miliar, otros han prolongado algún tiempo su vida, pero en algunos casos con trastornos graves. El efecto más beneficioso se observa en las formas exudativas de la tuberculosis pulmonar y en la tuberculosis renal. En las tuberculosis proliferativas el efecto es más dudoso, aunque es bien evidente su acción favorable en el tratamiento de la tuberculosis laríngea. La acción de la estreptomycinina se refuerza por la asociación con otras quimioterapias antituberculosas, como Promín, Sulfetrona y P. A. S.

*Estreptomycinina  
en tuberculosis*

*Potenciación.*

*Resistencia.*

Igual que con la penicilina, se han desarrollado cepas de gérmenes resistentes a la estreptomina, por un mecanismo no bien conocido. Esta resistencia puede ser adquirida, habiéndose producido por PAINE y FINLAND (1.070) cepas que han llegado a necesitar la presencia de estreptomina como factor de crecimiento.

*Dihidroestreptomina.*

Un derivado menos tóxico y que se muestra eficaz en la tuberculosis es la dihidroestreptomina (1.071), producto de reducción de la estreptomina y sobre el que ya existe abundante experimentación (1.072 a 1.076).

*Aureomicina.*

18. 5) *Aureomicina*.—Se describe por primera vez por DUGGAR y otros investigadores con todo detalle en un trabajo presentado en 1948 en la Academia de Ciencias de Nueva York (1.078). La obtención se hace en los Laboratorios Lederle a partir del cultivo del *Streptomyces aureofaciens*, llamado así por el color amarillo característico de las colonias jóvenes. De sus líquidos de cultivo se ha aislado cristalizada en forma de clorhidrato de color amarillo (1.079 a 1.082). Soluble en agua destilada y poco estable a pH alcalino presenta la máxima estabilidad a pH 6,5.

*Actividad.*

Se han hecho ensayos comparativos de su poder bactericida frente a otros antibióticos, encontrándose de cuatro a dieciséis veces más activa que la cloromicetina frente a estreptococo, neumococo y estafilococo, y de diez a dieciocho veces menos activa que la penicilina. Frente a organismos gram-negativos su actividad es semejante a la de la cloromicetina y menor que la de la polimixina. Se ha mostrado como bacteriostática eficaz sobre la *Brucella*. La resistencia microbiana a la Aureomicina también se presenta, pero en mucho menor escala que en la penicilina y estreptomina. Su acción es más bacteriostática que bactericida, por lo que su actividad es mayor *in vivo* que *in vitro*.

Injectadas a perros y conejos dosis únicas de 20 a 40 miligramos intramusculares, se encuentra en la sangre en el espacio de una hora. No se encuentra en el líquido céfalorraquídeo y se elimina por la orina y también por la bilis. Administrada oralmente al hombre en dosis de 500 miligramos, e inyectando 40 miligramos cada seis horas, se encuentran concentraciones de 0,6 a 2,4 microgramos por centímetro cúbico en el suero una hora después de cada inyección. La orina se colorea de amarillo verdoso, y en ella se encuentran concentraciones considerables de Aureomicina. No se aprecian signos de toxicidad. COX (1.083) demuestra que la Aureomicina es un agente terapéutico efectivo en el tratamiento de las infecciones experimentales producidas por diversos tipos de rickettsia. SUB-

BAROW y colaboradores (1.083), en 1947 han demostrado su actividad en la infección experimental en el ratón, producida por estreptococo hemolítico, neumomoco o *K. pneumoniae* tipo A. PERRIN (1.083) compara la Aureomicina con la cloromicetina, polimixina y penicilina: la Aureomicina y la cloromicetina muestran la misma actividad terapéutica frente al *K. pneumoniae* tipo A en el ratón; ambas son unas cien veces más activas que la polimixina, y unas diez veces más que la estreptomocina. Empleando *Streptococcus hemolyticus* C. 203, la Aureomicina parece veinticinco veces más activa que la cloromicetina, y aproximadamente diez veces menos activa que la penicilina G cristalizada. Frente al *D. pneumoniae* tipo I, la Aureomicina es más activa que la cloromicetina y menos que la penicilina G.

En el hombre, BRYER y colaboradores (1.079) le atribuyen eficacia en el tratamiento de la fiebre de las Montañas Rocosas, infección urinaria producida por *E. coli*, brucelosis aguda y fiebre tifoidea. Recientemente, BRALEY y SANDERS (1.081) tratan de su aplicación en infecciones oculares, y WRIGHT y colaboradores (1.080) han comprobado su acción en linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal. FINLAND y colaboradores (1.084) comprueban que la Aureomicina tiene efecto beneficioso en infecciones cólicas y de vías urinarias. LONG y colaboradores (1.085) y otros autores (1.086 a 1.100) refieren gran número de casos clínicos y estudios realizados.

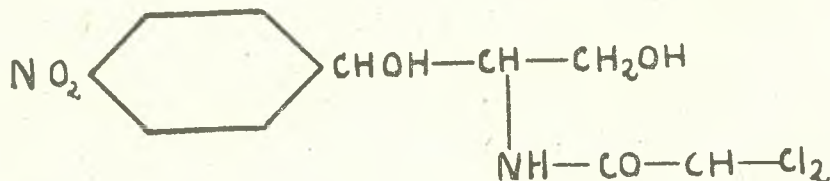
*Indicaciones.*

No se han apreciado síntomas de toxicidad. Algunos pacientes presentan náuseas que se combaten bien con hidróxido aluminico. Una de las ventajas de la Aureomicina es la posibilidad de administración por vía oral con tan buen resultado como por vía inyectable.

*Toxicidad.*

18. 4) *Cloromicetina*.—Se trata de un antibiótico cristalino aislado del *Streptomyces venezuelae* (1.101 y 1.102). Se le conoce también con el nombre de Cloramfenicol.

*Cloromicetina*  
(*Cloramfenicol*).



Cloromicetina



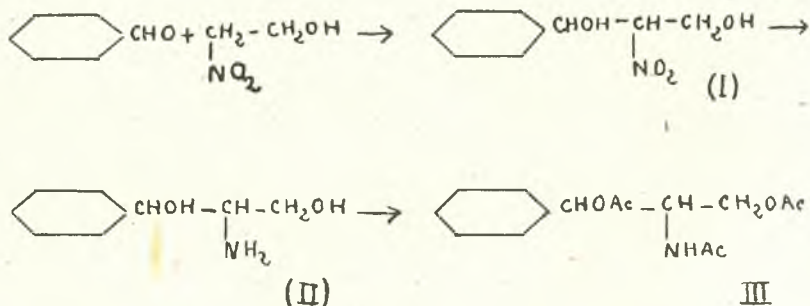
*Química.*

Es uno de los pocos antibióticos que han podido ser obtenidos por síntesis, y no siendo ésta difícil, ha servido de base para su industrialización, ofreciendo también, a parte de su interés terapéutico, el teórico de ser el primer producto natural con grupo dicloroacético y nitroaromático. Se han propuesto dos síntesis:

*Síntesis.*

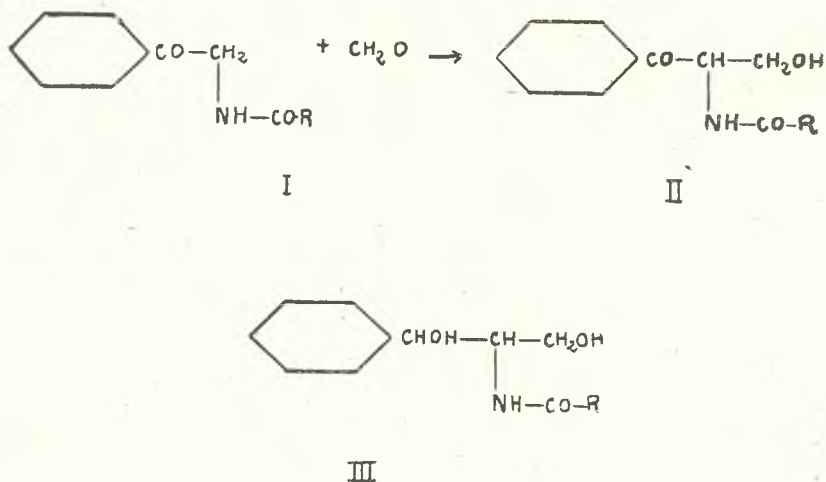
1.<sup>a</sup> Síntesis de CROOKS, ROBSTOCK y COUNTRULIS: Se condensa el aldehído benzoico con el alcohol β-nitro éilico en presencia de metilato de sodio, con lo cual se obtiene el 1-fenil-2-nitro-1-3-propanodiol (I), que hidrogenado da el 1-fenil-2-amino-1-3-propanodiol (II). Acetilando se obtiene un triacetato que, nitrado con ácido nítrico fumante, conduce al d-1-triacetil-φ-1-p-nitrofenil-2-amino-1-3-propanodiol. Hidrolizando y separando la base levogira, ésta, al reaccionar con cloracetato de metilo, produce la correspondiente dicloroacetamida idéntica a la Cloromicetina natural.

## Síntesis de la Cloromicetina



2.<sup>a</sup> Síntesis de LONG y TROUTMAN: La α-acil-amino-acetofenona (I), se condensa con formaldehído para obtener la correspondiente α-acilamino-β-oxi-propiofenona (II) que, por reducción catalítica, da una mezcla de los dos racematos del 1-fenil-2-acil-amino-1-3-propanodiol (III), separables por su diversa solubilidad en disolventes orgánicos. Se aísla el derivado triacetilado y la síntesis continúa como con el procedimiento anterior.

Síntesis de Long



Se ha descubierto también una tercera síntesis a partir de una efedrina de estructura muy semejante.

El punto de fusión de la Cloromicetina es 149,7-150,7 grados; su poder rotatorio específico,  $[\alpha]_D^{25} = -25,5^\circ$ ; es muy estable, incluso en disolución acuosa, y su espectro de absorción en el ultravioleta es similar al del paranitrotoluo.

*Propiedades físicas.*

Las cualidades que hacen tan estimable a la Cloromicetina son las siguientes:

*Cualidades.*

- 1.<sup>a</sup> Constancia de composición.
- 2.<sup>a</sup> Posibilidad de síntesis indicada.
- 3.<sup>a</sup> Tolerancia; las reacciones secundarias, tales como náuseas, dolores de cabeza, erupciones y trastornos digestivos, son poco frecuentes.
- 4.<sup>a</sup> Actividad por vía oral.
- 5.<sup>a</sup> Actividad por vía rectal, de gran importancia en la medicina infantil.
- 6.<sup>a</sup> Rapidez de acción.
- 7.<sup>a</sup> Gran campo de acción, dada su actividad frente a gran número de gérmenes.
- 8.<sup>a</sup> Perfecta compatibilidad con otros antibióticos y sulfamidas.

9.<sup>a</sup> Actividad al parecer positiva en enfermedades venéreas.

*Dosificación.*

Por lo general, hay respuesta favorable a dosis de 50 miligramos/kilogramo diarios, administrados en varias veces; una vez que la fase aguda de la enfermedad ha cedido se continúa con una dosis de 25 miligramos. El intervalo de administración no debe ser mayor de ocho horas, conservándose un nivel sanguíneo suficientemente elevado durante este tiempo, lo que la hace de aplicación más cómoda que los demás antibióticos. La vía de administración es ordinariamente la oral, enmascarando el sabor desagradable, o en cápsulas, que sirven también para vía rectal; para esta misma vía se tiene en estudio cierto tipo de supositorios.

*Aplicaciones.*

En la fiebre tifoidea ha encontrado su principal aplicación. Las investigaciones iniciales efectuadas en Kuala Lumpur (1.103) probaron la eficacia de la Cloromicetina en la forma grave de fiebre tifoidea, habiéndose empleado desde entonces con éxito (1.104 a 1.107). También se ha mostrado activa en infección bacilar urinaria producida por *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella schuttmuelleri* y *Proteus vulgaris*, fiebre ondulante producida por *Brucella abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*, colitis ulcerativa (*E. coli* y *Streptococcus*), neumonía atípica primaria, en shigelosis, enfermedad en la que hay que confirmar aún los resultados; pertussis (*H. pertussis*), infección gonocócica, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal (1.108), fiebre de las Montañas Rocosas, fiebre de los ríos japoneses (1.109) y tifus exantemático. Por último, se encuentra en estudio su actividad, al parecer cierta, en la sífilis.

*Toxicidad.*

LEY y colaboradores (1.110) administraron Cloromicetina a tres voluntarios para ver tolerancia y absorción; se alcanza un nivel máximo a las dos horas, con dosis inicial de un gramo, para quedar éste por debajo del conveniente a las ocho horas; con dosis inicial de dos gramos se aprecia ya su presencia en la orina a los treinta minutos. Los voluntarios no acusaron ningún signo de toxicidad ni aparecieron en ellos perturbaciones graves en el uso ordinario de esta droga. Se difunde rápidamente por todo el organismo, habiéndose demostrado su presencia a concentraciones suficientes en la bilis y líquido cefalorraquídeo.

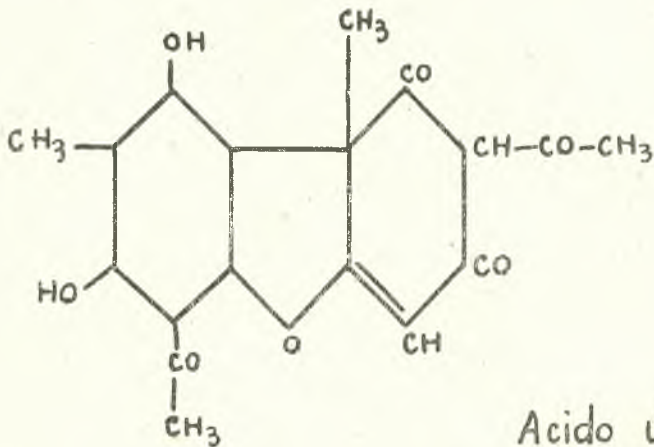
*Valoración.*

Gran importancia ha de tener en el laboratorio de análisis clínico la valoración de la Cloromicetina, habiéndose desarrollado ya dos métodos: uno, basado en la determinación de la turbidez de un medio de cultivo inoculado con *Shigella paradysentariae*, estudiado en los laboratorios Parke Davis, y otro, propuesto por GLAZKO (1.111), en el que se mide la co-

loración producida al diazotar la Cloromicetina reducida en el grupo nitro.

*Líquenes.*—Intermedios entre los microorganismos y las plantas superiores se encuentran los líquenes, que, empleados como expectorantes y mucilaginosos, se han revelado recientemente como productores de antibióticos. En 1944 BURKHOLDER, EVANS, MAC VEIGH y THOMTON comunicaron los resultados obtenidos con ciertas especies de líquenes, mostrándose algunas de ellas con actividad antibiótica; entre éstas, los del género *Ciadioni* acusaron actividades frente al *Bacilus cereus*; posteriormente, en 1945, operando sobre un centenar de especies, 52 de ellas se mostraron activas sobre la *Sarcius aurea* o el *B. subtilis*. En el mismo año, BARRY y MC NELLY inhiben el crecimiento del bacilo tuberculoso con cierto tipo de extractos de la *Lecanora sórdida*; un año más tarde, el mismo BARRY ve la misma acción antituberculosa de un derivado de la diploicina, sustancia extraída del liquen *Buellia canescens*. Con este ritmo creciente han continuado los estudios sobre esta materia en el año 1947; así, STOLL y

*Líquenes.*



colaboradores estudian la presencia del ácido úsnico, cuya fórmula se adjunta, en sus formas d, l, o incluso racémico en 15 líquenes, en proporciones del 0,04 al 1,8 por 100 del peso del liquen seco (1.112). El ácido úsnico se ha mostrado activo frente al bacilo de la tuberculosis, como puede deducirse de los numerosos trabajos efectuados en este sentido (1.113). En España, el profesor BUSTINZA y su colaborador, el profesor CABALLERO, publicaron en el año 1948 los resultados de sus investi-

*Acido úsnico.*

gaciones sobre la actividad antibacteriana de diversas evernias y sobre la extracción del ácido úsnico a partir de *Usnea barbata* recogida en Abejar (provincia de Soria), con rendimientos de 3,8 a 4,10 por 100 de planta seca, y estudiaron su actividad *in vitro* sobre distintas estirpes de *Mycobacterium* saprofitas y patógenas, empleando dicho ácido úsnico al estado de sal sódica (1.077). Del trabajo de nuestros compatriotas es necesario destacar que han sido los primeros en obtener un antibiótico doble, ya que han logrado un derivado de la estreptomina y del ácido úsnico que es activo *in vitro* frente al *Mycobacterium tuberculosis* por sus dos fracciones, la ácida y la básica. También es interesante consignar que han obtenido las sales de oro, níquel, cobre y cinc del ácido úsnico y que han estudiado su actividad antimicobacteriana. Una vez iniciado este camino, de igual manera que ocurrió con los antibióticos producidos por hongos y bacterias, son muchos los investigadores que se han dedicado a estudiar de modo sistemático los líquenes que tenían a su alcance, como hicieron, por ejemplo, CIFERRI y GIACOMINI (1.114), que estudiaron 231 ejemplares pertenecientes a 177 especies y 52 géneros con resultados diversos aun dentro de la misma especie (1.115).

A. de plantas superiores.

E. *Antibióticos de plantas superiores.*—El dominio de los antibióticos no queda limitado a los seres inferiores productores de los que hemos ido enumerando. Las plantas superiores también poseen sus defensas antibacterianas, algunas de ellas empleadas de modo empírico desde los más remotos tiempos. Así, por ejemplo, la bardana ha sido siempre un remedio popular para la forunculosis, para depurar la sangre, según la acepción vulgar; su actividad, desde un punto de vista científico, fué estudiada en 1943 por OSBORN, y de ella aislaron en 1945 un principio activo cristalizado CAVALLITO y colaboradores, y en 1946, OSBORN y colaboradores, de fuerte actividad bacteriostática. Tampoco silenciaremos el empleo de plantas aromáticas o del ajo, utilizadas de antiguo en la conservación de productos alimenticios.

En 1890 ROUX observa que el vibrión colérico no se desarrolla en extracto de cebada bajo ciertas condiciones, haciéndolo normalmente otros gérmenes, pero la aplicación que entonces se trató de dar a este hecho observado no fué satisfactoria. Pasaron unos treinta años antes de que, en 1927, JORDANOF señalase la acción inhibitoria del *Capsicum annuum* sobre el *B. typhosum*, y en 1928, STICKL, la del *Chelidonium* sobre el estafilococo. En este mismo sentido se han ensayado infinidad de plantas, como puede verse en el trabajo de VINCENT (1.116), que incluye un cuadro con 170

especies ensayadas, microbios sobre los que actúan y autores de las experiencias.

Como curiosidad, y por haber cobrado gran actualidad prometedora, citaremos el lúpulo, productor del Lupulón, antibiótico que ha mostrado acción bacteriostática clara en el ratón y parece de posible aplicación al hombre, según CHIN (1.117). Su actividad inhibidora ya había sido observada hace tiempo por los cerveceros.

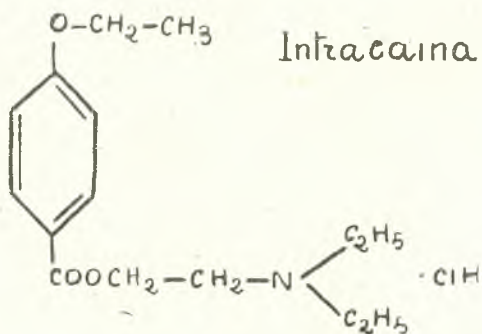
## CAPÍTULO XIII

### VARIOS

He dejado para este capítulo el estudio de algunos medicamentos, descritos en la literatura moderna, por no encajar adecuadamente en los grupos anteriores o porque su importancia secundaria los distingue claramente de los allí incluidos. Así ocurre, por ejemplo, con los anestésicos locales, que podrían haber sido tratados en el capítulo primero, *Nuevos medicamentos en neurología*, y que, sin embargo, expongo en el capítulo de *Varios* porque en aquél se estudian principalmente los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central.

#### Anestésicos locales.

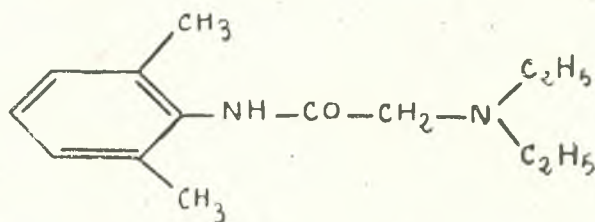
Desde hace sesenta y cinco años, fecha en que empezó a utilizarse la cocaína, se han introducido como anestésicos locales, aproximadamente, 2.000 compuestos, la mayoría de los cuales han sido abandonados por sus inconvenientes. En 1947 recomendó BETTMANN (I.118), en los Estados Unidos, un nuevo anestésico, conocido con el nombre de Intracaina, que químicamente es el éster p-toxibenzoico del 6-dietil aminoetanol.



Este cuerpo ha sido utilizado en solución oleosa del 2 al 5 por 100 para el tratamiento de dolores musculares y articulares, con muy buenos resultados.

Otro nuevo anestésico local es la Xilocaína, sintetizada en 1943 por LÖFGREEN y LUNDSQVIST (I.119), estudiando las alquilglicinanilidas. La xilocaína es precisamente una anilida básica, como puede verse en la fórmula que se adjunta:

*Xilocaína.*



*Xilocaína*

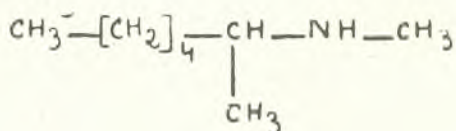
La Xilocaína es el más estable de todos los anestésicos locales hasta ahora conocidos, pues no se descompone ni por la acción del calor ni por los ácidos y álcalis fuertes. Su solución acuosa tiene un pH casi exactamente neutro, y puede asociarse con la adrenalina, disminuyendo entonces el pH a 4.

Este nuevo anestésico local fué estudiado farmacológicamente por el investigador sueco GOLDBERG (I.120) y ensayado por primera vez en cirugía por GORDH (I.121). Posteriormente ha sido empleado también en los Estados Unidos por RIVES HANSON (I.122), del Johns Hopkins Hospital, que señala las siguientes ventajas: gran rapidez de acción y producción de una anestesia profunda y prolongada, superior a la de otros anestésicos conocidos. Además, posee una toxicidad relativamente baja, por lo cual rara vez ocasiona efectos secundarios locales y generales desagradables. Por su acción anestésica superficial supera también a la novocaína y medicamentos similares. Como síntomas de intolerancia observados alguna vez figuran, principalmente, las náuseas y los vómitos. Todas estas propiedades han sido confirmadas en Italia por CIOCATTO (I.123).

La Xilocaína ha sido empleada satisfactoriamente como anestésico local en odontología por LAZANSKY y colaboradores (I.124), superando a la procaína, y en obstetricia ha sido utilizada por vía intravenosa por JOHNSON y GILBERT (I.125), en sustitución de la procaína, que tiene el





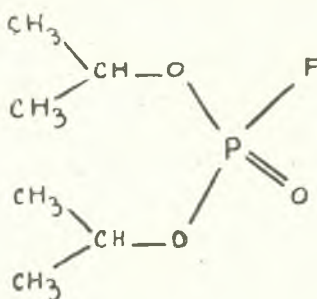


Oenethyl

Se emplea en forma de clorhidrato en solución acuosa al 5 por 100, y ha sido recomendado por VEGA y ADRIANI (1.132) para sustituir a la adrenalina en la anestesia espinal.

Corresponde estudiar ahora un nuevo medicamento de gran actividad anticolinérgica: el fluorofosfato de isopropilo, que abreviadamente se designa por las iniciales D. F. P., cuerpo que fué descubierto en unas investigaciones sobre gases de guerra; en 1932 LANGE y KRUEGER (1.133) descubrieron los ésteres metílicos del ácido fluorofosfórico con gran activi-

D. F. P.



D.F.P.

dad colinérgica, y, posteriormente, MAC COMBIE y SAUNDERS (1.134), estudiando estos compuestos, demostraron que la actividad aumentaba cuando se esterificaba el ácido fluorofosfórico con alcoholes secundarios, y, así, se obtuvo el DFP, el medicamento más potente de este grupo. Su acción es parecida, en parte, a la de la nicotina, y en parte, a la de la muscarina, siendo en conjunto comparable a la acetilcolina. Los fisiólogos americanos han llegado a la conclusión de que su acción se debe al bloqueo de la colinesterasa de la sangre y de los tejidos, con lo cual la acetilcolina que normalmente se forma en el organismo no se destruye, y su

acción resulta, por tanto, más prolongada. Sus efectos en el hombre han sido estudiados por MAZUR y BODANSKY (I.135).

El DFP se destruye lentamente en el hígado, plasma sanguíneo y riñón (I.136). Daad su elevada toxicidad se han hecho investigaciones para combatir posibles casos de intoxicación (I.137 y I.138). Su empleo, por el momento, se limita al tratamiento del glaucoma y de la miastenia. En la primera enfermedad se utiliza el DFP porque su instilación, disuelto en propilenglicol, produce una miosis prolongada, con disminución de la presión intraocular, que puede durar hasta veintisiete días. Algunos casos resistentes a la fisostigmina o a la pilocarpina respondieron a este nuevo fármaco (I.139).

En el tratamiento de la miastenia grave los resultados son alentadores, utilizándose la inyección intraarterial (I.140), intramuscular o la vía oral. Comparando su efecto con el de la neostigmina y fisostigmina mediante pruebas funcionales, resulta ser más activo el DFP en cuanto a la duración del mismo, por lo cual algunos autores recomiendan la asociación de la prostigmina con el DFP (I.141).

#### Espasmolíticos.

Se ha trabajado intensamente en este campo, y se han encontrado, entre otros, los siguientes medicamentos nuevos:

##### *Glicerofosfato sódico.*

El  $\beta$ -glicerofosfato sódico ha hallado una nueva aplicación, en dosis de 10 a 25 gramos, de dos a tres días, para atenuar el espasmo uterino durante el alumbramiento, además de prevenir la amenaza del aborto, facilitando la dilatación para el parto (I.142).

##### *Neooctón.*

El isoamilaminometilano o Neooctón, sea por vía oral o parenteral, es eficaz calmante del espasmo muscular (I.143).

##### *Isoquinoleínas.*

BRUCKNER y BODNAR (I.144) prepararon, a partir del isosafrol y metilisoeugenol, una serie de 3-metil-isoquinoleínas de estructura similar a la papaverina, y con excelentes efectos espasmolíticos.

##### *Aminopiridinas.*

También es interesante consignar que algunos derivados bencílicos de la  $\alpha$ -aminopiridina se comportaron como espasmolíticos sobre el intestino aislado de conejo, aunque ninguno de ellos llegó a alcanzar la actividad de la papaverina, según MERCIER y colaboradores (I.145).

##### *Aminoésteres.*

TILFORD y colaboradores (I.146) ensayaron en 1947 la actividad de una serie de aminoésteres de ácidos alicíclicos sustituidos, algunos de los cuales resultaron activos como espasmolíticos, y otros, como antihistámicos. LEVY y SCHOMBAR (I.147), en el mismo año, confirmaron este resultado, estudiando los ésteres ciclohexanocarboxílicos del 2-dietilamino-etanol.

En el pasado año, TODD y LLOYD (I.148) ensayaron los isómeros meta y para de la aspirina, encontrando que este último posee una acción antiséptica, expectorante y espasmolítica.

*P-aspirina.*

En 1947 WRAGG estudió diversos derivados cuaternarios de las 9-(3-píridil)-fenantridinas, entre las cuales hay algunos derivados con acción espasmolítica y tripanocida (I.149).

*Fenantridinas.*

ZAHEER y colaboradores (I.150) y KWARTLER y LUCAS (I.151) han encontrado compuestos con acción espasmolítica derivados de la piperidina.

*Piperidinas.*

Citaremos, finalmente, los trabajos de MARQUARDT y colaboradores (I.152) sobre el dibutil-uretano de dimetil-6-hidroxietil-sulfato amónico, conocido con la denominación comercial de Dibutolina. Este compuesto presenta una acción atropínica más intensa, aunque menos duradera, que la de este alcaloide. En clínica se ha ensayado la Dibutolina con notable éxito en el tratamiento de espasmos de colon, gastroenteritis aguda, piloroespasmo funcional, crisis gástricas tabéticas, dismenorrea, cólicos renales, etc. Como efectos secundarios hay que mencionar la sequedad de boca y parálisis de la acomodación, similares a los de la atropina. La Dibutolina es inactiva por vía oral y se utiliza en inyección subcutánea a dosis de 10 miligramos.

*Dibutolina.*

El tratamiento de la obesidad, fundado en la anorexia que produce la bencedrina, inspiró a WILLIAMS y colaboradores (I.153) la idea de ensayar algunos compuestos de estructura semejante. Realizaron un experimento con 132 pacientes, a los que administraron distintos medicamentos, tanteando la dosis hasta conseguir una pérdida de peso de medio kilo por semana, lo cual se conseguía con dosis muy variables de un compuesto a otro, y que, en general, oscilaron entre 100 y 200 miligramos diarios en dos tomas. Ninguno de los productos ensayados fué completamente atóxico, ya que todos, en mayor o menor grado, produjeron insomnios, depresión, irritabilidad, mal sabor de boca, etc.

Nuevos medica-  
mentos anoréxi-  
cos.

Los autores mencionados recomiendan como anoréxico, en primer lugar, la Dexedrina o d-1-fenil-2-aminopropano, que es mucho más eficaz que la bencedrina, pues ésta figura en el sexto lugar por su actividad en la experiencia descrita.

*Dexedrina.*

Entre estos medicamentos anoréxicos, hay que mencionar el Gossypol, que están investigando los Southern Regional Research Laboratories. Es un compuesto aislado de las glándulas pigmentarias de las semillas del algodón, cuya cualidad inhibidora del apetito de los animales que las injieren ya era conocida, sospechándose que dichas semillas contienen una

*Gossypol.*

sustancia activa que quizá fuera eficaz para el tratamiento de la obesidad (1.154).

Antiácidos.

Este grupo de medicamentos ha sido objeto de muchas investigaciones en estos últimos años, y varios autores han indicado la conveniencia de utilizar como antiácidos sustancias tampones unidas a los alcalinos corrientemente usados, fundándose en que éstos, por sí solos, si bien producen una neutralización momentánea y rápida del exceso de acidez gástrica, por otra parte, estimulan la nueva secreción de jugo gástrico, mientras que si se asocian alcalinos y tampones, se consigue mantener el pH dentro de ciertos límites relativamente estrechos. Entre los autores que han investigado esta cuestión, hay que mencionar a HOLBERT y colaboradores (1.155 y 1.156) y a ABRAMSON (1.157), que ha recomendado una asociación de carbonato cálcico y glicina, en proporción de siete a tres, conocida con el nombre de Titalac.

*Titalac.*

CLARK y colaboradores (1.158) y NINGER (1.159) trabajaron con gel de hidróxido de aluminio, en el que observaron cualidades como antiácido aprovechables en terapéutica, lo que llevó a NINGER a patentar en Norteamérica un preparado consistente en gel de hidróxido de aluminio y sales de oxiácidos alifáticos de pocos átomos de carbono, siendo utilizables entre éstos las combinaciones sódica y potásica de los ácidos tartárico, cítrico, málico, láctico y glucónico.

No obstante, MUTCH (1.160), en su trabajo publicado en el año actual, da cuenta de haber ensayado numerosos antiácidos, entre ellos, el gel de hidróxido de aluminio, a pesar de lo cual, aunque basado en el principio expuesto, propone como los más excelentes antiácidos los que se preparan asociando el *silica gel* con fosfatos, como el que copiamos a continuación:

Fosfato cálcico .....	50 %
> magnésico.....	25 %
Gel de sílice .....	25 %

*Amberlita.*

KRAMER y SIEGEL (1.161) emplearon la Amberlita R-IV, resina sintética de cambio iónico, como adsorbente del ácido segregado, en el tratamiento de las úlceras pépticas. Tratados 61 pacientes de tal dolencia, afirman los autores que la Amberlita fué tan efectiva como las sales comúnmente empleadas de calcio, magnesio y aluminio, sin producir ninguna de sus reacciones adversas. La Amberlita no es absorbida por el aparato digestivo, no ejerce efecto alguno sobre el equilibrio ácido-base ni

produce alcalinidad en la orina. Tampoco afecta al intestino ni irrita la mucosa gástrica.

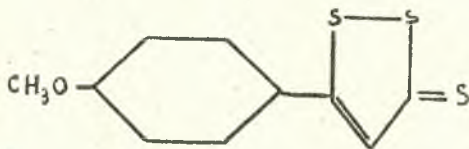
Desde hace varios años había sido considerada la posibilidad de que la colitis ulcerativa no específica fuera debida a la deficiencia de un factor intrínseco protector, presente en la mucosa intestinal, como señalan HASKELL y FRIEDMAN (I.162).

*Extracto intestinal en el tratamiento de las colitis.*

Para probar esta teoría los autores administraron a 71 pacientes oralmente extracto de mucosa intestinal de cerdo. De 27 de estos enfermos que fueron tratados y observados durante un año, en 24 se advirtió una clara mejoría, tras la cual tuvo lugar una regresión al suspender el tratamiento, creyéndose probable que el mejoramiento inicial sería mantenido con una terapéutica continuada.

En 1947 GAUDIN y LOZACH (I.163) describieron la síntesis y estructura química de un nuevo compuesto, obtenido al someter el anetol a la acción del azufre a 200 grados.

*Nuevos colélicos de síntesis.  
Tritio-p-metoxifenil-propeno.*



Tritio-p-metoxifenil-propeno

Es una sustancia rojoanaranjada, inodora, de sabor dulzaino al principio y amargo después. Funde a 108,5 grados.

Su acción colerética fué estudiada primero por HALPERN y GAUDIN (I.164) en el perro, y, posteriormente, por KOURILSKY, HALPERN y MARTÍN (I.165), que la refirieron a la del colato sódico. Evidenciaron los autores que el nuevo preparado posee en los animales de experimentación una acción colerética bien definida, aumentando la secreción biliar a las tres horas de su administración hasta un 350 por 100 del valor primitivo, en dosis de 2-3 miligramos/kilogramo de animal, siendo todavía superior a la normal al cabo de cinco-siete horas. Esta acción colerética viene a ser unas veinte veces mayor que la de las sales biliares.

La toxicidad del medicamento, estudiada en el cobaya, es prácticamen-

te nula, puesto que es tolerado todavía a dosis de 3-4 gramos/kilogramo, y únicamente con 6-7 gramos se llegan a producir diarreas incoercibles que determinan la muerte a las tres o cuatro horas.

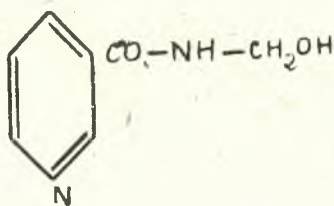
En el hombre se obtiene una clarísima acción terapéutica a dosis sumamente pequeñas, de 0,0375-0,075 gramos en veinticuatro horas, suministrados en tres tomas por vía oral. Es interesante consignar que, pese a la elevada proporción de azufre del compuesto (40 por 100) no se observaron ni erupciones ni intolerancias gástricas.

Anotemos, por último, que en las siguientes dolencias se ha aplicado con éxito el tritio-p-metoxifenil-propeno: colecistitis litiásica y no litiásica, disquinesia vesicular, alergia digestiva (hemicránea, urticaria, prurito, asma), alergia a ciertos medicamentos, ictericia catarral.

Además, este nuevo fármaco está bien dotado de una acción diurética azotúrica, según se ha comprobado al estudiar la acción colerética.

*Bilamida.*

Otro nuevo colerético de síntesis ha sido recomendado en 1948 por LAMMLI (1.166), con el nombre de Bilamida, que químicamente es la oximetilamida del ácido piridin-3-carbónico, cuya fórmula se adjunta:



Bilamida

Este compuesto posee una acción colerética muy intensa, tiene propiedades antisépticas y posee, además, el efecto vitamínico del ácido nicotínico. Puede administrarse por vía oral y por vía intravenosa, a dosis de 0,5 a 1 gramo. Ha dado buenos resultados en el tratamiento de enteritis aguda, úlcera duodenal y colitis ulcerosa.

*Edulcorantes.*

Se ha descubierto un nuevo edulcorante de síntesis, que químicamente es el 1-n-propoxi-2-amino-4-nitrobenzol, que es cinco mil veces más dulce que el azúcar y supera en poder edulcorante a la dulcina y sacarina. Con la denominación comercial Aros 550 X es fabricado por una firma holandesa. Es un cuerpo que se disuelve en agua sólo a una concentración de 136 miligramos por litro, pero que en esta pequeña proporción tiene

*Aros 550 X.*

el mismo poder edulcorante que una solución de sacarosa al 50 por 100. Es una sustancia estable, que no se descompone en agua hirviendo ni en medio ligeramente ácido. Tiene una acción anestésica ligera sobre la lengua y mucosa oral (I.167).

Las necesidades de la pasada guerra mundial hicieron necesaria la investigación de medicamentos occitócicos sintéticos para sustituir la pituitrina. Como resultado de estas investigaciones únicamente puede mencionarse el compuesto sintetizado por SCHAUMANN (I.168), que químicamente es 3,5-dimetoxifenil-metilaminoetanol, del grupo de la adrenalina y, por tanto, de acción simpaticomimética. Este cuerpo, que ha recibido la denominación comercial de Varón, ejerce sobre el útero humano una acción estimulante similar a la que posee la adrenalina sobre el de coneja y ha sido ensayado en la clínica por STEINKAMM y BRONE (I.169), que han llegado a la conclusión de que un centigramo de este nuevo occitócico equivale al efecto de 1 U. V. de pituitrina.

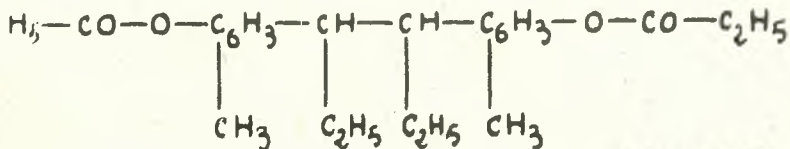
*Occitócicos.*

*Varón.*

Se han descubierto recientemente nuevos medicamentos con acción estrógena, entre los cuales hay que mencionar en primer lugar el Mepran, cuya fórmula se consigna:

*Estrógenos sintéticos.*

*Mepran.*

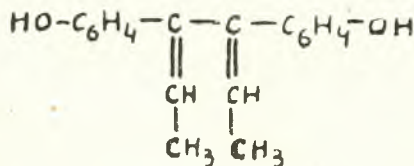


Mepran

Este cuerpo ha sido utilizado por STURGIS (I.170) con buenos resultados, a dosis de 3 miligramos diarios, con una tolerancia perfecta.

Otro medicamento más activo que el anterior, según la comunicación de EMMENS y BARNES (I.171), es el Dienestrol, cuya fórmula se adjunta:

*Dienestrol.*



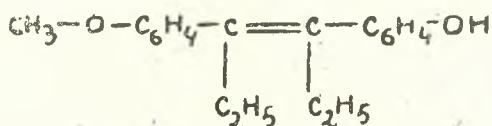
Dienestrol



Los autores mencionados lo han empleado para interrumpir la lactación, y encuentran que es diez veces más activo que el dietil-estilbestrol. También ha sido empleado por FINKLER y BECKER (I.I72) en el tratamiento de los trastornos del climaterio a dosis de 0,2 miligramos diarios.

*Monomestrol.*

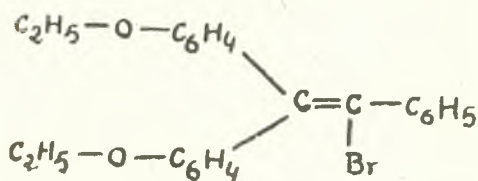
Otro estrógeno sintético, que ha sido incluido en los Estados Unidos en la lista de New and Nonofficial Remedies, es el Monomestrol, cuya fórmula se consigna:

**Monomestrol**

Es activo por vía oral, y su efecto es sólo de breve duración; se emplea para el tratamiento de las molestias del climaterio en dosis de 0,5 a 1 miligramo (I.I73).

*D. B. E.*

Superior a los anteriores por la duración de su efecto, ejercido indistintamente por vía oral o parenteral, es el D. B. E., cuya fórmula se acompaña:

**D. B. E**

Medicamento que ha sido ensayado clínicamente por GREENE y WAY (I.I74) en dosis de 1 a 2 gramos.

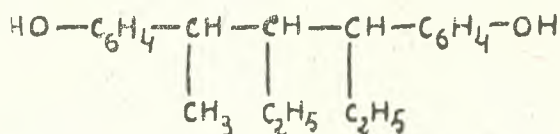
*Stilpamitato.*

Se ha obtenido un derivado el dioxi-dietil-estilbeno, de absorción retardada, esterificando los oxhidrilos terminales con ácido palmítico, que figura en la lista de N. N. R. del Council on Pharmacy and Chemistry

con el nombre de Stilpalmitato (I.175), y como es insoluble en aceite a 20 grados, sus ampollas deben ser calentadas al baño maría antes de su inyección. Una vez inyectado, precipita parcialmente en los tejidos, de donde es absorbido muy lentamente.

Merece mencionarse también el benzoestrol, introducido en terapéutica con el nombre de Octofollin (I.176). Este medicamento es activo por vía oral con una intensidad de cinco a diez veces mayor que el dietil-estilbesterol (I.177).

*Octofollin.*

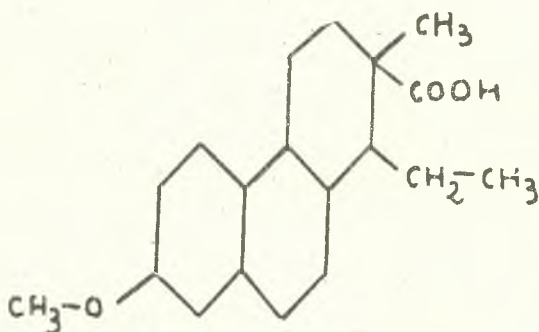


### Octofollin

Finalmente, se ha obtenido otro estrógeno sintético del mismo tipo y la misma actividad del Octofollin, según COURRIER y colaboradores (I.178), que es químicamente el ácido oxi-naftil-dimetiletil-propiónico.

Con el mismo esqueleto químico de las hormonas naturales, se ha obtenido el estrógeno conocido con el nombre de Fenociclin, cuya fórmula es la siguiente:

*Fenociclin.*

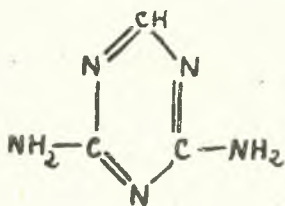


### Fenociclin

Ha sido estudiado farmacológicamente por JOEL (1.179), que encuentra una actividad del orden de la del estilbestrol, pero con una mejor tolerancia. Clínicamente ha sido ensayado por TSCHOPP (1.180) con muy buenos resultados, debido a que su acción es muy prolongada y dura de diez a quince días.

*Diuréticos.*  
*Formoguanamina*

LIPSCHITZ y STOCKEY han estudiado la acción diurética de un nuevo compuesto denominado Formoguanamina (1.181), que químicamente es la 2,4-diamino-triacina, cuya fórmula se acompaña:



*Formoguanamina*

Este cuerpo tiene una acción diurética superior a la de los diuréticos purínicos conocidos.

*Mercurhidrín.*

En el grupo de los diuréticos mercuriales hay que mencionar el progreso que representa el Mercurhidrín, compuesto mercurial con urea, teofilina y un grupo succínico, que a su gran eficacia unía su menor toxicidad.

*Tiomerín*  
*(MT6).*

Reemplazando en la molécula del compuesto anterior la teofilina por un grupo tioglicólico, LEHMAN obtuvo el llamado MT6 o Tiomerín, que, ensayado clínicamente por HERRMANN (1.182), ha resultado un excelente diurético, ya que, administrado a 135 cardiopatas por el citado autor, ha producido en dichos pacientes la respuesta diurética apetecida. Junto a ello, este producto se muestra muy poco tóxico, unas 160 veces menos que el Mercurhidrín, pudiéndose inyectar, además, subcutáneamente, en dosis equivalentes a 20-80 miligramos de mercurio.

*Acido para-aminohipúrico.*

Más eficaz que el ácido hipúrico se ha mostrado el ácido p-aminohipúrico, siendo, como él, excretado por el epitelio tubular de los riñones y filtrado por el glomérulo, por lo que se emplea para el reconocimiento funcional del riñón, midiendo su capacidad de excreción tubular.

Es un polvo blanco, cristalino, ligeramente soluble en agua y en al-

cohol y poco en benceno, cloroformo y éter. Punto de fusión, 197-99 grados (I.183).

Como el anterior, el manitol es filtrado por el glomérulo, pero no excretado ni reabsorbido por el *tubulus*, por lo que ha adquirido interesante empleo en la medida de la filtración glomerular.

*Manitol*

Se administra en solución al 25 por 100, intravenosa, y se valora la cantidad excretada por la orina al cabo de un tiempo determinado.

Es un polvo blanco, cristalino, de sabor dulce, soluble en agua y ligeramente en alcohol. Punto de fusión, 166-68 grados (I.184).

Se aplica la clorofila hidrosoluble en el tratamiento de las heridas limpias o infectadas, en gran número de casos. El tejido de granulación parece formarse más pronto, y estimula la formación del epitelio. La limpieza de la herida es rápida, debiendo suprimirse la aplicación de clorofila en solución acuosa cuando ésta ya se ha conseguido, para evitar el desarrollo excesivo del tejido de granulación, sustituyéndose por pomada de clorofila. En osteomielitis y empiema desapareció la supuración en dos o tres días, siendo su efecto más rápido que el de cualquier otro agente terapéutico en las afecciones de la nariz. Según BOWERS (I.185) su acción no es bactericida, sino débilmente bacteriostática.

*Clorofila.*

La clorofila aplicada en solución o pomada en la higiene dental suprime casi totalmente la presencia del *Lactobacillus acidophilus* en la boca, con la ventaja que esto supone, caso de confirmarse totalmente la influencia de este germen en la producción de caries (I.186).

El ácido gentísico, producto resultante de la oxidación biológica del salicílico, sería, en opinión de MEYER y REGAN (I.187) el responsable de la acción antirreumática de éste.

*Gentisato sódico*

En recientes investigaciones se ha llegado a la conclusión de que el ácido gentísico parece tener el mismo poder antirreumático que el salicílico, sin exhibir algunos inconvenientes de éste. Cinco pacientes de fiebre reumática aguda y siete de artritis reumatoide mejoraron notablemente tras la administración de gentisato sódico. La temperatura y la velocidad de sedimentación volvieron a la normalidad, y no se advirtieron efectos nocivos en dosis aproximada a 10 gramos diarios.

Nitroderivado obtenido por A. B. SCOTT, en el Canadá, trabajando sobre el anillo del furano, es la Furacina, bactericida activo frente a gérmenes gram-positivos y negativos, que ha conquistado un puesto importante en el tratamiento de las infecciones superficiales en heridas, úlceras

*Furacina.*

y enfermedades cutáneas, estando en estudio su empleo al interior. Su obtención industrial tiene lugar a partir del salvado de trigo (1.188).

Desinfectantes.

Han adquirido especial desarrollo ciertos desinfectantes cuya característica principal radica en su constitución de bases de amonio cuaternarias en las que uno de los sustituyentes al menos es un radical de 8 a 18 átomos de carbono, alcanzando generalmente un máximo de acción cuando su número es 16. Su acción parece ser debida a su influencia sobre la tensión superficial, pues al disminuirla dificulta el metabolismo bacteriano por modificar la capacidad de absorción a través de la membrana celular.

Sus primeras aplicaciones fueron hechas por los alemanes, siguiéndoles rápidamente en su empleo los Estados Unidos. Tienen sobre los otros bactericidas conocidos la ventaja de su ausencia de olor, sabor, toxicidad y producción de irritación. Químicamente son muy estables, y han encontrado su mayor aplicación como desinfectantes en la industria alimenticia y conservadores en la farmacéutica, ofreciendo asimismo interés como desinfectantes de la piel e instrumental de cirugía, tratamiento de heridas y enfermedades cutáneas. Así, por ejemplo, el Phemerol puede desplazar al Nipagín en los preparados oftálmicos. Otros similares de este tipo son el Ctab, Hyamine 1622, Hyamine 10 X, Cepryn, Serosul OT, Drefl y Desogen. Aunque hemos dicho que su actividad depende de la longitud de la cadena, no existe proporcionalidad entre ambas en los distintos gérmenes (1.189 a 1.191). No los inactivan los detergentes aniónicos (1.192).

Phemerol.  
Ctab.  
Hyamine 1622.  
Hyamine 10 X.  
Cepryn.  
Serosul OT  
Drefl.  
Desogen.

Mertiolato.

Otro desinfectante de tipo mercurial es el Mertiolato, que, si bien ha mostrado ser menos activo que el cloruro mercúrico y la tintura de yodo (1.193 y 1.194), se aplica satisfactoriamente en la desinfección de la piel y por su capacidad conservadora. Su actividad se acentúa por asociación con humectantes aniónicos (1.195).

Esteres gálicos.

Conservadores de alimentos y de toxicidad muy baja son los ésteres del ácido gálico, y ensayados varios de ellos en ambos aspectos, se muestra como más satisfactorio el éster butílico (1.196).

Acido undecilénico.

PERLMAN (1.197), en el presente año, refiere el beneficioso efecto obtenido al administrar oralmente a 17 pacientes de psoriasis crónica, tanto localizada como generalizada, ácido undecilénico. También observó el citado autor que ocho enfermos de neurodermatitis tratados con el citado medicamento mostraron mejoría o desaparición de las lesiones y de la sarna.

El mismo autor, en colaboración con MILBERG (1.198), da cuenta pos-

teriormente del resultado de tratar 41 pacientes de psoriasis con el ácido undecilénico en dosis de 19,8 gramos diarios divididos en diez tomas, por vía oral, sin que se observase ningún efecto tóxico acusado. Doce de estos enfermos evidenciaron una clara mejoría durante el tratamiento; 15 mejoraron ligeramente, 10 permanecieron en período estacionario, y en tres tuvo lugar un empeoramiento de la dolencia.

Dedúcese de ello que éste ácido graso no saturado parece ser un medio prometedor para el mejoramiento y posible prevención de psoriasis y neurodermatitis.

Durante varios años se ha empleado el Spergón, que es químicamente la tetra-cloro-p-benzoquinona, contra las infecciones de hongos en semillas. Actualmente, en el año en curso, MC GAVACK y colaboradores (1.199) lo han empleado en 155 casos de infecciones producidas en el hombre por hongos en uso externo. De 96 pacientes infectados por el *Microsporon audouini*, de 24 a 25 por 100 curaron por completo y otros mejoraron visiblemente. De 39 pacientes con otros tipos de tiñas, 24 (61,6 por 100) curaron y los restantes mejoraron.

El citado autor concluye diciendo que la tetra-cloro-p-benzoquinona es un fungicida efectivo, de baja toxicidad, susceptible de aplicación en medicina humana contra las infecciones de parásitos cutáneos.

EDDY (1.200) ha probado, según comunica recientemente, treinta preparados como presuntos agentes contra la sarna humana, veintiséis de los cuales no habían sido usados aún para este objeto. Los compuestos que se han revelado más eficaces parecen ser el bencil-salicilato, éster metílico del ácido 4-butil-fenoxiacético, éster metílico del ácido (3,4-metil-isopropil)-fenoxiacético y n-butirato de 1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-naftol.

Posteriormente al DDT, e incluso después de la última conflagración, han sido introducidos varios insecticidas que realmente eran ya conocidos y usados por los alemanes durante la guerra. Tales son, por ejemplo, el llamado DFDT o Difluordifenil-tricloro-etano, cuya eficacia se estima muy superior a la del DDT y menos tóxico para animales superiores, aunque de fabricación más costosa; el exaetiltetrafosfato fué también producto de la investigación germana durante el conflicto bélico (1.201).

Posteriormente, DESALBRES y RACHE (1.202) dieron cuenta en 1948 de sus investigaciones sobre derivados clorados terpénicos, que ellos identificaron como tetracloro-p-mentano y tricloro-canfano, y que, según sus ensayos, son insecticidas comparables a los actuales en uso, especialmente los que derivan del terpeno bicíclico (canfano), pues el compuesto ensa-

*Spergón.*

*Antisármicos.*

*Insecticidas.*

*DFDT*

*Compuestos ter-  
pénicos.*

yado de este tipo une a su alta actividad insecticida la notable duración de su efecto. Según los autores, el mecanismo de acción estaría ligado a la deshalogenación del compuesto en el seno del organismo del insecto.

Pediculicidas.

Tiocianacetato de isobornilo.

El tiocianacetato de isobornilo (I.203) se ha revelado como eficaz pediculicida, pues usado externamente en emulsión oleosa con dioctil sulfosuccinato sódico destruye tanto las formas adultas como los huevos de *Phthirus pubis* y de los *Pediculus humanus capitis* y *corporis*. Es, además, poco irritante sobre la piel, aunque lo es sobre las mucosas.

Acido nicotínico

Los ataques agudos de jaqueca han sido tratados por GRENFILL (I.204) con ácido nicotínico, en 15 pacientes, a los que inyectó por vía intravenosa dicho cuerpo, obteniendo beneficiosos resultados en 13 de ellos, sin que en ninguno se produjeran manifestaciones tóxicas.

Por ello se concluye que el ácido nicotínico es un medio eficaz y sencillo para el tratamiento de jaquecas, a cuyas cualidades une la de poderse administrar a enfermos cardíacos e hipertensos.

Agentes esclerosantes.

Ricinoleato sódico.

Se emplea en solución al 2 por 100 la sal sódica del ácido ricinoleico, que por su acción irritante para los tejidos, propia de las sales de los ácidos grasos, tiene un efecto esclerosante de aplicación en la obliteración de las venas varicosas.

Como consecuencia de su inyección se forma un coágulo de consistencia de jalea en el interior de la vena que durante algún tiempo resiste a la reabsorción.

Contraindicado en flebitis, arteriosclerosis, hipertensión y diabetes incontrolada, al igual que otras soluciones esclerosantes. La solución oficial de la concentración indicada es un líquido claro amarillento, inodoro, de pH alcalino, comprendido entre 8,2 y 8,5 (I.205).

Preparado galénico.

Se ha descrito recientemente, en 1948, un sencillo preparado que, según DODD (I.206), es un eficiente esclerosante local. Su composición es:

Fenol cristalizado .....	2 %
Glicerina .....	30 %
Glucosa .....	30 %
Agua sin pirógenos c. s. p. ....	100 %

Se ha ensayado en unos tres mil pacientes, empleándose en dosis de tres a cinco centímetros cúbicos, inyectados intravenosamente, habiendo sido también empleado en unas quinientas operaciones, en volúmenes superiores a 45 centímetros cúbicos. Inyectada normalmente no causa dolor;

pero si se inyecta fuera de la vena lo produce muy agudo, acusándolo vehementemente el enfermo.

Como final de este capítulo han de consignarse algunos medicamentos de naturaleza físicoquímica, grupo que puede servir de claro exponente de la consideración hecha en el preámbulo sobre la influencia de la guerra en el progreso, ya que, además de las calamidades que la acompañan, deja siempre un sedimento de utilidad para el hombre, y así, la energía atómica, que fué empleada para la destrucción de poblaciones en masa, ha servido de poderoso impulso para el empleo biológico de los isótopos radioactivos y el ultrasonido, fundamento del radar, empieza a emplearse en terapéutica.

La producción de isótopos radioactivos fué posible cuando FERMI (I.207), en 1942, hizo funcionar en América la primera pila atómica, y se funda en el bombardeo neutrónico del átomo original, aunque también pueden obtenerse como productos secundarios resultantes de la fusión nuclear en pilas atómicas. Son muchos los isótopos producidos que han encontrado aplicación biológica con fines experimentales o terapéuticos; los más importantes se consignan en la tabla que se acompaña, tomada de CROATTO (I.207).

Medicamentos  
físicoquímicos.

*Isótopos radioactivos.*



ELEMENTOS	Isótopo radiactivo	Período de semitransformación
Hidrógeno ... ..	H <sup>3</sup>	25 años.
Carbono ... ..	C <sup>11</sup>	21 minutos.
	C <sup>14</sup>	4,700 años.
Flúor ... ..	F <sup>18</sup>	112 minutos.
Sodio... ..	Na <sup>22</sup>	3 años.
	Na <sup>24</sup>	14,8 horas.
Fósforo ... ..	P <sup>32</sup>	14,3 días.
Azufre ... ..	S <sup>35</sup>	87,1 días.
Cloro ... ..	Cl <sup>36</sup>	166 años.
Potasio ... ..	K <sup>42</sup>	12,4 horas.
Calcio... ..	Ca <sup>45</sup>	180 días.
	Mn <sup>52</sup>	6,5 días.
Manganeso ... ..	Mn <sup>54</sup>	310 días.
	Fe <sup>55</sup>	4 años.
Hierro... ..	Fe <sup>59</sup>	47 días.
	Co <sup>56</sup>	72 días.
Cobalto ... ..	Co <sup>60</sup>	5,3 años.
	Cu <sup>64</sup>	12,8 horas.
Cobre ... ..	Zn <sup>65</sup>	250 días.
Cinc ... ..	As <sup>73</sup>	90 días.
Arsénico ... ..	As <sup>74</sup>	16 días.
	As <sup>76</sup>	26,8 horas.
	As <sup>77</sup>	40 horas.
	Br <sup>82</sup>	34 horas.
Bromo... ..	Kr <sup>79</sup>	34 horas.
Cripton ... ..	Sr <sup>89</sup>	53 días.
Estroncio... ..	Sr <sup>90</sup>	25 años.
	Ag <sup>110</sup>	225 días.
Plata ... ..	Ag <sup>111</sup>	7,5 días.
	Sb <sup>122</sup>	2,8 días.
Antimonio ... ..	Sb <sup>124</sup>	60 días.
	Sb <sup>125</sup>	2,7 años.
Yodo ... ..	I <sup>130</sup>	126 horas.
	I <sup>131</sup>	8 días.
Oro... ..	Au <sup>198</sup>	2,7 días.
	Au <sup>199</sup>	3,3 días.
Mercurio ... ..	Hg <sup>197</sup>	64 horas.
	Hg <sup>203</sup>	51,5 días.
	Hg <sup>205</sup>	5,5 minutos.
Plomo... ..	Pb <sup>203</sup>	54 horas.
	Pb <sup>210</sup>	22 años.
Bismuto ... ..	Bi <sup>210</sup>	5 días.

En general, todos los radioisótopos se han utilizado para el estudio del metabolismo normal de los elementos correspondientes, y, además, algunos de ellos han permitido investigaciones especiales sobre determinadas funciones biológicas (1.208).

Con el radiosodio han determinado KALDREIDER y colaboradores (1.209) el líquido extracelular del organismo; FLEXNER y colaboradores (1.210 y 1.211) han estudiado la transmisión de este elemento de la madre al feto, y JOHNSTON y LEE (1.212), la absorción cutánea del cloruro de sodio.

*Radiosodio.*

Con el yodo radioactivo se ha investigado la fisiología del tiroides (1.213 a 1.217), y se han hecho ensayos terapéuticos ya reseñados en el hipertiroidismo y en el cáncer de tiroides.

*Radioyodo.*

Empleando hierro radioactivo, se ha podido estudiar la supervivencia de los glóbulos rojos y determinar su vida media (1.218 a 1.223).

*Radiohierro.*

TOBIAS y colaboradores (1.224), empleando carbono radioactivo han estudiado el metabolismo del CO. Con este mismo elemento se han realizado también interesantes estudios sobre fotosíntesis (1.225 a 1.228), y con el mismo  $^{14}\text{C}$  han demostrado RUBEN y colaboradores (1.229 y 1.230) la reversibilidad de la reacción con que WOOD, WERKMAN y colaboradores (1.231 y 1.232) explicaron el mecanismo de la fijación del  $\text{CO}_2$  en el proceso fermentativo anaerobio de la glicerina, para dar ácido propiónico. También con el radiocarbono  $^{14}\text{C}$  se han verificado interesantes investigaciones al preparar GURIN y DELLUVA (1.230) fenilalanina con dicho radioisótopo en la posición  $\alpha$  y en el carboxilo, y comprobar tras inyección en ratas que la adrenalina por ellas producida era radioactiva, lo que viene a corroborar que esta hormona es elaborada a partir de aquel aminoácido.

*Radiocarbono.*

El carbono  $^{14}\text{C}$  ha servido también para seguir la acción en el organismo del agente cancerígeno metil-colantreno.

El empleo de fósforo radioactivo data desde 1838, en que MEYERHOF y colaboradores (1.231) pudieron con su ayuda constatar que la conversión del ácido 3-fosfoglicérico a 2-fosfoglicérico era una reacción intramolecular. Más tarde, en 1942, CHARGAFF (1.232), mediante el radiofósforo  $^{32}\text{P}$  demostró que el compuesto formado en el proceso fermentativo a partir del ácido glicerofosfórico, es asimismo debido a una reacción intramolecular. Se ha estudiado el intercambio de fósforo que tiene lugar en los huesos (MANLY, NEUMAN y RILLEY (1.233 y 1.234). Por resumir y finalizar, diremos que entre otras muchas investigaciones que se han practicado y continúan con radiofósforo  $^{32}\text{P}$  son dignas de citar

*Radiofósforo.*

las que se refieren al papel que juegan los compuestos fosforados en el metabolismo muscular, mecanismo de absorción de la glucosa, de acción de la insulina, etc., además de los éxitos obtenidos en cáncer cutáneo y de que, según un reciente comunicado de la Comisión atómica, el radiofósforo parece ser el mejor medicamento contra la policitemia. Recordemos, por último, su aplicación al tratamiento del cáncer en general, como oportunamente señalamos en el capítulo X.

*Radioazufre.*

El azufre radioactivo  $^{35}\text{S}$  ha originado interesantes investigaciones, entre las que cabe señalar la comprobación de que la metionina en la que se introduce dicho radioisótopo es biológicamente transformada en cisteína, según TRAVER y colaboradores (1.235 y 1.236), y DU VIGNEAUD y colaboradores (1.237). De gran actualidad es la implantación de radioazufre  $^{35}\text{S}$  en la molécula de penicilina, cultivando el hongo en un medio que contenía tal radioisótopo y siguiendo así el camino de dicho medicamento en el organismo.

*Radioestroncio.*

El radioestroncio  $^{89}\text{Sr}$  se utiliza en compuestos de positivo valor para el diagnóstico de procesos morbosos óseos, dentarios y neoplásicos, por acumularse en tejidos duros del organismo.

*Radiooro.*

El oro radioactivo  $^{196}\text{Au}$ ,  $^{198}\text{Au}$  y  $^{199}\text{Au}$ , se ha ensayado en la leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin, aun cuando no puede todavía emitirse juicio definitivo acerca de los resultados (1.238).

*Radioarsénico.  
Radioantimonio.*

También el As y Sb radioactivos están siendo objeto de investigación en el tratamiento de enfermedades tropicales, especialmente la filariosis. En particular este último se ha comprobado que mata no sólo los parásitos reproducidos dentro del organismo infectado, sino a las formas sexuadas del parásito adulto, al que incapacita así para la reproducción. Se prosiguen además investigaciones clínicas sobre otros procesos morbosos, como la esquistosomiasis japonesa.

*Radiocobalto.  
Radiotántalo.*

El radio-cobalto y el radio-tántalo se encuentran en vías de ensayo como agentes terapéuticos anticancerosos.

Recientes comunicaciones revelan la posibilidad de aplicar los isótopos radioactivos para aumentar la eficacia de otros medicamentos.

*Producción industrial.*

Del volumen progresivamente creciente del uso de isótopos en los centros de investigación y clínicas puede dar buena idea la estadística de exportación consignada en el número 18 de julio de 1949 de *Spanish-American Trade*, donde se comunica que la Comisión de Energía Atómica anunció que al conmemorar su tercer aniversario del primer envío de isótopos radioactivos, el Laboratorio Nacional de Oak Ridge registraba una

estadística de 7.613 envíos durante el citado trienio, aparte de otros 750 isótopos no radioactivos. Del total de 7.025 envíos, 864 fueron suministrados a laboratorios de investigación y hospitales de los Estados Unidos.

Desde septiembre de 1947, en que se inició la exportación, fueron enviados 588 a investigadores de 21 países, y entre ellos figura España. Para ampliar el programa de distribución de materiales radioactivos, la C. E. A. anunció el 24 de julio último que los investigadores americanos dispondrán en adelante de isótopos radioactivos producidos en el ciclotrón.

*Exportación.*

El ultrasonido ha sido introducido recientemente en terapéutica, superando las antiguas técnicas de la diatermia y onda corta. Se caracteriza el ultrasonido por ondas especiales de frecuencia grande y pequeña longitud; la primera suele ser de 2.450 megaciclos por segundo, y la segunda, de 12 centímetros. Para la producción de ondas ultrasonoras con fines terapéuticos, se ha construido un aparato denominado el Raytheon Microtherm, que consiste esencialmente en un magnetrón portátil, enfriado por medio de una corriente de aire; este tipo de magnetrón es precisamente el instrumento que permitió la aplicación práctica del radar.

*Ultrasonido*

Con el aparato mencionado han verificado ensayos terapéuticos en el año actual WAKIN y colaboradores (1.239) en el tratamiento de procesos reumáticos del tipo de las bursitis y miositis, observándose en la mayoría de los casos un efecto analgésico, aun cuando es procedente señalar que en cuatro de los enfermos tratados los dolores aumentaron de intensidad después del tratamiento. En investigaciones experimentales, los mismos autores observaron que las ondas ultrasonoras producen un aumento de la circulación local y de la temperatura de los tejidos, que también pudieron comprobar en personas sanas y enfermas. El empleo del ultrasonido está contraindicando en los casos de tumor en la zona sometida al tratamiento, ya que estas ondas pueden estimular activamente el crecimiento de las células neoplásicas.

He de mencionar finalmente que en el Instituto de Farmacognosia J. C. Mutis, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (1.240), se están realizando actualmente investigaciones sobre el efecto del ultrasonido en la acción terapéutica de ciertas drogas, a las que se somete previamente a la irradiación de las ondas ultrasonoras.

En relación con la busca de medicamentos nuevos, es interesante consignar que los americanos han fundado el National Registry of

*Productos raros.*

Rare Chemicals, institución mantenida por la Amour Research Foundation, del Illinois Institute of Technology, cuyo fin es informar gratuitamente a los científicos de cualquier país sobre la existencia y posibles proveedores de cuerpos químicos poco corrientes. Durante el pasado año, el registro evacuó 6.500 consultas. Fué fundado en 1942, con motivo de la investigación de un producto raro, necesario para ciertos experimentos, que tardó más de un mes en ser localizado. Esta institución, de carácter meramente informativo, cuenta hoy con un fichero de 13.500 productos raros, que pueden utilizar gratuitamente los laboratorios de investigación, con el consiguiente ahorro de tiempo (1.241).

\* \* \*

*Epilogo.*

Señores académicos: he terminado mi discurso. En él traté, sin duda con mejor voluntad que acierto, de exponer a grandes rasgos, proyectando en vista panorámica, las conquistas logradas en el ámbito de la terapéutica después de la guerra.

Pese a las ausencias previstas en el preámbulo, y para las que con esta oportunidad os imploro especialmente vuestra indulgencia, todavía lo consignado acusa un considerable avance; a él exclusivamente vincula gran parte de la Humanidad la importancia de la ciencia al poner a su disposición medios tan poderosos para prolongar, y aun en cierto modo para preservar, la vida del hombre. Sin embargo, en el curso de elaboración de mi trabajo sentía una oscura preocupación, extraños anhelos de encontrar paralelamente a estos heroicos remedios corporales otros tantos antídotos que hubiera deseado tan eficaces para el saneamiento del espíritu humano... Y cuando en plena euforia de éxitos fluye en el seno de este optimismo la pregunta de si nuestra época no será, en efecto, el comienzo de una era de progreso material ininterrumpidamente creciente, me parece más oportuno que perderme en vaticinios sobre la interrogante recordar, en cambio, las palabras del premio Nobel Luis de Broglie, fundador con Schrödinger de la mecánica ondulatoria: "... No todas las aplicaciones de la ciencia son bienhechoras ni es cierto que su desarrollo tenga que asegurar el progreso real de la Humanidad, porque, sin duda alguna, este progreso depende mucho más de la elevación espiritual y moral del hombre que de las propias condiciones materiales de su vida." Sin embar-

go, las aplicaciones de la ciencia, evidentemente, han permitido endulzar y embellecer ciertas dimensiones de nuestra existencia cotidiana, y podrán continuar esta obra bienhechora, si llegamos a merecerla. Se puede, pues, amar a la ciencia por sus aplicaciones, por el alivio y las comodidades que ha reportado a la vida humana, sin olvidar, no obstante, que ella en sí permanecerá siempre, por su propia naturaleza, precaria y miserable. Pero se puede encontrar otra razón para amar el esfuerzo científico apreciando el valor de lo que representa. En efecto, este esfuerzo, como todas las grandes cosas, logra la plenitud de su valor en el plano espiritual: *“Hay que amar a la ciencia porque es una gran obra del espíritu.”*

## BIBLIOGRAFIA

1. HALD y JACOBSEN: *Lancet*, 2, 1.001, 1948.
2. MARTENSEN y LARSEN: *Lancet*, 2, 1.004, 1948.
3. BERGER y BRADLEY: *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 265, 1946.
4. MALLINSON: *Lancet*, 1, 98, 1947.
5. CASTILLO NICOLÁU: *Rev. Clin. Esp.*, 33, 1, 1949.
6. HUNTER y WATERFALL: *Lancet*, 1, 366, 1948.
7. CARMAN: *The East African Med. J.*, 25, 184, 1948.
8. DALE: *Lancet*, 1, 651, 1948.
9. DALE: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 41, 604, 1948.
10. VARTEN: *Lancet*, 1, 613, 1948.
11. WILSON y GORDON: *Lancet*, 1, 367, 1948.
12. PUGH y ENDERBY: *Lancet*, 2, 387, 1947.
13. MALLINSON: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 41, 593, 1948.
14. WILSON: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 40, 601, 1948.
15. HEWER: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 41, 603, 1948.
16. Editorial: *Not. Cient.*, 322, 28, 1947.
17. Editorial: *Deut. Med. Wschr.*, 27-28, 398, 1947.
18. JOACHIMOGLU: *Klin. Wschr.*, 58, 147, 1921.
19. HERZBERG: *Anaesth. and Analg.*, 13, 203, 1934.
20. KRANTZ y cols.: *J. Am. Pharm. Ass.*, 24, 754, 1935.
21. LANDE y cols.: *Arch. Malad. Profess.*, 2, 454, 1939.
22. TAYLOR: *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 18, 175, 1936.
23. STRIKER: *Anaesth. and Analg.*, 14, 68, 1935.
24. HEWER y HADFIELD: *Brit. Med. J.*, 1, 924, 1941.
25. HEWER: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 35, 463, 1942.
26. HEWER: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 36, 463, 1943.
27. BARRAT y PLATTS: *Brit. Med. J.*, 461, 10, 1946.
28. BARRAT y PLATTS: *Klin. Wschr.*, 19-20, 317, 1947.
29. JOHNSON: *Brit. Anaesth.*, 19, 71, 1944.
30. OSTERLE: *Brit. Med. J.*, 1, 195, 1948.
31. OSTERLE: *Dtsch. Med. Wschr.*, 21-24, 260, 1948.

32. SMITH, LEWIS: *Am. J. Obst. Gyn.*, 51, 395, 1946.
33. REUTNER y GRUHZIT: *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 113, 357, 1948.
34. GROTE: *J. Suisse Med.*, 72, 1,333, 1942.
35. CARRINGTON y RAVENTÓS: *Klin. Wschr.*, 23-24, 379, 1944.
36. BEZZI y cols.: *Il Farm.*, 3, 269, 1948.
37. PUTNAM y MERRIT: *Science*, 85, 525, 1937.
38. MERRIT: *Arch. Neurol. Psych.*, 39, 1,009, 1938.
39. MERRIT y PUTNAM: *Arch. Neurol. Psych.*, 42, 1,053, 1939.
40. MERRIT y PUTNAM: *Epilepsia*, 3, 51, 1945.
41. MERRIT: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 23, 292, 1947.
42. KOZOL: *Amer. J. Psych.*, 103, 154, 1946.
43. LENNOX: *Amer. J. Psych.*, 103, 159, 1946.
44. MARBURG y MAX HELFAND: *J. Neur. Ment. Dis.*, 104, 465, 1946.
45. LENNOX: *Quart. J. Stud. on Alcohol*, 2, 1, 1941.
46. FETTERMAN y FRIEDMAN: *JAMA*, 136, 10, 1948.
47. LOSCALZO: *JAMA*, 135, 496, 1947.
48. RAUCH y ELSKEN: *Aerztl. Wschr.*, 3, 361, 1948.
49. MEYER PERLSTEIN: *J. Pediat.*, 29, 20, 1946.
50. LENNOX: *JAMA*, 129, 1,069, 1946.
51. LENNOX: *Dtsch. Med. Wschr.*, 29-30, 327, 1946.
52. KLOEK y LEDEBOER: *Schw. Med. Wschr.*, 26, 649, 1948.
53. GOODMAN y cols.: *Press. Med.*, 2, 18, 1948.
54. VIDART: *Press. Med.*, 13, 145, 1947.
55. PERLSTEIN y ANDELMAN: *Med. Wschr.*, 1, 24, 1948.
56. MAC KAY y GOTTSTEIN: *JAMA*, 132, 13, 1946.
57. HARRISON y cols.: *JAMA*, 132, 11, 1946.
58. BUTTER: *Brit. Med. J.*, 1, 13, 1948.
59. BRAITHWAITE: *Brit. Med. J.*, 1, 14, 1948.
60. DODDS: *Brit. Med. J.*, 4, 97, 1946.
61. Editorial: *Am. J. Pharm.*, 10, 351, 1947.
62. Editorial: *JAMA*, 137, 365, 1948.
63. GREWE: *Angew. Chem.*, 59, 194, 1947.
64. EISLEB y SCHAUMANN: *Com. Med. Ther.*, 1942.
65. DODDS, LAWSON y WILLIAMS: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 132, 119, 1944.
66. Editorial: *Am. J. Pharm.*, 119, 351, 1947.
67. HEWER y KEELE: *Lancet*, 281, 1947.
68. ISBELL y cols.: *JAMA*, 135, 888, 1947.
69. WILSON y HUNTER: *Brit. Med. J.*, 2, 553, 1948.
70. HEWER y KEELE: *Lancet*, 2, 683, 1948.
71. PARSONNET y cols.: *J. Lab. Clin. Med.*, 33, 602, 1948.
72. BRENDGEN: *Thése, Dusseldorf*, 1937.
73. KRONE: *Thése, Berlín*, 1941.
74. KOPpanyi y cols.: *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, 64, 123, 1940.
75. KUBLI y SCHMID: *Helv. Chim. Acta*, 28, 213, 1944.
76. HIRSCHBERG y cols.: *J. Am. Pharm. Ass.*, 37, 288, 1948.
77. POLATIN y cols.: *Am. J. Med. Sc.*, 214, 662, 1947.



78. POLATIN y HORWITZ: *Psych. Quart.*, 21, 107, 1947.
79. GEORGI: *J. Suiss. Med.*, 52, 1.440, 1942.
80. WILBRANDT y JAEGER: *Helv. Med. Acta*, 15, 203, 1948.
81. FREED: *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 895, 1947.
82. GRÜNTAL: *Schw. Med. Wschr.*, 76, 1.286, 1946.
83. HAERTMANN: *Schw. Med. Wschr.*, 76, 1.289, 1946.
84. HAERTMANN: *Ther. Umschau*, 1947.
85. HEYMANS y VLEESCHLOUWER: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 75, 307, 1948.
86. HEYMANS y VLEESCHLOUWER: *Schw. Med. Wschr.*, 10, 234, 1948.
87. MAHAUX y KOWALEWSKY: *Schw. Med. Wschr.*, 41, 1948.
88. POLICZER: *Schw. Med. Wschr.*, 10, 39, 1948.
89. GRÜNTAL: *Schw. Med. Wschr.*, 76, 50, 1946.
90. GRÜNTAL: *Schw. Med. Wschr.*, 9, 211, 1948.
91. GRÜNTAL: *Klin. Wschr.*, 9-10, 159, 1948.
92. BOÖY: *Schw. Med. Wschr.*, 26, 649, 1948.
93. CZONICZER: *Med. Mtschr.*, 1, 24, 1948.
94. DOMENJOZ: *Schw. Med. Wschr.*, 50, 1946.
95. DOMENJOZ: *Klin. Wschr.*, 9-10, 159, 1948.
96. HEYMANS y VLEESCHLOUWER: *Dtsch. Med. Wschr.*, 21, 262, 1948.
97. JOACHIMOGLU y KLISSIUNIS: *Schw. Med. Wschr.*, 21, 519, 1948.
98. HEUSCHER y SCHOELLY: *Schw. Med. Wschr.*, 21, 509, 1948.
99. LLAVERO: *Rev. Clín. Esp.*, 33, 351, 1949.
100. MINKOWSKI: *Schw. Med. Wschr.*, 9, 211, 1948.
101. RINTELEN: *Schw. Med. Wschr.*, 26, 647, 1948.
102. POVET, FOURNET y CHARPENTIER: *Comm. Soc. Ther. Pharm.*, 20, 11, 1946.
103. SIGWALD, DUREL y DUMONT: *Comm. Soc. Ther. Pharm.*, 20, 11, 1946.
104. SIGWALD y colaboradores: *Comm. Soc. Neurol.*, 7, 11, 1946.
105. GIVRE: *Acta. Med. Hisp.*, 50, 309, 1948.
106. Editorial: *JAMA*, 140, 1.317, 1949.
107. STOCKINGS: *Brit. Med. J.*, 1, 918, 1947.
108. KING: *Nature*, 135, 469, 1935.
109. Editorial: *JAMA*, 10, 44, 1949.
110. DEKENBROCK: *Sudd. Apoth. Zeit.*, 11, 287, 1947.
111. HEWER: *Brit. Med. J.*, 4, 121, 1946.
112. GRIFFITH y JOHNSON: *Anesthesiology*, 5, 166, 1944.
113. GRAY y HALTON: *Klin. Wschr.*, 19-20, 317, 1947.
114. DAVISON y LETTON: *JAMA*, 133, 1.245, 1947.
115. HARROUN, BECKERT y FISHER: *Deut. Med. Wschr.*, 47-48, 715, 1947.
116. HARBUN y HATHAWAY: *Deut. Med. Wschr.*, 9-12, 140, 1947.
117. BENDA y colaboradores: *Press. Med.*, 34, 394, 1947.
118. SILVERBERG y ANSBRO: *Deut. Med. Wschr.*, 9-12, 140, 1947.
119. HELLER: *Wien. Klin. Wschr.*, 60, 463, 1948.
120. GROSS y CULLEN: *Anesthesiology*, 6, 231, 1945.
121. HUGIN: *Schw. Med. Wschr.*, 16, 450, 1947.
122. WEST: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 565, 1939.
123. GRIFFITH: *Canad. Med. Am. J.*, 50, 144, 1944.

124. KELLGREEN, MCGOWAN y WOOD: *Brit. Med. J.*, 14, 898, 1946.
125. BENNETT: *Med. Klin.*, 12, 522, 1947.
126. RANSCHOFF: *Deut. Med. Wschr.*, 13-14, 174, 1947.
127. DRIPPS y colaboradores: *Praxis*, 38, 652, 1947.
128. Editorial: *JAMA*, 137, 772, 1948.
129. THOMAS LEWIS: *Bloodvesels of the human skin.-Schav.*, 1927.
130. FELDBERG y SCHILF: *Histamin.-J. Springer*, 1930.
131. FOURNEAU y BOVET: *Arch. Inter. Pharm.*, 46, 178, 1933.
132. HALPERN: *J. Med. Lyon*, 409, 1942.
133. BOVET y WALTHERT: *Ann. Pharm. Franc.*, 2, suppl. n° 4, 1944.
134. BOVET, HORCLOIS y WALTHERT: *C. R. Soc. Biol. París*, 138, 99, 1944.
135. BOVET y colaboradores: *C. R. Soc. Biol. París*, 138, 165, 1944.
136. MAYER, HUTTNER y SCHOLZ: *Science*, 102, 93, 1945.
137. MAYER: *J. Allergy*, 17, 153, 1946.
138. YONKMAN y colaboradores: *Federation Proc.*, 4, 144, 1945.
139. HUTTRER y colaboradores: *J. Ann. Chem. Soc.*, 68, 1,999, 1946.
140. MATTHIESSON y colaboradores: *Federation Proc.*, 5, 192, 1946.
141. WINTER: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 90, 224, 1947.
142. *JAMA*, 139, 1,148, 1949.
143. CLAPP y colaboradores: *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1,549, 1947.
144. WESTON: *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 980, 1947.
145. Editorial: *J. Am. Pharm. Ass.*, 8, 502, 1949.
146. MEIER y BUCHER: *J. Suisse Med.*, 76, 294, 1946.
147. FREDENHAGEN: *J. Suiss. Med.*, 76, 453, 1946.
148. SCHLINDLER: *J. Suiss. Med.*, 76, 305, 1946.
149. BURTNER y CUSIC: *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1,582, 1943, y 65, 262, 1943.
150. SHERROD, SCHLOEMER y LOEW: *Federation Proc.*, 5, 202, 1946.
151. RIEVESCHL y GRUHZIT: *Federation Proc.*, 4, 150, 1945.
152. SHERROD, LOEW y SCHLOEMER: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 89, 247, 1946.
153. HALPERN, HAMBURGER y DEHY: *Bull. Soc. Med. Hosp. París*, 62, 607, 1946.
154. DREYER y HARWOOD: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 66, 515, 1947.
155. LEHMANN, HAGAN, BARBAROW y ROE: *Federation Proc.*, 6, 1, 1947.
156. LEHMANN: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 92, 249, 1948.
157. LOEW: *Pharmacol.*, 83, 120, 1945.
158. GRUHZIT y FISHEN: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 88, 227, 1947.
159. MEGÍAS y MORENO DE VEGA: *Rev. Clín. Esp.*, 27, 266, 1947.
160. KOHLER: *C. R. Soc. Biol. París*, 141, 48, 1947.
161. HALPERN y DUCROT: *C. R. Soc. Biol. París*, 140, 361, 1946.
162. LEE, DONWIDDIE y CHEN: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 83, 90, 1945.
163. LICHTFIELD y colaboradores: *Bull. John Hopkins Hop.*, 81, 55, 1947.
164. ELLIS: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 89, 214, 1947.
165. LEHMANN y YOUNG: *J. Pharm. Exp.*, 83, 90, 1945.
166. HORTON y MACY: *Med. Clin. N. A.*, 811, julio 1946.
167. WELLS y colaboradores: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 85, 122, 1945.
168. LEHMANN, LOWELL, RANDALL y HAGAN: *Arch. Int. Pharm. Ther.*, 78, 253, 1949.

169. RAMANAMANHARY: C. R. Soc. Biol. París, 138, 480, 1944.
170. DEEWS: Brit. J. Pharm., 1, 278, 1946.
171. WINTER: J. Pharm. Exp. Ther., 90, 224, 1947.
172. LEHMANN y colaboradores: Federation Proc., 6, 350, 1947.
173. BOVET y WALTHERT: Ann. Pharm. Franç. Supp. núm. 4, 1944.
174. HALEY: J. Amer. Pharm. Ass., 37, 383, 1948.
175. GAYET-HALION y QUIBY: C. R. Soc. Biol. París, 141, 67, 1947.
176. ROSE y colaboradores: J. Allergy, 18, 149, 1947.
177. MAYER y BROUSSEAU: Proc. Soc. Exp. Med. Biol., 63, 187, 1946.
178. LOEW, McMILLAN y KAISER: J. Pharm. Exp. Ther., 86, 229, 1946.
179. FRIESEN y colaboradores: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 23, 1946.
180. VALLERY-RADOT y colaboradores: C. R. Soc. Biol., 141, 229, 1947; y HALPERN y HOLTZER: C. R. Soc. Biol., 141, 239, 1949.
181. LOEW y KAISER: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58, 235, 1945.
182. SELLE: Federation Proc., 5, 93, 1946.
183. ARBESMAN y colaboradores: J. Allergy, 17, 203, 1946.
184. MARCUS: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 181, 1947.
185. MAYER: Ann. Alergy, 5, 113, 1947.
186. MAYER y colaboradores: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 64, 92, 1947.
187. FRIEDLANDER y colaboradores: J. Lab. Clin. Med., 32, 47, 1947.
188. REINHARDT y SCUDI: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 512, 1947.
189. HALPERN: Bull. Soc. Chem. Biol., 29, 309, 1947.
190. PAGE y GREEN: Federation Proc., 5, 78, 1946.
191. WELLS, MORRIS y DRAGSTEDT: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61, 104, 1946.
192. YONKMAN y colaboradores: J. Pharm. Exp. Ther., 89, 31, 1947.
193. DREISBACH: Federation Proc., 6, 323, 1947.
194. DREISBACH: J. Allergy, 18, 397, 1947.
195. BOQUET: Press. Med., 51, 93, 1943.
196. HALPERN: Arch. Intern. Pharm., 68, 339, 1942.
197. PARROT: Press. Med., 50, 771, 1942.
198. PARROT: C. R. Soc. Biol. Med. París, 137, 378, 1943.
199. BOVET, HORCLOIS y FOURNEL: C. R. Soc. Biol., 138, 165, 1944.
200. YONKMAN y colaboradores: Federation Proc., 5, 216, 1946.
201. YONKMAN y colaboradores: J. Pharm. Exp. Ther., 85, 229, 1946.
202. HALEY: J. Amer. Pharm. Ass., 37, 383, 1948.
203. LEHMANN y KNOEFEL: J. Pharm. Exp. Ther., 72, 274, 1942.
204. LEHMANN y KNOEFEL: J. Pharm. Exp. Ther., 80, 335, 1944.
205. WINTER y THOMAS: J. Pharm. Exp. Ther., 91, 1, 1947.
206. DREYER: Federation Proc., 6, 325, 1947.
207. KAISER y REYNOLS: Federation Proc., 6, 139, 1947.
208. MAYER: J. Allergy, 11, 153, 1946.
209. LEHMANN: J. Pharm. Exp. Ther., 83, 1945.
210. GRAHAM: J. Pharm. Exp. Ther., 91, 103, 1947.
211. GAY y GARLINER: Science, 109, 359, 1949.
212. GAY y GARLINER: Lancet, 1, 462, 1949.
213. LEVY y SEABURY: J. Allergy, 18, 244, 1947.

214. CURRY: *J. Clin. Invest.*, 25, 792, 1946.
215. CRIEP: *J. Allergy*, 304, septiembre 1948.
216. Editorial: *JAMA*, 136, 359, 1949.
217. WALDBOTT: *J. Allergy*, 17, 142, 1946.
218. FEINBERG: *JAMA*, 132, 703, 1946.
219. FEINBERG y cols.: *J. Allergy*, 19, 90, 1948.
220. GLASER: *Ann. Allergy*, 6, 178, 1948.
221. MARSH y DAVIS: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 89, 234, 1947.
222. YONKMAN y cols.: *Federation Proc.*, 4, 144, 1945.
223. FEINSTONE, WIDIAMS y RUBIN: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 63, 158, 1946.
224. CULLUMBINE: *Nature*, 159, 841, 1947.
225. LAST y LOEW: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 89, 81, 1947.
226. HALPERN: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 140, 830, 1946.
227. BUKANTZ y DAMMIN: *Science*, 107, 224, 1948.
228. MAYER y KNOLL: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 66, 392, 1947.
229. RENNICK y cols.: *Federation Proc.*, 4, 133, 1945.
230. STRAUSS (citado por Haley) (202).
231. ELLIS y NEWSOME: *Federation Proc.*, 5, 176, 1946.
232. ELLIS: *Federation Proc.*, 4, 117, 1945.
233. LOEW y cols.: *Federation Proc.*, 5, 190, 1946.
234. MAYER y cols.: *J. Lab. Clin. Med.*, 31, 749, 1946.
235. LOEW, KAISE y MOORE: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 86, 1, 1946.
236. FEINBERG y BERNSTEIN: *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1.370, 1947.
237. REUSE: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 40, 1.237, 1946.
238. SAMGSTER, GROSSMAN e IVY: *Gastroenterology*, 6, 436, 1946.
239. HALPERN y MAURIC: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 140, 440, 1946.
240. REUSE: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 28, 640, 1946.
241. REUSE: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 140, 1.195, 1946.
242. WINTER y cols.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 87, 121, 1946.
243. HOEKSTRA y STEGGERDA: *Federation Proc.*, 5, 48, 1946.
244. BOVET, HORCLOIS y WALTHERT: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 138, 99, 1944.
245. WELLS y MORRIS: *Federation Proc.*, 4, 140, 1945.
246. FRIEDLANDER, FEINBERG, S. M., y FEINBERG, A. R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 62, 65, 1946.
247. HAZEL (citado por Haley) (202).
248. SCHWARTZ y LEVIN: *N. Y. State J. Med.*, 46, 1.233, 1946.
249. FRIEDLANDER y FEINBERG: *J. Allergy*, 17, 129, 1946.
250. O'LEARY y FARBER: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 21, 295, 1946.
251. O'LEARY y FARBER: *JAMA*, 134, 1.010, 1947.
252. LYNCH: *Arch. Dermatol. Syph.*, 55, 101, 1947.
253. O'LEARY y FARBER: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 20, 429, 1945.
254. GASTINEAU y LEAVITT: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 21, 316, 1946.
255. LEAVITT y GASTINEAU: *Arch. Inter. Med.*, 80, 271, 1947.
256. BERNSTEIN y cols.: *Illinois Med. J.*, 92, 90, 1947.
257. FEINBERG y FRIEDLANDER: *Am. J. Med. Sc.*, 213, 58, 1947.
258. FRIEDLANDER, A. S., y FRIEDLANDER, S.: *J. Lab. Clin. Med.*, 31, 1.350, 1946.

259. EPSTEIN: *Wisconsin Med. J.*, 45, 489, 1946.
260. CHOBOT: *J. Allergy*, 17, 325, 1946.
261. KIERLAND y POTTER: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 23, 48, 1948.
262. Committee on Therapy: *Amer. Acad. Allergy.-J. Allergy*, 18, 352, 1947.
263. HUNTER y HILL: *Lancet*, 253, 383, 1947.
264. KESTEN y SHEARD: *J. Investigative Dermatol.*, 9, 65, 1947.
265. FRIEDLANDER, A. S., y FRIEDLANDER, S.: *Ann. Allergy*, 6, 23, 1948.
266. LEVIN: *J. Allergy*, 17, 145, 1946.
267. EYERMANN: *J. Allergy*, 17, 210, 1946.
268. WILLIAMS: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 20, 434, 1945.
269. BARNETT y cols.: *Eyes, Ear, Nose y Throat Monthly*, 26, 199, 1947.
270. LOGAN: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 20, 436, 1945.
271. THOCKER: *JAMA*, 131, 1.039, 1946.
272. WALBOTT: *J. Allergy*, 17, 142, 1946.
273. KOELSCH y cols.: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 20, 432, 1945.
274. ARBESMAN y cols.: *J. Allergy*, 17, 275, 1946.
275. CRIEP: *JAMA*, 136, 604, 1948.
276. CURTIS y OWENS: *Arch. Dermatol. Syph.*, 52, 239, 1945.
277. BAER y SULZBERGER: *J. Investigative Dermatol.*, 7, 148, 1946.
278. PEIRCE y MOTHERSILL: *J. Indiana State Med. Ass.*, 40, 739, 1947.
279. HUNTER: *Lancet*, 252, 672, 1947.
280. BARACH: *J. Allergy*, 17, 352, 1946.
281. ECHKENHOFF, J. E.: *JAMA*, 139, 780, 1949.
282. SIGWALD: *Press. Med.*, 30, 437, 1946.
283. FROMMELL, BISCHLER, DOBRICK y DIQUED: *C. R. Soc. de Thisiol. Suiss.*  
Koklhepp. Bal, 1940.
284. FROMMELL, BISCHLER, GOLD, FAVRE y VALLETCE: *J. Suiss. Med.*, 77, 1.298,  
1947.
285. FROMMELL: *Arch. Mal. de Coeur*, 42, 248, 1949.
286. ANREP, KENAWY, BARSOU: *Am. Heart. J.*, 37, 531, 1949.
287. SPAETH, GRUBER: *Ber. d. Chem. Ges.*, 74, 1.549, 1941.
288. FHAMY (citado por Anrep y cols.): *Gaz. Faculty. Med. Cairo*, 14, 1, 1947.
289. ANREP, BARSOU, KENAWY, MISRAHY: *J. Brit. Heart J.*, 8, 171, 1946.
290. MARLEN y SOUBIRAN: *Arch. Mal. de Coeur*, 42, 250, 1949.
291. QUEVAUVILLER, CHAPLIER, MORIN: *Acad. de Pharm.*, 5 enero 1949.
292. MERLEN y SOUBIRAN: *Arch. Mal. de Coeur*, 42, 249, 1949.
293. HINES: *Medicals Clinics of N. Amer.*, pág. 869, 1946.
294. ACHESON, MOE: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 84, 189, 1945.
295. LYONS, CAMPBELL, MOE, NELIG, NOOBLER, BERRY y RENNIECH: *Am. J. Med.*  
*Sc.*, 213, 315, 1945.
296. LYONS, HOOBLER, NELIGH, MOE y PEET: *JAMA*, 136, 608, 1948.
297. COLLER, CAMPBELL, BERRY, LYONS y MOE: *Ann. Surg.*, 125, 729, 1947.
298. ARNOLD y ROSENHEIM: *Lancet*, 20, 321, 1949.
299. ARNOLD, GOETZ y ROSENHEIM: *Lancet*, septiembre, 408, 1949.
300. LOEWE, ROSEMBLATT y HIRSCH: *JAMA*, 130, 386, 1946.
301. MINOT y MURPHY: *JAMA*, 87, 470, 1926.

302. GÄNSSLEN: *Klin. Wschr.*, 9, 2.099, 1930.
303. KARRER: *Helv. Chim. Acta*, 21, 314, 1938.
304. CASTLE: *Am. J. Med. Sc.*, 178, 748, 1929.
305. WILLS: *Biochem. J.*, 31, 2.136, 1937.
306. MONTEQUI y SANTOS RUIZ: *Ion*, 7, 69-231-297, 1947.
307. JUKES y BABCOCK: *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1.350, 1947.
308. STOKSTADT y MANNING: *J. Biol. Chem.*, 125, 687, 1938.
309. HOGAN y PARROT: *J. Biol. Chem.*, 132, 507, 1940.
310. STOKSTADT y MANNING: *J. Biol. Chem.*, 125, 687, 1938.
311. SNELL y PETERSON: *J. Bact.*, 39, 273, 1941.
312. HUTCHINGS: *J. Biol. Chem.*, 140, 681, 1941.
313. MITCHELL, SNELL y WILLIAMS: *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 267, 1944.
314. MITCHELL, SNELL y WILLIAMS: *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2.284, 1941.
315. LANGSTON y cols.: *J. Exp. Med.*, 68, 923, 1938.
316. DAY y cols.: *J. Biol. Chem.*, 157, 423, 1945.
317. WILSON y cols.: *J. Lab. Clin. Med.*, 31, 631, 1946.
318. PFIFFNER: *Science*, 97, 404, 1943.
319. PFIFFNER: *Science*, 102, 228, 1945.
320. STOKSTADT: *J. Biol. Chem.*, 149, 573, 1943.
321. HUTCHINGS y cols.: *Science*, 99, 371, 1944.
322. ANGIER y cols.: *Science*, 102, 227, 1945.
323. PFIFFNER: *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1.392, 1946.
324. WALLER y cols.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 48, 253, 1946.
325. HULTQUIST y cols.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 48, suppl. 5, 1947.
326. CHILDELIN: *Univ. Texas Publ.*, núm. 4-237, 15, 1942.
327. BURKHOLDER y MAC VEIGH: *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 28, 285, 1942.
328. GANT y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 52, 276, 1943.
329. AXELROD: *J. Biol. Chem.*, 548, 721, 1943.
330. WILLIAMS: *JAMA*, 119, 1, 1942.
331. WILLIAMS: *Science*, 95, 335, 1942.
332. MIMS y cols.: *J. Biol. Chem.*, 155, 401, 1944.
333. IVES y cols.: *J. Nut.*, 31, 347, 1946.
334. MIMS y LASKOWSKI: *J. Biol. Chem.*, 160, 493, 1945.
335. BIRD y cols.: *J. Biol. Chem.*, 163, 649, 1946.
336. BLOOM y cols.: *Science*, 100, 295, 1944.
337. STOKSTADT: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 167, 877, 1947.
338. MITCHELL y WILLIAMS: *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 271, 1944.
339. BIRD y cols.: *J. Biol. Chem.*, 159, 631, 1945.
340. LANDY y DICKEN: *J. Lab. Clin. Med.*, 27, 1.086, 1942.
341. LUCKEY y cols.: *J. Biol. Chem.*, 152, 157, 1944.
342. MITCHELL y SNELL: *Univ. Texas Publ.*, 4.137, 36, 1941.
343. TOFLEY y ELVEHJEM: *J. Biol. Chem.*, 157, 303, 1945.
344. SHERWOOD y SINGER: *J. Biol. Chem.*, 155, 361, 1944.
345. HUTCHINGS y cols.: *J. Biol. Chem.*, 168, 705, 1947.
346. BRATTON y MARSHALL: *J. Biol. Chem.*, 148, 163, 1943.
347. STOKES y LARSEN: *J. Bact.*, 50, 219, 1945.

348. HUTCHINGS y cols.: *J. Biol. Chem.*, 141, 521, 1941.
349. MUELLER y MILLER: *J. Biol. Chem.*, 140, 933, 1941.
350. MUELLER y MILLER: *Proc. Soc. Biol. Med.*, 49, 211, 1942.
351. JUKES y STOKSTADT: *Physiol. Rev.*, 28, 51, 1948.
352. MILLER: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 57, 151, 1944.
353. JUKES y cols.: *J. Nut.*, 33, 1, 1947.
354. LILLIE: *Poul. Sc.*, 26, 475, 1947.
355. MILLS: *Am. J. Physiol.*, 149, 376, 1947.
356. MILLS y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 49, 186, 1942.
357. O'DELL y HOGAN: *J. Biol. Chem.*, 149, 323, 1943.
358. SCOTT y cols.: *J. Biol. Chem.*, 164, 403, 1946.
359. CAMPBELL y cols.: *J. Biol. Chem.*, 154, 721, 1944.
360. CAMPBELL: *J. Biol. Chem.*, 152, 483, 1944.
361. OLESON y cols.: *J. Biol. Chem.*, 165, 371, 1946.
362. ROBERTSON: *Proc. Soc. Exp. Biol. Chem.*, 62, 97, 1946.
363. MOORE y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 64, 316, 1947.
364. LUCKEY y cols.: *Science*, 103, 582, 1946.
365. HUTCHINGS: *J. Biol. Chem.*, 163, 447, 1946.
366. FROST y DANN: *Science*, 104, 492, 1946.
367. JUKES y STOKSTADT: *J. Biol. Chem.*, 168, 563, 1947.
368. HERTZ: *Endocr.*, 37, 1, 1945.
369. HERTZ y SEBRELL: *Science*, 100, 293, 1944.
370. JUKES y STOKSTADT: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61, 157, 1946.
371. FROST y DANN: *J. Nut.*, 27, 355, 1944.
372. SCHAEFFER y cols.: *Arch. Biochem.*, 12, 349, 1947.
373. FRAENKEL y BLEWETT: *Nature*, 157, 697, 1947.
374. GOLDBERG y cols.: *J. Exp. Biol.*, 21, 90, 1945.
375. LATOW y WELCH: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 61, 301, 1944.
376. NIELSEN y BLACK: *J. Nut.*, 28, 203, 1944.
377. CARTWRIGHT y cols.: *J. Lab. Clin. Med.*, 31, 423, 1946.
378. CUNHA y cols.: *J. Nut.*, 34, 173, 1947.
379. CUNHA y cols.: *Science, J. Animal*, 5, 407, 1946.
380. MAC ROBERTS y HOGAN: *J. Nut.*, 28, 145, 1944.
381. CERECEDO y VINSON: *Arch. Biochem.*, 5, 157, 1944.
382. CERECEDO y MIRONE: *Arch. Biochem.*, 5, 469, 1944.
383. CERECEDO y MIRONE: *Arch. Biochem.*, 12, 154, 1947.
384. NELSON y EVANS: *Arch. Biochem.*, 13, 265, 1947.
385. NELSON y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61, 74, 1946.
386. COOPERMAN: *J. Nut.*, 30, 45, 1945.
387. DAY: *J. Biol. Chem.*, 161, 45, 1945.
388. DAY: *J. Exp. Med.*, 72, 463, 1940.
389. WAISMAN y ELVEHJEM: *J. Nut.*, 26, 631, 1943.
390. WILLS y STEWART: *Brit. Exp. Path.*, 16, 444, 1935.
391. BEGIN: *Pharm. Helv. Acta*, 22, 430, 1947.
392. Editorial: *JAMA*, 134, 1.241, 1947.
393. Editorial: *Ann. Int. Med.*, 25, 534, 1946.

394. Editorial: Post. Grad. Med., 1, 171, 1947.
395. Editorial: Nut. Rev., 4, 163, 1946.
396. Editorial: Lancet, 1, 795, 1947.
397. Editorial: New Engl. J. Med., 237, 713, 1947.
398. MOORE y cols.: J. Lab. Clin. Med., 30, 1.056, 1945.
399. Editorial: Iowa State Med. Soc., 36, 251, 1946.
400. DOAN: Am. J. Med. Sc., 212, 257, 1946.
401. SPIES y cols.: So. Med. J., 38, 707, 1945.
402. VILTER: So. Med. J., 38, 781, 1945.
403. SPIES: JAMA, 130, 474, 1946.
404. SULLIVAN y BROWN: JAMA, 153, 178, 1947.
405. DOAN: Ohio State.-J. Med., 42, 139, 1946.
406. FAHR y WALSH: Minn. Med., 29, 121, 1946.
407. MEYER: Bull. N. Y. Acad. Med., 22, 484, 1946.
408. STURGIS: JAMA, 132, 963, 1946.
409. FAVORITE: Pa. Med. J., 49, 855, 1946.
410. BENJAMÍN ALLAN: J. Ass. Med. Woomen in India, 34, 9, 1946.
411. DAVIDSON y GIRDWOOD: Lancet, 2, 373, 1946.
412. MORAN: The Pract., 157, 237, 1946.
413. SPIES y STONE: Lancet, 1, 171, 1947.
414. GENDEL: J. Lab. Clin. Med., 32, 147, 1947.
415. HADEN: Post. Grad. Med., 1, 131, 1947.
416. HEINLE y WELCH: JAMA, 133, 739, 1947.
417. DACIE y WHITE: Lancet, 2, 614, 1947.
418. ROMAINE: J. Am. Woomen's Med. Ass., 2, 112, 1947.
419. WILKINSON, ISRAELS y FLETCHER: Lancet, 2, 156, 1946.
420. HEINLE y cols.: J. Lab. Clin. Med., 32, 970, 1947.
421. JACOBSON: JAMA, 137, 10, 1948.
422. HALL y WATKINS: J. Lab. Clin. Med., 32, 6, 1947.
423. DAVIDSON y GIRDWOOD: Lancet, 6.497, mayo 1948.
424. SUÁREZ: New Eng. Med. Cen., 8, 255, 1946.
425. SPIES: Science, 104, 75, 1946.
426. DARBY: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 60, 259, 1945.
427. DARBY: JAMA, 130, 780, 1946.
428. DARBY: Science, 103, 108, 1946.
429. DARBY: J. Nut., 33, 343, 1947.
430. SUÁREZ: Ann. Int. Med., 26, 643, 1947.
431. JONES y cols.: J. Lab. Clin. Med., 32, 387, 1947.
432. LÓPEZ y cols.: JAMA, 132, 906, 1946.
433. SPIES: So. Med. J., 39, 30, 1946.
434. SPIES: JAMA, 134, 18, 1947.
435. RINEHART y GREENBERG: Am. J. Path., 24, 710, 1948.
436. ZUELZER: JAMA, 131, 7, 1946.
437. ZUELZER y OLGDEN: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61, 176, 1946.
438. TOPLEY y cols.: Clin. Proc. Childrens Hosp., 2, 87, 1946.
439. PETERSON: Am. J. Dis. Childhood, 73, 578, 1947.



440. HUTCHINSON y MAC ARTHUR: *Lancet*, mayo 1949.
441. WOLFF: *Med. J.*, 90, 282, 1946.
442. SPIES: *Surg. Gyn. Obst.*, julio 1949.
443. FERGUSON y CALDER: *Glasgow Med. J.*, 29, 341, 1948.
444. BETHELL y cols.: *Univ. Hosp. Bull.*, 12, 42, 1946.
445. HEINLE y WELCH: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 48, 343, 1946.
446. HEINLE y cols.: *Proc. Cent. Soc. Clin. Resp.*, 19, 27, 1946.
447. SPIES: *Yr. Bk. Pub. Inc. N. Y.*, 1947.
448. SHARP y VONDER: *Am. J. Clin. Path.*, 17, 761, 1947.
449. SPIES y cols.: *So. Med. J.*, 39, 634, 1946.
450. TOTTER y cols.: *J. Biol. Chem.*, 139, 475, 1941.
451. BUYZE y ENGEL: *Nature*, 163, 135, 1949.
452. DAVIS: *Science*, 2.689, 37, 1946.
453. STOKSTADT: *J. Biol. Chem.*, 139, 475, 1941.
454. STOCKES: *J. Bat.*, 48, 201, 1944.
455. FROMMEYER, SPIES y VILTER: *J. Lab. Clin. Med.*, 31, 643, 1946.
456. SPIES y FROMMEYER: *Lancet*, 6.407, 883, 1946.
457. GOVAN y GORDON: *Science*, 109, 332, 1949.
458. TOTTER y cols.: *Federation Proc.*, marzo 1949.
459. MILLER: *Federation Proc.*, marzo 1949.
460. SHORB: *J. Biol. Chem.*, 169, 455, 1947.
461. RICKES, BRINK, KONIUSKY, WOOD y FOLKERS: *Science*, 107, 396, 1948.
462. LESTER SMITH: *Nature*, 161, 638, 1948.
463. WIJMENGA, LENS y MIDDELBECK: *Chem. Weekbl.*, 1948.
464. SHORB: *Science*, 107, 397, 1948.
465. WEST: *Science*, 107, 398, 1948.
466. RICKES y cols.: *Science*, 108, 134, 1948.
467. LESTER SMITH: *Nature*, 162, 144, 1948.
468. SPIES: *Lancet*, 255, 519, 1948.
469. SPIES y cols.: *Post-Grad. Med.*, 4, 89, 1948.
470. SPIES y STONE: *J. Lab. Clin. Med.*, 33, 1.019, 1948.
471. HALL y CAMPBELL: *J. Lab. Clin. Med.*, 33, 1.646, 1948.
472. DAY y HALL: *Proc. Staff. Meet.*, *Mayo Clin.*, 24, 149, 1949.
473. UNGLEY: *Proc. of the Ann. Meet. London*, 1949.
474. BERK, CASTLE y cols.: *New Engl. J. Med.*, 239, 911, 1948.
475. BETHELL, MEYERS y NELIGH: *J. Lab. Clin. Med.*, 33, 1.477, 1948.
476. HEINLE y cols.: *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1.398, 1948.
477. NORRIS y NAJNARICH: *Science*, 109, 32, 1949.
478. NORRIS y NAJNARICH: *Science*, 109, 33, 1949.
479. LINNEWEH: *Med. Klin.*, 6, 186, 1948.
480. DEROT y cols.: *Press. Med.*, 72, 841, 1947.
481. BENHOLD y SCHUBERT: *Klin. Wschr.*, 1, 30, 1944.
482. SCHWIEGK: *Win. Klin. Wschr.*, 39-40, 579, 1943.
483. SCHWIEGK y LANG: *Der Chirurg.*, 2, enero 1943.
484. CHURCHILL: *Surg. Gyn. Obst.*, 80, 335, 1945.
485. STEINER: *Brit. Med. J.*, 110, enero 1944.

486. EDWARDS: Brit. Med. J., 73, enero 1944.
487. MASSONS: Lancet, 6.419, 341, 1946.
488. MOLKA y cols.: Lancet, 253, 382, 1947.
489. BOESEN, LARSEN y NIELSEN: Lancet, 325, 1948.
490. BARSOUM: Lancet, 332, febrero 1948.
491. HORSFAL: J. Immunol., 27, 553, 1934.
492. JACOBS y SOMMERS: J. Immunol., 36, 531, 1939.
493. COHN y cols.: J. Am. Chem. Soc., 68, 459, 1946.
494. JANEWAY: JAMA, 126, 674, 1944.
495. WATSON: Lancet, 6.230, 23, 1943.
496. COHN: Chem. Rev., 28, 395, 1941.
497. JANEWAY y cols.: J. Clin. Invest., 23, 465, 1944.
498. SCATCHARD y cols.: J. Clin. Invest., 23, 458, 1944.
499. STEAD y EBERT: Blood Substitute and Blood Transfusions. Illinois, 1942.
500. HEIL, GIBSON y JANEWAY: J. Clin. Invest., 23, 731, 1944.
501. COURNAND y cols.: J. Clin. Invest., 23, 491, 1944.
502. WARREN: J. Clin. Invest., 23, 506, 1943.
503. FINE y cols.: J. Clin. Invest., 23, 731, 1944.
504. MAHONEY y cols.: Sur. Gyn. Obst., 74, 319, 1942.
505. ALDRICH y cols.: JAMA, 111, 129, 1938.
506. LUETSCHER: J. Clin. Invest., 23, 365, 1944.
507. THORN y cols.: J. Clin. Invest., 24, 802, 1945.
508. DE SANCTIS y SULLIVAN: J. Pediatr., 30, 91, 1947.
509. DOCK: New Engl. J. Med., 227, 633, 1942.
510. LUETSCHER: J. Clin. Invest., 26, 1.189, 1947.
511. THORN y cols.: J. Clin. Invest., 25, 304, 1946.
512. ENDERS: J. Clin. Invest., 23, 320, 1944.
513. COHN y cols.: JAMA, 127, 144, 1945.
514. STOCKES, MARIS y GELLIS: J. Clin. Invest., 23, 531, 1944.
515. ORDMAN y cols.: J. Clin. Invest., 23, 541, 1944.
516. ANDERSON y KET: Press. Med., 31, 356, 1947.
517. GREENBERG y cols.: JAMA, 126, 944, 1944.
518. MALLORY: JAMA, 134, 655, 1947.
519. STOCKES y cols.: Am. J. Med., 1, 1, 1946.
520. STOCKES y NEEFE: JAMA, 127, 144, 1945.
521. GROSSMAN y cols.: JAMA, 129, 991, 1945.
522. STOCKES: Ann. Int. Med., 26, 341, 1947.
523. SCHAEFFER y THOMEY: J. Pediatr., 33, 749, 1946.
524. KRAMER: Ann. Rew. Physiol., 343, N. York, 1947.
525. ADAMS y SMITH: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 63, 446, 1946.
526. STOCKES: Ann. Int. Med., 26, 347, 1947.
527. ROGERS: JAMA, 137, julio 1948.
528. HAWN y cols.: J. Clin. Invest., 23, 580, 1944.
529. DEES: J. Urol., 56, 271, 1946.
530. FERRY y MORRISON: J. Clin. Invest., 23, 566, 1944.
531. SCHENK: California West Med., 63, 80, 1945.

532. BAILEY: Arch. Path., 42, 535, 1946.
533. MORRISON y SINGER: J. Clin. Invest., 26, 929, 1947.
534. SINGER: J. Neurosurg., 2, 102, 1945.
535. SWENSON y GROSS: Surgery, 22, 137, 1947.
536. BAILEY e INGRAHAM: J. Clin. Invest., 23, 541, 1944.
537. INGRAHAM y BAILEY: J. Neurosurg., 1, 23, 1944.
538. QUIMBLBY: New England J. Med., 235, 609, 1946.
539. FALLON y CROSKY: Surg. Gyn. Obst., 84, 361, 1947.
540. BEILEY y cols.: Surgery, 18, 347, 1945.
541. CORRELL y WISE: Proc. Soc. Exp. Med., 58, 233, 1945.
542. JENKINS y cols.: Surgery, 20, 124, 1946.
543. ROSER: So. Med. J., 39, 921, 1946.
544. BAUER: Nordisk Med., 34, 1121, 1947.
545. KENYON: Am. Chem. Soc., 64, 127, 1942.
546. FRANTZ: Ann. Surg., 118, 116, 1943.
547. DOREE: Methods of Cellulose Chemistry, 247, Londres, 1947.
548. BUCHMAN y cols.: J. Bone Joint Surg., 29, 650, 1947.
549. WILLCOCK y HOPKINS: J. Physiol., 35, 88, 1906.
550. OSBORNE y MENDEL: J. Biol. Chem., 12, 473, 1912.
551. ACKROYD y HOPKINS: Biochem. J., 10, 551, 1916.
552. MAC COY, MEYER y ROSE: J. Biol. Chem., 112, 233, 1935.
553. PFEIFFER: Clin. Med., 6, 158, 1948.
554. COX y cols.: J. Nutr., 33, 437, 1947.
555. VAN SLYKE: Science, 95, 259, 1942.
556. BLOCK: J. Biol. Med., 15, 723, 1943.
557. SHERMAN: Chem. Food. Nutr., 6.<sup>a</sup> edic. N. York, 1941.
558. ELMAN: Minnesota Medicine, 30, 493, 1947.
559. MAGEE: Brit. Med. J., 4, 589, 1948.
560. MILLER, ROSS y WHIPPLE: Am. J. Med. Sc., 200, 739, 1940.
561. MILLER y WHIPPLE: J. Exp. Med., 76, 421, 1942.
562. GYÖRGYI y GOLDBLATT: J. Exp. Med., 75, 355, 1942.
563. GYÖRGYI: Am. J. Clin. Path., 14, 67, 1944.
564. BEATTIE y MARSHALL: Nature, 153, 525, 1944.
565. ALBANESE: Bull. Johns. Hopkins Hosp., 75, 175, 1944.
566. TREADWELL y cols.: J. Biol. Chem., 156, 237, 1944.
567. HIMSWORTH y GLYNN: Clin. Sc., 5, 131, 1944.
568. BEATTIE y cols.: Brit. Med. J., 1, 209, 1944.
569. EDDY: JAMA, 128, 994, 1945.
570. EDDY: Am. J. Med. Sc., 210, 374, 1945.
571. BEAMS: JAMA, 130, 190, 1946.
572. MORRISON: Ann. Int. Med., 24, 465, 1946.
573. RINEHART: Am. Obst. Gyn., 50, 48, 1945.
574. BEATTIE y MARSHALL: Brit. Med. J., 2, 651, 1944.
575. WILSON y cols.: Brit. Med. J., 1, 399, 1945.
576. DELLA SANTA: Schw. Med. Wschr., 79, 195, 1949.
577. SEIBTER y BEGANY: Am. J. Med. Sc., 216, 234, 1948.

578. VAN ITALIE: Pulse of Farmacy, pág. 3, septiembre-octubre 1949.
579. FLODOARD DE REIMS. M. Bouquet, "Recueil des historiens des Gaules et de la France" (París, 1738-1894), 8, 199 (1752).
580. PERTZ: "Monumenta germaniæ historiæ" (Hannoveræ, Berolini, 1825). Scriptorum, 3, 393.
581. DURRER: "Der mittelalterliche Bilderschmuck der Kapelle zu Waltalingen bei Stammheim", Mitt. d. Antiquar. Ges. Zürich, 24, 233 (1898).
582. AIMAR FALCO: "Historia Antoniana". Acta Santorum IC, 160.
583. BARGER: "Ergot and Ergotism", págs. 81-83.
584. ADAM LONICER: Kreuterbuch. Francfort, S/M., 1582, cap. CCCLXX, 285 a.
585. STOLL y HOFMANN: Helv. Chim. Acta, 26, 1.570, 1943.
586. STOLLS y CRAIG: J. Biol. Chem., 111, 455, 1935.
587. JACOBS y CRAIG: J. Biol. Chem., 104, 574, 1934.
588. UHLE y JACOBS: J. Org. Chem., 10, 76, 1945.
589. STOLL y HOFMANN: Z. Physiol. Chem., 251, 155, 1938.
590. STOLL y HOFMANN: Helv. Chim. Acta, 26, 944, 1943.
591. STOLL, PEYER y HOFMANN: Helv. Chim. Acta, 26, 929, 1943.
592. STOLL, HOFMANN y BECKER: Helv. Chim. Acta, 26, 1.602, 1943.
593. Trabajo anunciado en 1948, de cuya publicación no hemos tenido noticias.
594. STOLL: Experientia, 1, 8, 1945.
595. ROTHLIN: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 2, C. 48, 1944; BRÜGGER: Ibid 3, 117, 1945.
596. ROTHLIN y BRÜGGER: Ibid, 3, 519, 1945.
597. SCHNEIDER: Rev. Therap., VI, núm. 4, 1949.
598. SPÜHLER: J. Suisse Méd. 76, 1.259, 1946; Ibid., 77, 28, 1947.
599. IMFELD: J. Suisse Méd., 76, 1.263, 1946.
600. HORTON, RYAN y REYNOLDS: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 23, 105, 1948.
601. BLUMENTHAL: Méd. Ann. Distr. Columbia, 16, 10, 1947.
602. WERNLY: J. Suisse Méd., 78, 694, 1948.
603. SAUTER: J. Suisse Méd., 78, 475, 1948.
604. PRITZKER: J. Suisse Méd., 77, 985, 1947.
605. BAER: Schweiz. Archiv. Neurol. Psych., 60, 1947.
606. DREYFUS: Rev. Méd. Suisse rom., 67, 112, 1947.
607. BIRKHÄUSER: J. Suisse Méd., 77, 102, 1947.
608. PEREYRA: Giorn. Ital. Oftalm., 2, 1, 1948.
609. KAPPERT y colaboradores: Helv. Méd. Acta, suppl. 22, Benno Schwabe; Basilea, 1949.
610. MCGAVACK y VOGEL: Endocrinolog., 37, 486, 1947.
611. PERRAULTT: Lancet, 1, 731, 1946.
612. Archiv. Pharm. Og. Chemi, 52, 340, 365, 1945.
613. ALBERT y colaboradores: J. Biol. Chem., diciembre 1946.
614. GOLDNER: J. Clin. Endocrinol., oct 1947.
615. ASTWOOD: J. Clin. Endocrinol., 5, 345, 1945.
616. NOGALES, NADAL, TARRIDA y COSTELLO: Med. Clin., 6, 420, 1946.
617. PARKES: J. Endocrinol., 5, 49, 1947.
618. JAMA, 133, 619, 1947.

619. SHAPIRO: *J. Clin. Endocrinol.*, noviembre 1946.
620. MARAÑÓN: *Prog. Terap. Clin.*, vol. I, fasc. 3.º, 1948.
621. CAÑADELL: *Med. Clin.*, abril 1948.
622. VAN WINKLE: *JAMA*, 8, 544, 1947.
623. ASTWOOD y VANDERLAAN: *Ann Int. Med.*, 25, 813, 1946.
624. WILSON: *Lancet*, 401, 640, 1946.
625. SPÜHLER: *Schw. Med. Wschr.*, 77, 275, 1945.
626. *Il Farm.*, 3, 236, 1948.
627. LAWSON y REMINGTON: *Lancet*, 1, 686, 1947.
628. TURNER: *Science*, 12 septiembre de 1947.
629. CHAPMAN y EVANS: *JAMA*, 1946.
630. KEATING: *Post-Grad. Med.*, 3, 410, 1948.
631. HERTZ y ROBERTS: *West. J. Surg. Obs. Gyn. Postland*, oct.-dic. 1946.
632. MARINELLI, FOOTE y HOCKER: *Am. J. Roentg.*, 58, 17, 32, julio 1947.
633. VELÁZQUEZ: *Farm. Act.*, 20, 140, 1946.
634. BERTELS: *JAMA*, 129, 14, 1932.
635. MASON, MEYRS y KENDALL: *J. Biol. Chem.*, 114, 613, 1936.
636. MASON, MEYRS y KENDALL: *Ibid*, 116, 267, 1936.
637. MASON: *Ibid*, 124, 459, 1938.
638. REICHSTEIN: "Vitamines and Hormones", vol. I, p. 346; N. York, 1943.
639. HENCH, KENDALL, SLOCUM y POLLEY: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 24, 181, 1949.
640. KATZ: *Helv. Chim. Acta*, 31, 993, 1948.
641. BUZAS y REICHSTEIN: *Ibid.*, 31, 84, 1948.
642. WEIS: *Pharm. Zentralbl.*, 13, 903, 1942.
643. CABO TORRES: *Tes. Doc. Fac. Farm.*, Madrid, 1949.
644. WILSON, WEATHERBY y BOCK: *Ind. Eng. Chem. (Anal. ed.)*, 14, 425, 1942.
645. GLAZKO, ADAIR, PAPAGEORGE y LEWIS: *Science*, 101, 48, 1947.
646. RUSZYACK y SZENT GYÖRGYI: *Nature*, 130, 27, 1936.
647. SCARBOROUGH: *Biochem. J.*, 33, 1400, 1939.
648. SCARBOROUGH: *Lancet*, 239, 644, 1940.
649. SCARBOROUGH: *Edimburg Med. J.*, 50, 85, 119, 1943.
650. SCARBOROUGH: *Biochem. J.*, 39, 2713, 1945.
651. COUCH, KREWSON, NAGHSKI y COPLEY: *U. S. Dept. Agr. Eastern Regional Research Lab. A. I. C.*, 52, julio 1944.
652. GRIFFITH, COUCH y LINDAUER: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 55, 228, 9, 1944.
653. COUCH, NAGHSKI y KREWSON: *Science*, 103, 197, 1946.
654. COUCH y GRIFFITH: *Abstr. Am. Chem. Soc.*, 109 fn. Meeting, pp. 60-16 K y abril 1946
655. COUCH, KREWSON, NAGHSKI y COPLEY: *U. S. Dept. Agr. Eastern Regional Research Lab. AIC-115*, abril 1946.
656. SHANNO: *Am. J. Med. Science*, 211, 539, 1946.
657. SHANNO: *Am. J. Med. Science*, 211, 339, 1946.
658. KUSHLAN: *Gastroent.*, 7, 199, 1946.
659. THOMAS: *Med. Chim. N. Am.*, 31, 134, 1947.

660. ZPASS: *Virg. Med. Monthley*, 74, 56, 1947.
661. NAGHSKI, COPLEY y COUCH: *Science*, 125, 31, 1947.
662. NEUBERG y KOBEL: *Z. Untersuch. Lebensmi*, 72, 113, 1936.
663. RABATÉ y DUSSY: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 20, 459, 1938.
664. ESKEW y colaboradores: U. S. Dept. Agr. Eastern Regional Research Lab., AIC-114, 1946.
665. PORTER, BRICE y COUCH: "Spectrophotometric Determination of Rutin in Varius Preparatios". Eastern Regional Research Lab., 19 abril 1947.
666. TAMARIT: *Farm. N.*, 111, 1, 1946.
667. LAVOLLAY: *C. R.*, 212, 251, 1941.
668. WILSON, MORTAROTTI y DEEDS: *J. Pharm. exp. Ther.*, 90, 120, 1947.
669. GOETSCH: *Zschr. J. Vitamin. Hormon u Ferment*, 87, 1947.
670. DURÁN-REYNALS: *J. Exp. Med.*, 50, 327, 1949.
671. HOFFMANN y DURÁN-REYNALS: *Science*, 72, 508, 1930.
672. MEYER y PALMER: *J. Biol. Chem.*, 107, 629, 1934.
673. SANNELLA: *J. Biol. Med.*, 12, 433, 1939-40.
674. DURÁN-REYNALS: *Bact. Rev.*, 6, 197, 1942.
675. MEYER: *Am. J. Med.*, 1, 676, 1946.
676. HECHTER, DOPKEEN y YUDELL: *J. Pediat.*, 30, 645, 1947.
677. SEIFTER: *J. Ann. New York Acad. Sc.*, 1949. (Según últimas noticias recibidas, se encontraba en prensa.)
678. HENDERSON: *U. S. Nav. M. Bull.*, 48, 865, 1948.
679. SCHWARTZMAN: *J. Pediat.*, 34, 559, 1949.
680. KIRBY, ECKENHOFF y LOOBY: *Surg.*, 25, 101, 1949.
681. MOORE: Private comunicat (marzo 1949).
682. TAUSIG: Columbia-Presbyterian Med. Center. N. York; Private comunicat, 1949.
683. SOM: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70, 96, 1949.
684. SIMÓN y NARINS: *Am. J. Roent.*, 61, 91, 1949.
685. SCHWARTZMAN: *J. Pediat.*, 34, 559, 1949.
686. PETERS y cols.: *Nature*, 156, 616, 1945.
687. SJÖBERG: *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 75, 23, 1942.
688. WATERS y STOCK: *Science*, 102, 601, 1945.
689. PEPPEL y SIGNAICO: *Brev. U. S. 2.402.665 C. A. 5.762*, 1946.
690. HOLLEY: *Ann. Int. Med.*, 27, 231, 1947.
691. LONGCOPE y LUETSCHER: *J. Clin. Invest.*, 25, 557, 1946.
692. COHE y cols.: *JAMA*, 133, 749, 1947.
693. REGAN y cols.: *JAMA*, 133, 752, 1947.
694. LOCKIE y cols.: *JAMA*, 133, 754, 1947.
695. PETERS y cols.: *British Med. J.*, 521, 1947.
- EAGLE: *J. Pharm.*, 89, 196, 1947.
696. TEPPERMAN: *J. Pharm.*, 89, 343, 1947.
- THOMPSON y WHITTAKER: *Bioch. J.*, 41, 342, 1947.
697. DENIELLI y cols.: *Nature*, 157, 217, 1946.
698. DENIELLI y cols.: *Bioch. J.*, 41, 325, 1947.
699. GONZÁLEZ JÁUREGUI: *An. Real Acad. Farm.*, 14, 524, 1948.

700. BERNHEIM: *Science*, 92, 204, 1940.
701. BERNHEIM: *J. Bact. (Am.)*, 41, 387, 1941.
702. JOUMANS, RALEIGH y YOUMANS: *J. Bact. (Am.)*, 54, 409, 1947.
703. DUCA, WILLIAMS y SCUDI: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, N. York, 67, 159, 1948.
704. GOODACRE, MITCHELL y SEYMOUR: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 21, 292, 1948.
705. ROMEO: *Ric. Scient.*, 18, 1.057, 1948.
706. HERNÁNDEZ y PULIDO: *Farm. N.*, 140, 449, 1948.
707. WENIS y GARDNER: *J. A. Pharm. Ass.*, 9, 1949.
708. ROSDAHL: *Svensk Kemisk Tidskrift*, 60, 64, 1948.
709. O'CONNOR: *Lancet*, 254, 191, 1948.
710. WHITTET: *Lancet*, 254, 268, 1948.
711. KLYNE y NEWHOUSE: *Lancet*, 255, 611, 1948.
712. VENKATARAMAN, VENKATARAMAN y LEWIS: *J. Biol. Chem.*, 73, 641, 1948.
713. TENNET y LELAND: *Federation. Proc.*, 7, 195, 1948.
714. ROSDAHL: *Svensk Farmaceutisk Tidskrift*, 1949 (en prensa).
715. ERDEI: *Lancet*, 254, 791, 1948.
716. STEINLIN y WILHELMI: *Schw. Med. Wschr.*, 78, 1.219, 1948.
717. VALLENTIN: *Proc. Tub. Congress Copenhagen*, junio 1948; *Nordisk Medicin*, 1949. (En prensa.)
718. VALLENTIN, TÖRNELL, BESKOW, CARSTENSEN, HELLEBERG y LEHMANN: *Le Poumon*, 1949. (En prensa.)
719. CARSTENSEN y SJÖLIN: *Svenska Läkartidningen*, 45, 729, 1948.
720. DEMPSEY y LOGG: *Lancet*, 253, 871, 1947.
721. LJUNGGREN y OBRANDT: *Nordisk Med.*, 1949. (En prensa.)
722. STAVENOW: *Proc. Tub. Congress Copenhagen*, junio 1948; *Nordisk Medicin*, 1949. (En prensa.)
723. CARSTENSEN y SÖDERHJELM: *Nordisk Med.*, 40, 2.039, 1948.
724. LEMMING: *Lancet*, 256, 200, 1949.
725. DOMAGK, BEHNISCH, MIETSCH y SCHMIDT: *Naturwiss.*, 33, 315, 1946.
726. DOMAGK: *Beitr. Klin. Tbk.*, 101, 4, 365, 1948.
727. BEHNISCH, MIETZSCH y SCHMIDT: *Angew. Chem.*, 60, 113, 1948.
728. KALKOFF y MONCORPS: *Med. Klin.*, 42, 812, 1947.
729. HEILMEIER: *Dtsch. Med. Wschr.*, 74, 161, 1949.
730. DELFS: *Schlesw. Holst. Aerztbl.*, 3, 62, 1949.
731. STURM: *Dtsch. Med. Wschr.*, 23, 726, 1949.
732. MALCON WATSON: *The geographical aspects of Malaria. Smithsonian Report*, 1942.
733. ROEHL: *Arch. f. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 30, compl. 3, 11, 1926.
734. Council on Pharmacy and Chemistry: *JAMA*, 130, 787, 1946.
735. Editorial: *El Farm.*, abril 1946.
736. LOCH y cols.: *JAMA*, 130, 1.069, 1946.
737. LONG: *JAMA*, 130, 983, 1946.
738. MONK: *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 663, 41, 1948.
739. Reports Int. Cong. Trop. Med. Malaria. Mayo 1948. Washington D. C.

740. Referencia del Congreso: Rev. San. Hig. Públ., 843, 1948.
741. BURCKHALTER, TENDICK, JONES, HOLCOMB, y RAWLINS: J. Am. Chem. Soc., 68, 1.894, 1946.
742. Malarial Report 365, Board for Coordination of Malarial Studies, O. S. R. D., Washington D. C.
743. Malarial Report 348, Board for Coordination of Malarial Studies, O. S. R. D., Washington D. C.
744. Malarial Report 429, Board for Coordination of Malarial Studies, O. S. R. D., Washington D. C.
745. Citado por 741.
746. SIMEONS y CHATRE: Indian M. Gaz., 82, 255, 1947.
747. HALAWANI y cols.: J. Royal Egyptian Med. Ass., 30, 99, 1947; Ann. Trop. Med. Paras., 30, 42, 1948.
748. MEIN y ROSADO: Report given before the Sixth Brazilian Congress of Hygiene, octubre 1947.
749. SOUZA y BEZERRA: Report given before the Sixth Brazilian Congress of Hygiene, octubre 1947.
750. Citado por 741.
751. EJÉRCITO ANTONIO y DUQUE MERCED: Philippine Med. Ass. J., XXIV, 11, 833, 1948.
752. CURD, DAVEY y ROSE: I comunicación sobre métodos biológicos. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 139, 1945.
753. RIVERO: Medicina. Méjico, mayo 1947.
754. CURD, DAVEY y ROSE: II comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 157, 1945.
755. ADAMS y SANDERSON: III comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 165, 1945.
756. ADAMS y SANDERSON: IV comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 169, 1945.
757. ADAMS y SANDERSON: V comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 173, 1945.
758. ADAMS y SANDERSON: VI comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 150, 1945.
759. SPINKS: VII comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 182, 1945.
760. SPINKS y TOTTEY: VIII comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 190, 1945.
761. SPINKS y TOTTEY: IX comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 197, 1945.
762. CURD, DAVEY y ROSE: X comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 208, 1945.
763. JAMA, 137, 1.532, 1948.
764. ADAMS, TOWNSHEND y KING: XI comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 217, 1945.
765. SPINKS y TOTTEY: XII comunicación. Ann. Trop. Med. Parasitol., 39, 220, 1945.



766. ADAMS, MAEGRAITH, KING, TOWNSHEND, DAVEY y HAVARD: XIII comunicación. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 39, 225, 1945.
767. ADAMS, MAEGRAITH, KING, TOWNSHED, DAVEZ y HAVARD: XIV comunicación. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 39, 232, 1945.
768. MAEGRAITH, ADAMS, KING y cols.: *Brit. Med. J.*, 903, junio 1946.
769. MAEGRAIT, ADAMS, KING y cols.: *Transs. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 105, 40, 1946.
770. MONK: *Transs. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 657, 41, 1948.
771. CIUCA, SOFLETE, CONTATINESCU y TERITEANU: *O. M. S. Ic. Mal.* 16 Ab., 1948.
772. CIUCA, BALLIF, CHELARESCU y cols.: *O. M. S. Ic. Mal.* 15 Ab. 1948.
773. CIUCA, BALLIF, CHELARESCU y cols.: *O. M. S. Ic. Mal.* 17 Ab. 1948.
774. FEIRLEY y colaboradores: *Transs. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 105, 40, 1946.
775. FAIRLEY y colaboradores: *Transs. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 621, 40, 1946.
776. FAIRLEY: *The Practitioner*, 268, 952, 159, 1947.
777. FAIRLEY: *Transs. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 40, 621, 1947.
778. WINCKEL: *Rev. Palud. Med. Trop.*, 257, 1948.
779. CLAVERO y cols.: *Rev. San. Hig. Pub.*, 4, 293, 1948.
780. CHAUDHURI, CHAKRAVARTI y cols.: *Brit. Med. J.*, 15 enero 1949.
781. COVELL y cols.: *Brit. Med. J.*, 15, 1, 1949.
782. INNES: *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 41, 46, 1947.
783. MADINAVEITIA: *Biochem. J.*, 40, 373, 1946.
784. KIKUTH: *Dtsch. Med. Wschr.*, 530, 1942.
785. DECOURT y SCHNEIDER: *Bull. Soc. Path. Exot.*, 40, 14, 1947.
786. DECOURT y SCHNEIDER: *Bull. Soc. Path. Exot.*, 40, 179, 1947.  
ENGLISH, CLARK y cols.: *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 453, 1946.
787. SWARTZ, FURST y FLIPPIN: *Am. J. Hyg.*, Sect. C. 34, 160, 1941.
788. ENGLISH, CLARK, MASSON, KRAPCHO y ROBLIN: *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1.038, 1946.
789. ENGLISH, CLARK y cols.: *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 453, 1946.
790. TOPCHIER: *J. Applied. Chem. U. R. S.*, 19, 1944, 1946, 710-728.
791. CABO TORRES: *ION*, 78, 1948.
792. DRAKE, CREECH, DRAPER, GARMAN, HAYWOOD, PECK, WALTON, VAN HOOK: *J. Am. Chem. Soc.*, 1.214, julio 1946.
793. RIEGED, LAPPIN, ALBISETTI, ADELSON, DODSON, GINGER y BAKER: *J. Am. Chem. Soc.*, 1.229, julio 1946.
794. MISLOW y KOCPLLI: *B. A.*, 67, 955, 1947.
795. SAUER, RONDESTVEDT, ARNOLD, DRAKE y VAN HOOK: *B. A.*, 67, 955, 1947;  
TINKER: *J. Am. Chem. Soc.*, 1.546, agosto 1946.
796. CAMPBELL y KERWIN: *J. Am. Chem. Soc.*, 1.837, septiembre 1946.
797. CAMPBELL, HELLING y KERWIN: *J. Am. Chem. Soc.*, 1.840, septiembre 1946.
798. CAMPBELL, KERWIN, LAFORGE y CAMPBELL: *J. Am. Chem. Soc.*, 1.844, septiembre 1946.
799. CURD, DAVIS y ROSE: *J. Chem. Soc. G. B.*, 351, mayo 1946.

800. HULL, LOVELL, OPENSHAW, PAYMAN y TOOD: *J. Chem. Soc. G. B.*, 357, mayo 1946.
801. CURD y ROSE: *J. Chem. Soc. G. B.*, 362, mayo 1946.
802. CURD, RAISON y ROSE: *J. Chem. Soc. G. B.*, 366, mayo 1946.
803. CURD, DAVIS, OWEN, ROSE y TUEY: *J. Chem. Soc. G. B.*, 370, mayo 1946.
804. MOSHER y WHITMORE: *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 662, 1945.
805. SIMPSON y SCHOFIELD: *Nature*, 157, 439, 1946.
806. MEAD, RAPPORT, SENEAR, MAYNARD y KOEFFLI: *J. Biol. Chem.*, 163, 465, 1946.
807. YAMAGIWA e ICHIKAWA: *Mitt. Med. Fak., Tokio*, 15, 295, 1915.
808. DODDS: *Lancet*, 6.535, noviembre 1948.
809. KÖGL: *Klin. Wschr.*, 18, 801, 1939.
810. HADDOW: *Bol. Med. Brit.*, 4, 799, 1947.
811. HEILMEYER: *Schw. Med. Wschr.*, 24, 539, 1949.
812. RHOADS: *JAMA*, 136, 305, 1948.
813. Citados por 812.
814. LAWRENCE: *Radiology*, 35, 51, 1940.
815. HALL y WATKINS: *Med. Clin. N. Am.*, 810, 1947.
816. Editorial, *Lancet*, 6.645, 138, 1947.
817. Editorial, *Lancet*, 372, marzo 1948.
818. BAÑUELOS: *Medicamenta*, 74, 129, 1945.
819. FARRERAS: *Rev. Clin. Esp.*, 34, 412, 1949.
820. TONDURY: *Roux Arch.*, 1.421, 1943.
821. KAHLE y MALTRY: *New Orleans Med. Surg. J.*, 93, 121, 1940.
822. HERROLD: *J. Urol.*, 46, 1.016, 1941.
823. HUGGINS y CLARK: *J. Exp. Med.*, 72, 747, 1940.
824. WILDBOLZ: *Dtsch. Med. Wschr.*, 11, 35, 1948.
825. HEILMEYER: *Acta Hematol.*, 2, 25, 1949.
826. MUNGER: *J. Urol.*, 47, 1.007, 1941.
827. FARMAN, WITTIER y CALIF: *JAMA*, 134, 348, 1947.
828. KAHLE y colaboradores: *J. Urol.*, 48, 83, 1942.
829. SCHENKEN, BURNS y KAHLE: *J. Urol.*, 48, 99, 1942.
830. SCHENKEN y BURNS: *Am. J. Path.*, 18, 743, 1942.
831. HECKEL y KRETSCHMER: *JAMA*, 119, 1.087, 1942.
832. FERGUSSON y PAGEL: *Brit. J. Surg.*, 33, 122, 1945.
833. HUGGINS y colaboradores: *J. Urol.*, 46, 997, 1941.
834. HUGGINS y colaboradores: *Arch. Surg.*, 43, 209, 1941.
835. KAHLE, OGDEN y GETZOFF: *Urol. Cutan. Rev.*, 46, 619, 1942.
836. HADDOW y cols.: *Brit. Med. J.*, 2, 393, 1944.
837. TUDOR y EDWARDS: *Brit. Med. J.*, 2, 659, 1943.
838. BINNIE: *Brit. J. Rad.*, 17, 42, 1944.
839. FELS: *J. Clin. Endocrinol.*, 4, 121, 1944.
840. HOHL y SCHINZ: *Schw. Med. Wschr.*, 19, 421, 1949.
841. LEVISOHN, LEUCHTENBERG y LASZLO: *Science*, 104, 436, 1946.
842. LEVISOHN, LEUCHTENBERG y LASZLO: *Apr. Tum. Chem.*, 139, 147, 1947.

843. LEHV y cols.: *Transs. N. Y. Acad. Sc.*, 10, 75, 1945.
844. DAMESHEK: *Blood*, 3, 160, 1949.
845. Conferencia de Robison en Royal Society, 30-II-48, Londres.
846. FARBER: *Blood*, 4, 160, 1949.
847. DAMESHEK: *Blood*, 4, 168, 1949.
848. FARBER y cols.: *New England Med. J.*, 238, 787, 1948.
849. WARBURG: *Z. Physiol. Chem.*, 66, 305, 1920.
850. OEHLEKERS: *Biol. Zb.*, 65, 176, 1946.
851. LEFEVRE: *C. r. Soc. Biol.*, 208, 301, 1939.
852. HADDOW y SEXTON: *Nature*, 157, 500, 1946.
853. PATERSON y colaboradores: *Lancet*, 1, 677, 1946.
854. MOESCHLIN: *Acta Hematol.*, 1, 225, 1948.
855. PONS, FARRERAS y LLEVARIA: *Prog. Ter. Clin.*, 1, 8, 1948.
856. KEILIN y HARTREE: *Proc. Roy. Soc.*, 127, 167, 1939.
857. QUASTEL: *Trans. Faraday Soc.*, 39, 348, 1943.
858. LETTERER: *Congr. alemán de Med. Int.*, Karlsruhe, 1948.
859. GILMAN y PHILIPS: *Science*, 103, 409, 1946.
860. PETERS: *Nature*, 159, 149, 1947.
861. BUU HOI, RATSIMAMANGA y PACAULT: *Bull. Soc. Chem. Biol.*, 27, 4, 1945.
862. Trabajos del grupo HANBY, RYDON, HARTLEY y POWELL. No publicados.
863. GJESSING y CAHNUTIN: *Cancer Res.*, 6, 593, 1946.
864. GJESSING y CAHNUTIN: *Cancer Res.*, 6, 599, 1946.
865. MARSHAK: *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 63, 118, 1946.
866. BODENSTEIN: *Cancer Res.*, 7, 49, 1947.
867. AUERBACH y ROBSON: *Nature*, 157, 302, 1946.
868. HOROWITZ y cols.: *Science*, 104, 233, 1946.
869. BOYLAND: *Brit. J. Pharm. Chem.*, 1, 247, 1946.
870. THOMPSON: *J. Physiol.*, 105, 370, 1947.
871. GOODMAN, WINTROBE, DAMESHEK y cols.: *JAMA*, 132, 126, 1946.
872. JACOBSON, SPURR y colaboradores: *JAMA*, 132, 263, 1946.
873. SPURR, JACOBSON y cols.: *Cancer Res.*, 7, 51, 1947.
874. RHOADS: *JAMA*, 131, 656, 1946.
875. JARNOFSKY y cols.: *Cancer Res.*, 7, 50, 1947.
876. WINTROBE y HUGULEY: *Cancer Res.*, 1, 357, 1949.
877. STORTI: *Le Sang.*, 9, 549, 1948.
878. BOTET: *Med. Clin.*, junio 1949.
879. KARNOFSKY: *N. Y. St. J. Med.*, 47, 992, 1947.
880. CRAVER: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 25, 24, 1948.
881. CORNELL: *Am. J. Path.*, 24, 669, 1948.
882. CRAVER: *Radiology*, 50, 486, 1948.
883. OSORIO y VILLANUEVA: *Arch. Peruanos de Pat. y Clín.*, 2, 147, 1948.
884. WINTROBE: *Am. J. Med.*, 4, 313, 1948.
885. SNAPPER: *Blood*, 2, 311, 1947.
886. KOPAC: *App. Tum. Chem.*, Washington, 1947.
887. GSELL, O.: *Helv. Med. Acta*, 10, 177, 1943.
888. LINK: *Klin. Wschr.*, 22-21, 364, 1943.

889. STREICHER: JAMA, 129, 1.080, 1945.  
890. ROSS y POTH: Proc. Am. Soc. Pharm. Federat., 2, 89, 1943.  
891. ROSS y POTH: J. Lab. Clin. Med., 29, 785, 1944.  
892. VIDAL JORDANA: Rev. Esp. Pediatr., 3, 1945.  
893. JASO: Sem. Méd. Esp., VII, 1945.  
894. PEÑA YÁÑEZ: Sem. Méd. Esp., VIII, 1945.  
895. GONZÁLEZ GALVÁN: Trazos, año II, núm. 13.  
896. BUTTLE y cols.: Biochem. J., 32, 1.101, 1938.  
897. BROWNLEE, GREEN, WOODBINE: Brit. J. Pharmacol., 3, 15, 1948.  
898. BROWNLEE, KENNEDY: Brit. J. Pharmacol., 3, 29, 1948.  
899. WHARTON: Internat. J. Leprosy, 15, 231, 1947.  
900. FAGET y ERICKSON: JAMA, 136, 451, 1948.  
901. SLOAN: Hawai Med. J., 7, 1, 1947.  
902. CHOPRA y cols.: Ind. Med. Gaz., 76, 712, 1941.  
903. CARRUTHERS: Transs. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 36, 89, 1942.  
904. MISRA: J. Ind. Med. Ass., 13, 279, 1944.  
905. LAHIRE: J. Ind. Med. Ass., 14, 113, 1945.  
906. HUANG: JAMA, 125, 23, 1944.  
907. SEAL: Ind. Med. Gaz., 81, 321, 1946.  
908. MEIER: Schw. Med. Zeit., 76, 695, 1946.  
909. DRUEY: Helv. Chim. Acta, 1948.  
910. ASTRAKHAUTSER, VASILEV: Farmatsiya, 9, 10, 24, 1940.  
911. LEHR: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58, 11, 1945.  
912. LEHR: J. Urology, 55, 548, 1946.  
913. LEHR y cols.: J. Pediatr., 29, 275, 1946.  
914. FLIPPIN y REINHOLD: Ann. Int. Med., 25, 433, 1946.  
915. CARONA: Chim. e l'Ind., 30, 155, 1948.  
916. BIGGER: Lancet, 1, 81, 1946.  
917. HOBBY, DAWSON: J. Bact., 51, 447, 1946.  
918. MASSEL y cols.: J. Bact., 52, 22, 1946.  
919. PRICE, RANDALL, WELCH y CHANDLER: Am. J. Public. Healt., 39, 340, 1949.  
920. VANZETTI y COSTA: Il Färm., 2, 23, 1947.  
921. PAQUIN: Angew. Chem. A., 60, 316, 1948.  
922. SZEKARES: Gazz. Chim. Ital., 78, 681, 1948.  
923. TULLAR: U. S. Pat. 2.358.364, 19 sept. 1944.  
924. TULLAR: U. S. Pat. 2.358.365, 19 sept. 1944.  
925. RIVERS: JAMA, 136, 291, 1948.  
926. FLINN, HOWARD, TODD y SCOTT: JAMA, 132, 913, 1946.  
927. SNYDER: Arch. Int. Med., 27, 1, 1947.  
928. News, 27, 1.326, 1949.  
929. HAWKING y cols.: Lancet, 255, 730, 1948; HAWKING y LAURIE: Lancet, 2, 146, 1949; MURGATROYD y WOODRUFF: Lancet, 2, 147, 1949.  
930. News, 26, 3.786, 1949.  
931. CURD y DAVEY: Nature, 163, 89, 1949.  
932. RICHTER y cols.: Arch. Path., 33, 46, 1942.  
933. RICHTER: JAMA, 129, 927, 1945.

934. KALMBACH: Bol. San. Pan., 27, 1.138, 1948.
935. BUSTINZA: "La penicilina". Madrid, 1945. "De Koch a Waskman." Madrid, 1948.
936. FILDES: Lancet, 1, 955, 1940.
937. Editorial: Brit. Med. J., 207, 1946.
938. HOBBY y cols.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 50, 277, 1942.
939. HOBBY y cols.: J. Bact., 43, 11, 1942.
940. RAMMELKAMP y KEEFER: J. Clin. Invest., 22, 649, 1943.
941. DAWSON, HOBBY y LIPMAN: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 56, 101, 1944.
942. RANTZ y KIRBY: J. Immunol., 48, 335, 1945.
943. BIGGER: Irish J. Med. Sc., 553, 1944.
944. HELMHOLZ y LING: Am. J. Dis. Child., 68, 236, 1944.
945. EAGLE y MUSSELMAN: J. Exp. Med., 80, 493, 1944.
946. ERRELL, NICHOLS y HEILMAN: JAMA, 125, 1.003, 1944.
947. DEMEREC: Proc. Nat. Acad. Sc., 31, 16, 1945.
948. EAGLE y MUSSELMAN: Science, 107, 44, 1948.
949. EAGLE y MUSSELMAN: J. Exp. Med., 88, 99, 1948.
950. BARBER y ROZWADOWSKA: Lancet, 641, 1948.
951. MILLER y BOHNHOFF: J. Infect. Dis., 81, 1947, 1947.
952. MILLER y BOHNHOFF: Proc. Soc. Exp. Med., 60, 356, 1945.
953. MILLER y BOHNHOFF: Science, 105, 620, 1947.
954. MILLER y BOHNHOFF: JAMA, 130, 485, 1946.
955. MILLER: JAMA, 135, 749, 1947.
956. ANDREWS y MILLER: Penicillin and others antibiotics. London, 1949.
957. ANDERSON y YUI-CHANG CHIN: Science, 106, 643, 1947.
958. HASSAL: Nature, 161, 317, 1948.
959. JOHNSON, ANKER y MELENEY: Science, 102, 376, 1945.
960. CAVALLO: Il Farm., 2, 207, 1948.
961. EAGLE: J. Bact., 55, 347, 1948.
962. OLCOTT, FRAENKEL y CONRAT: Pat. U. S. A. 2.453.543, 1948.
963. SCICLOUMOFF y EPINEY: Schw. Med. Wschr., 78, 806, 1948.
964. HENDERSON: J. A. Ph. A., 35, 141, 1946.
965. Citado por PRATESI (970).
966. CONSDEN, GORDON, MARTIN y SYNGE: Biochem. J., 41, 596, 1947.
967. GAUSE y BRAZHNIKOVA: Lancet, 250, 715, 1944.
968. HOLLAND: A. J. Pharm., 1948.
969. Man. Chem., 19, 158, 1948.
970. PRATESI: Il Farm., 2, 218, 1948.
971. JOHNSON, WERT, JONES y LONG: S. Bacteriol., 1, 63, 1949.
972. HAYS y cols.: J. Biol. Chem., 159, 735, 1945.
973. Citado por PRATESI (970).
974. Citado por PRATESI (970).
975. Citado por PRATESI (970).
976. BRÖWNLEE y BUSHBY: Lancet, 254, 127, 1948.
977. JONES: Biochem. J., 42, 35, 1948.
978. CATCH, JONES y WILKINSON: Biochem. J., 43, 27, 1948.

979. SWIST: *Lancet*, 254, 133, 1948.
980. JONES: *Biochem. J.*, 43, 26, 1948.
981. BRÖWNLEE y JONES: *Biochem. J.*, 43, 27, 1948.
982. ATANSKY, SHEPHERD y WHITE: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 81, 43, 1947.
983. LONG, SCHOEMBACH, BLISS, CHANDLER y BRYER: Comunicación personal a *Am. Pharm. Med. Ass.*, 7 dic. 1948.
984. FORD y LESCH: *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1.223, 1948.
985. WAKSMAN y WOODRUFF: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 28, 557, 1946.
986. RIVETT y PATERSON: *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 3.006, 1947.
987. WELLSCH: *Rev. Belge Pathol. Med. Exp.*, 18, supl. 2, 1947.
988. *Man. chem.*, 20, 250, 1949
989. WAKSMAN y LECHEVALIER: *Science*, 109, 305, 1949.
990. THORNE y PETERSON: *J. Biol. Chem.*, 176, 413, 1948.
991. GAUSET y BRAZHNIKOVA: *J. Bact.*, 51, 649, 1946.
992. GAUSET y BRAZHNIKOVA: *J. Bact.*, 53, 655, 1946.
993. KEILIN y HARTREE: *Biochem. J.*, 42, 221, 1948.
994. MASAMI SUDA: *J. Penicillin Japan*, 1.391, 1947.
995. BARTA y MECIR: *Experientia*, 4, 277, 1948.
996. BRIAND CURTIS y HEMMING: *J. Gen. Microbiol.*, 2, 341, 1948.
997. WANG, HONG, HUANG y FAN: *Science*, 106, 291, 1947.
998. BUSTINZA, CABALLERO LÓPEZ: *An. Jardín Botánico*, 7, 511, 1948.
999. DUNN, NEWBOLD y SPRING: *Nature*, 162, 779, 1948.
- 1.000. KIDD: *Science*, 105, 511, 1947.
- 1.001. COOK, COX, FARMER y LACEY: *Nature*, 160, 31, 1947.
- 1.002. PLATTNER, NAGER: *Experientia*, 3, 325, 1947.
- 1.003. PLATTNER, NAGER y BOLLER: *Helv. Chim. Acta*, 35, 594, 1948.
- 1.004. DAL VECCHIO: *Ig. San. Pubbl.*, 3, 204, 1947.
- 1.005. DAL VECCHIO: *Ig. San. Pubbl.*, 4, 209, 1948.
- 1.006. DAL VECCHIO: *Boll. Soc. It. Biol. Sperim.*, 22, 240, 1946.
- 1.007. SCHWARTZMAN: *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 67, 376, 1948.
- 1.008. MAC PHILLAMY, WINTERSTEINER y ALICINO: *Squibb Inst. Med. Res.*, 3, agosto 1943.
- 1.009. ABRAHAM, CHAIN, BAKER y ROBINSON: *Pen.* 88, julio 1943.
- 1.010. Merck and Co., Inc., abril-junio 1943.
- 1.011. ABRAHAM, CHAIN, BAKER y ROBINSON: *Pen.* novbre. 1943.
- 1.012. Imperial Chemical Industries Ltd., 4 agosto 1943.
- 1.013. Imperial Chemical Industries Ltd., 18 noviembre 1943.
- 1.014. FLEMING: *Wien. Klin. Wschr.*, 31, 505, 1947.
- 1.015. ABRAHAM, CHAIN, BAKER y ROBINSON: *Pen.* 103, 23, octubre 1943.
- 1.016. Merck and Co. Inc., octubre 1944-agosto 1945.
- 1.017. Merck and Co. Inc., M. 10, 31 enero 1944.
- 1.018. ROBINSON, ABRAHAM, BAKER, CHAIN y ROBINSON: *CPS*, 35, 27 marzo 1944.
- 1.019. BARBER y SLACK: *CPS*, 40, 30 marzo 1944.
- 1.020. Cornell University Med. Col. Depart. of Chemist., D. 36, 1 noviembre 1945.
- 1.021. Cornell University Med. Col. Depart. of Chemist., D. 38, 15 diciembre 1945.

- 1.022. DU VIGNEAUD, CARPENTER, HOLLY, LIVERMORE y RACHELE: *Science*, 104, 431, 1946.
- 1.023. MOYER y COGHILL: *J. Bact.*, 53, 329, 1947.
- 1.024. Eli Lilly and Co., L. 12, 15 agosto 1944.
- 1.025. CATCH, COOK y HEILBRON: *CPS.* 377, 6 enero 1944.
- 1.026. ARNSTEIN, CATCH, COOK y HEILBRON: *CPS.* 377, 6 enero 1945.
- 1.027. JOHNSON, STEFANIAK, GAILEY y OLSON: *Science*, 103, 505, 1946.
- 1.028. ANDREWS y MILLER: *Penicillin*, pág. 72, Londres, 1949.
- 1.029. RAKE y DUNHAM: *Amer. J. Syph.*, 29, 214, 1945.
- 1.030. HOBBY y cols.: *J. Bact.*, 54, 305, 1947.
- 1.031. HOBBY y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 67, 6, 1948.
- 1.032. UNGAR: *Lancet*, 1, 331, 1947.
- 1.033. Editorial: *Amer. J. Pharm.*, 10, 376, 1947.
- 1.034. DUREL y cols.: *Press. Med.*, 15, 167, 1947.
- 1.035. KÜHNE: *Die Pharmazie*, pág. 200, 1946.
- 1.036. CLAUBERG: *Die Pharmazie*, 11, 503, 1947.
- 1.037. ROMANSKY y RITTMAN: *Science*, 100, 196, 1944.
- 1.038. SPENGER, WARRES y RIFKIN: *J. Urol.*, 55, 138, 1946.
- 1.039. DOLL y DINROCK: *J. Am. Vet. M. As.*, 108, 310, 1946.
- 1.040. LÖWE y cols.: *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 832, 1947.
- 1.041. COHN y KORNBLITH: *Am. J. Med. Sc.*, 215, 516, 1948.
- 1.042. ERCOLI y cols.: *Am. J. M. Sc.*, 215, 498, 1948.
- 1.043. ERCOLI y LAFFERTY: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 57, 4, 1944.
- 1.044. HERREL, NICHOLS y HEILMAN: *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 22, 566, 1947.
- 1.045. SALIVAR, HEDGER y BROWN: *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1287, 1948.
- 1.046. SULLIVAN, SYMMES, MILLER y RHODEHAMEL: *Science*, 107, 169, 1948.
- 1.047. BOGER y FRIPPIN: *JAMA*, 139, 1131, 1949.
- 1.048. HEWIT y cols.: *New Engl. J. Med.*, 239, 286, 1948.
- 1.049. YOUNG y cols.: *Lancet*, 1, 863, 1949.
- 1.050. THOMAS y cols.: *JAMA*, 137, 1517, 1948.
- 1.051. EARLE, DAVID y BRODIE: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 91, 250, 1947.
- 1.052. BEYER y cols.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 91, 263, 1947.
- 1.053. BEYER y cols.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 91, 272, 1947.
- 1.054. BOGER y cols.: *Am. J. Med. Sc.*, 214, 491, 1947.
- 1.055. BEYER: *Science*, 105, 94, 1947.
- 1.056. MEADS y cols.: *JAMA*, 138, 874, 1948.
- 1.057. Citado por 1.058.
- 1.058. Editorial: *Lancet*, 6431, 796, 1946.
- 1.059. MOLDAVSKY y cols.: *Science*, 102, 38, 1945.
- 1.060. MILLER y FOSTER: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 56, 205, 1944.
- 1.061. HOBBY y DAWSON: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 56, 181, 1944.
- 1.062. PRATT, DUFRENOY y STRAIT: *J. Bact.*, 55, 77, 1948.
- 1.063. STRAIT, DUFRENOY y PRATT: *J. Am. Pharm. Ass.*, 37, 133, 1948.
- 1.064. WAKSMAN, SCHATZ y BUGIE: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 55, 66, 1944.
- 1.065. WOODTHORPE e IRELAND: *J. Gen. Microbiol.*, 1, 344, 1947.
- 1.066. JAMES y KRAMER: *Lancet*, 555, octubre 1948.

- 1.067. Editorial: *Lancet*, 6.439, 144, 1947.  
1.068. GLORING y FOWLER: *Ann. Otol. Rhin. Laryng.*, 56, 379, 1947.  
1.069. Editorial: *Lancet*, 1, 582, 1948.  
1.070. PAIN y FINLAND: *Science*, 107, 143, 1948.  
1.071. RAKE y cols.: *Am. Ref. Tuber.*, 58, 479, 1948.  
1.072. EDISON y cols.: *Am. Ref. Tuber.*, 58, 487, 1948.  
1.073. FELDMAN y cols.: *Am. Ref. Tuber.*, 58, 494, 1948.  
1.074. HOBSON y cols.: *Am. Ref. Tuber.*, 58, 501, 1948.  
1.075. HIMSHAW y cols.: *Am. Ref. Tuber.*, 58, 725, 1948.  
1.076. LEVIN y cols.: *Am. Ref. Tuber.*, 58, 531, 1948.  
1.077. BUSTINZA: *Farm. N.*, mayo 1949.  
1.078. DUGGAR: *Ann. N. York Acad. Sc.*, 51, 177, 1948.  
1.079. BRYER y cols.: *JAMA*, 138, 117, 1948.  
1.080. WRIGHT y cols.: *JAMA*, 138, 408, 1948.  
1.081. BRALEY y SANDERS: *JAMA*, 138, 426, 1948.  
1.082. COOKE: *JAMA*, 138, 885, 1948.  
1.083. COX: *Com. Am. Pharm. Med. Ass.*, diciembre 1948.  
1.084. FINLAND y cols.: *JAMA*, 138, 946, 1948.  
1.085. LONG y cols.: *JAMA*, 138, 117, 1948.  
1.086. HARNED y cols.: *Ann. N. York Acad. Sc.*, 51, 182, 1948.  
1.087. PRICE, RANDALL y WELCH: *Ann. N. York Acad. Sc.*, 51, 211, 1948.  
1.088. DORNBUSH y PELCAK: *Ann. N. York Acad. Sc.*, 51, 218, 1948.  
1.089. CHANDLER y BLISS: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 221, 1948.  
1.090. PAINE, COLLINS y FINLAND: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 228, 1948.  
1.091. PAINE, COLLINS y FINLAND: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 231, 1948.  
1.092. DOWLING y cols.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 241, 1948.  
1.093. LITTLE: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 246, 1948.  
1.094. BRYER y cols.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 254, 1948.  
1.095. SCHOENBACH, BRYER y LONG: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 267, 1948.  
1.096. BRALEY y SANDERS: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 280, 1948.  
1.097. WONG y COX: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 290, 1948.  
1.098. ANIGSTEIN, WHITNEY y BENINSON: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 306, 1948.  
1.099. WRIGHT y cols.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 318, 1948.  
1.100. LENNETTE, MEIKLEJOHN y THELEN: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 331, 1948.  
1.101. EHRlich y cols.: *J. Bact.*, 56, 467, 1948.  
1.102. BARTZ: *J. Biol. Chem.*, 172, 445, 1948.  
1.103. SMADEL y cols.: *Am. J. Hyg.*, 50, 63, 1949.  
1.104. PAYNE, KNAUDT y PALACIOS: *J. Trop. Med. Hyg.*, 51, 68, 1948.  
1.105. EHRlich y cols.: *Science*, 106, 417, 1947.  
1.106. SMADEL y JACKSON: *Science*, 106, 418, 1947.  
1.107. PAYNE, SHARP y KNAUDT: *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 42, 163, 1948.  
1.108. GREENBLATT, WAMMOCK, DIENTS y WEST: *J. Med. Ass. Georgia*, 38, 206, 1949.  
1.109. SMADEL y cols.: *Science*, 108, 160, 1948.  
1.110. LEY y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 9, 1948.



- I.111. GLAZKO, DILL y WOLF: Presentado a Sec. Nat. Symp. Rec. Adv. Antib., Res. Washington, abril 1949.
- I.112. STOLL, BRACK y RENZ: *Experientia*, 3, 15, 1947.
- I.113. BARRY, O'ROURKE y TWOMEY: *Nature*, 160, 800, 1947.
- I.114. CIFERRI y GIACOMINI: *Il Farm.*, 3, 310, 1948.
- I.115. STOLL, RENZ y BRACK: *Experientia*, 3, 1, 1947.
- I.116. VINCENT: *Prod. Pharm.*, 3, 341, 1948.
- I.117. CHIN, ANDERSON y cols.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70, 158, 1949.
- I.118. BETTMANN: *JAMA*, 135, 1.179, 1947.
- I.119. LÖFGREEN y LUNDQVIST: *M. J. Pat. Off. Pat.*, 2, 441, 1948.
- I.120. GOLDBERG: *Svensk Tond. Tidsks.*, 40, 819, 1947.
- I.121. GORDH: *Svensk Lakosl.*, 45, 116, 1948.
- I.122. RIVERS HANSON: *Ab Astra, Södertälje, Sweden*, 1949.
- I.123. CIOCATTO: *Giorn. It. Anesthesiol.*, 15, 1, 1949.
- I.124. LAZANSKY y cols.: *Astra Pharm. Prod. Inc.*, 1949.
- I.125. JOHNSON y GILBERT: *Ab Astra, Södertälje, Sweden*, 1949.
- I.126. SPÜHLER: *Praxis*, 30, 557, 1948.
- I.127. NICKERSON y GOODMAN: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 89, 167, 1947.
- I.128. SIMEONE y SARNOFF: *Kongr. Zbl. inn. Med.*, 118, 369, 1948.
- I.129. Editorial: *Am. J. Pharm.*, 119, 359, 1947.
- I.130. EICHLER y cols.: *Klin. Wschr.*, 45-46, 715, 1948.
- I.131. ROSKAM: *Press. Med.*, 51, 581, 1947.
- I.132. VEGA y ADRIANI: *J. Am. Soc. Anest.*, 7, 62, 1946.
- I.133. LANGE y KRUEGER: *Ber.*, 65, 1.598, 1932.
- I.134. MAC COMBIE y SANDERS: *Nature*, 157, 287-776, 1946.
- I.135. MAZUR y BODANSKY: *J. Biol. Chem.*, 163, 261, 1946.
- I.136. MAZUR: *Federation Proc.*, 3, 147, 1946.
- I.137. MC NAMARA, KOELLE y GILMAN: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 88, 27, 1946.
- I.138. MODELL y KROPP: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 88, 34, 1946.
- I.139. LEOPOLD y COMROE: *Federation Proc.*, 5, 190, 1946.
- I.140. HARVEY, JONES, TALBOT y GROB: *Federation Proc.*, 5, 182, 1946.
- I.141. COMROE y cols.: *Am. J. Med. Sc.*, 212, 641, 1946.
- I.142. BRUNO: *Minerva Med.*, 38, 260, 1947.
- I.143. *Man. Chem*, 20, 300, 1949.
- I.144. BRUCKNER y BODNAR: *Magyar. Biol. Kutat.*, 15, 404, 1946.
- I.145. MERCIER, MONSERON y MERCIER: *Trab. Soc. Pharm. Montpellier*, 6, 131, 1947.
- I.146. TILFORD y cols.: *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2.902, 1947.
- I.147. LEVY y TCHONBAR: *C. R. Soc. Biol.*, 141, 257, 1947.
- I.148. TODD y LLOYD: *Med. Press.*, 219, 447, 1948.
- I.149. PETROW y WRAGG: *J. Chem. Soc.*, 1.410, 15, 1947.
- I.150. ZAHEER, SEN y SIDHU: *J. Indian Chem.*, 24, 293, 1947.
- I.151. KWARTLER y LUCAS: *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2.582, 1947.
- I.152. MARQUARDT y cols.: *Am. J. Med. Sc.*, 216, 203, 1948.
- I.153. WILLIAMS y cols.: *Ann. Int. Med.*, 29, 510, 1948.
- I.154. Editorial: *Am. J. Pharm.*, 105, diciembre de 1948.

- 1.155. HOLBERT y cols.: J. Am. Pharm. Ass., 36, 149, 1947.
- 1.156. HOLBERT y cols.: J. Am. Pharm. Ass., 37, 292, 1947.
- 1.157. ABRAMSON (USA pat. 2, 429, 595, 28-10-1947).
- 1.158. CLARCK y cols.: Gastroenterology, 9, 284, 1947.
- 1.159. NINGER (USA pat. 2, 446, 981, 10-8-1948).
- 1.160. MUTCH: Lancet, 1, 859, 1949.
- 1.161. KRAMER y SIEGEL: Arch. Surg., 56, 318, 1948.
- 1.162. HASKELL y FRIEDMAN: Am. J. Surg., 76, 709, 1948.
- 1.163. GAUDIN y LOZACH: C. R. Acad. Sc., 224, 577, 1947.
- 1.164. HALPERN y GAUDIN: Bull. Acad. Med., 38, 773, 1947.
- 1.165. KOURILSKY, HALPERN y MARTIN: Press. Med., 56, 458, 1948.
- 1.166. LÄMMLI: Praxis, 5, 81, 1948.
- 1.167. Editorial: Not. Cient., 322, 28, 1947.
- 1.168. SCHAUMANN: Dtsch. Med. Wschr., pág. 813, noviembre 1943.
- 1.169. STEINKAMN y BRONE: Dtsch. Med. Wschr., 814, noviembre 1943.
- 1.170. STURGIS: Am. J. Obst. Gyn., 53, 678, 1947.
- 1.171. SIKKENS y SEVRINGHAUS: Am. J. Med., 3, 251, 1947.
- 1.172. FINKLER y BECKER: Am. J. Obst. Gyn., 53, 240-515, 1947.
- 1.173. Editorial: JAMA, 130, 492, 1946.
- 1.174. GREENE y WAY: Brit. Med. J., 1, 9, 1946.
- 1.175. Council on Pharmacy and Chemistry: JAMA, 134, 224, 1947.
- 1.176. BLANCHARD y cols.: Endocrinology, 32, 307, 1943.
- 1.177. ROBERTS y cols.: Chem. Zbl., II, 119, 1944.
- 1.178. COURRIER y cols.: Press. Med., 15, 166, 1947.
- 1.179. JOEL y cols.: Schw. Med. Wschr., 261, 1946.
- 1.180. TSCHOPP: Am. Chem. Abstr., 41, 1,810, 1947.
- 1.181. LIPSCHITZ y STOCKEY: J. Pharm. Exp. Ther., 2, 131, 1948.
- 1.182. HERRMAN: JAMA, 140, 509, 1949.
- 1.183. Pract. Ed.: J. Am. Pharm. Ass., 9, 234, 1948.
- 1.184. Editorial: JAMA, 135, 989, 1947.
- 1.185. BOWERS: Am. J. Surg., 73, 37, 1947.
- 1.186. RAFF: Int. Ass. Dental Res., 24, junio 1949.
- 1.187. MEYER y REGAN: Science, 108, 281, 1948.
- 1.188. Chem. Drug., 2, 109, 1947.
- 1.189. GARCÍA TABARES: Mon. Farm., 55, 165, 1949.
- 1.190. SALVI: Il Farm., 3, 599, 1948.
- 1.191. MAC DONALD y TATUN: J. Immunol., 59, 301, 1948.
- 1.192. KLEIN y cols.: J. Bact., 54, 245, 1947.
- 1.193. GARDNER: Lancet, 2, 760, 1948.
- 1.194. POTOSI y BISOGNI: Il Farm., 2, 522, 1947.
- 1.195. BERTHET: Schw. Apoth. Ztg., 85, 833, 1947.
- 1.196. CHIANCONE y CARRARA: Il Farm., 2, 498, 1947.
- 1.197. PERLMAN: JAMA, 133, 444, 1949.
- 1.198. PERLMAN y MILBERG: JAMA, 140, 865, 1949.
- 1.199. MC GAVACK: Arch. Dermat. Syph., 59, 94, 1949.
- 1.200. EDDY: J. Invest. Dermatol., 12, 117, 1949.

- I.201. HOLLAND: *El Farm.*, 65, enero 1949.  
I.202. DESALBRES y RACHE: *J. Chim. Ind.*, 59, 236, 1948.  
I.203. JAMA, 136, 1.099, 1948; *J. Am. Pharm. Ass. Pract. Ed.*, 9, 466, 1948.  
I.204. GRENFILL: *Am. Pract.*, 3, 542, 1949.  
I.205. *J. Am. Pharm. Ass., Prct. Ed.*, 9, 177, 1948.  
I.206. DODD: *Brit. Med. J.*, 2, 838, 1948.  
I.207. CROATTO: *Chim. Int.*, 1949.  
I.208. ROWLANDS y cols.: *Radiochimica*, Londres, 1949.  
I.209. KALTREIDER y cols.: *J. Exp. Med.*, 74, 569, 1941.  
I.210. FLEXNER y GELLHORN: *Am. J. Obst. Gyn.*, 43, 965, 1942.  
I.211. GELLHORN, FLEXNER y HELLMAN: *Am. J. Obst. Gyn.*, 46, 668, 1943.  
I.212. JOHNSTON y LEE: *J. Am. Pharm. Ass.*, 32, 278, 1943.  
I.213. HAMILTON y SOLEY: *Am. J. Physiol.*, 127, 557, 1939.  
I.214. HAMILTON y SOLEY: *Am. J. Physiol.*, 131, 135, 1940.  
I.215. HAMILTON y SOLEY: *Am. J. Dis. Child.*, 66, 495, 1943.  
I.216. HERTZ, ROBERTS y SALTER: *J. Clin. Invest.*, 21, 25, 1942.  
I.217. HERTZ y ROBERTS: *J. Clin. Invest.*, 21, 31, 1942.  
I.218. PEACOCK y cols.: *J. Clin. Invest.*, 25, 605, 1946.  
I.219. ROSS, FINCH, PEACOCK y SAMMONS: *J. Clin. Invest.*, 26, 687, 1947.  
I.220. GIBSON y cols.: *J. Clin. Invest.*, 26, 704, 1947.  
I.221. GIBSON y cols.: *J. Clin. Invest.*, 26, 715, 1947.  
I.222. GIBSON y cols.: *J. Clin. Invest.*, 26, 739, 1947.  
I.223. RUBEN HASSID y KAMEN: *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 667, 1939.  
I.224. TOBIÁS y cols.: *Am. J. Physiol.*, 145, 253, 1945.  
I.225. RUBEN y cols.: *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 3.443, 1940.  
I.226. RUBEN y cols.: *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 3.450, 1940.  
I.227. RUBEN y KAMEN: *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 3.451, 1940.  
I.228. CARSON, FOSTER, RUBEN y BARKER: *Proc. Natl. Acad. Sc. U. S.*, 27, 229, 1941.  
I.229. VAN NIEL, THOMAS, RUBEN y KAMEN: *Proc. Natl. Acad. Sc. U. S.*, 28, 157, 1942.  
I.230. GURIN y DELLUVA: *Federation Proc.*, 6, 257, 1947.  
I.231. MEYERHOF y cols.: *Biochem. Z.*, 298, 396, 1938.  
I.232. CHARGAFF: *J. Biol. Chem.*, 144, 455, 1942.  
I.233. MANLY, HODGE y RILEY: *J. Biol. Chem.*, 134, 293, 1940.  
I.234. NEUMAN y RILEY: *J. Biol. Chem.*, 168, 545, 1947.  
I.235. TRAVER y SCHMIDT: *J. Biol. Chem.*, 130, 67, 1939.  
I.236. MELCHIOR y TRAVER: *Arch. Biochem.*, 12, 301-309, 1947.  
I.237. DU VIGNEAU y cols.: *J. Biol. Chem.*, 155, 645, 1944.  
I.238. HOLLAND: *El Farm.*, 65, 1949.  
I.239. WAKIN y cols.: *JAMA*, 139, 989, 1949.  
I.240. GONZÁLEZ GÓMEZ: Comunicación personal, 1949.  
I.241. *Spanish-American Trade*, 18, 26, 1949.

## INDICE ALFABETICO DE PRODUCTOS

### A

A 424, pág. 421.

A 446, págs. 421 y 424.

Absentol, pág. 406.

Acetil-triptofanato sódico, pág. 468.

Acido 5-alil-5(1-metil-butil) tiobarbitúrico, pág. 404.

Acido-amino-difenil-hidantoil - valeriano, pág. 406.

Acido 4-amino metil-pteroil-glutámico, página 531.

Acido 4-amino pteroil-aspartico, página 531.

Acido 4-amino pteroil-glutámico, página 531.

Acido antracén - carboxílico (derivados del), págs. 421, 425, 430 y 431.

Acido aspergílico, págs. 550 y 566.

Acido 5-ciclohexil-5-alil-2-tiobarbitúrico, pág. 404.

Acido dihidrolisérgico, pág. 477.

Acido etil-cicloheptil-barbitúrico, página 404.

Acido 5-etil-5-1-metil-1-butanil barbitúrico, pág. 404.

Acido fluoren - carboxílico (derivados del), págs. 421, 430 y 431.

Acido fólico, págs. 449 a 459 y 544.

Acido giganteo, págs. 554, 566 y 569.

Acido gladiólico, págs. 554 y 565.

Acido glutámico, págs. 471 y 550.

Acido helvólico, págs. 550, 555 y 567.

Acido 2-hexenoico, pág. 568.

Acido hialurónico, págs. 499 a 502.

Acido isolisérgico, pág. 479.

Acido kójico, págs. 555, 567 y 568.

Acido lisérgico, págs. 477 a 481.

Acido metilpterico, pág. 531.

Acido 9-metil-4-aminopteroilglutámico, página, 531.

Acido micotínico, pág. 606.

Acido oxinaftil - dimetiletil - propiónico, página 601.

Acido p-amino-benzoico, págs. 544, 545 y 564.

Acido p-amino-hipúrico, págs. 574 y 602.

Acido p-amino-salicílico, págs. 505 a 510.

Acido penicílico, págs. 550, 554 y 564.

Acido piolípico, pág. 553.

Acido pteroil-aspartico, pág. 531.

Acido pteroil-diglutámico, pág. 530.

Acido pteroil-glutámico, pág. 451.

Acido pteroil-heptaglutámico, pág. 451.

Acido pteroil-triglutámico, págs. 451 y 530.

Acido puberúlico, págs. 550 y 554.

Acido puberulónico, págs. 550 y 554.

Acido 2-tiobarbitúrico, págs. 486 y 487.

Acido undecilénico, pág. 603.

Acido úsnico, pág. 587.

- Ácido xanten-carboxílico (Derivados del), págs. 421 y 430.  
 Acricuina, pág. 513.  
 Actidiona, págs. 553 y 561.  
 Actinomisetina, págs. 554 y 561.  
 Actinomicina, págs. 550, 553 y 561.  
 Actinorubina, pág. 554.  
 Actinozima, pág. 562.  
 Adarón, pág. 410.  
 Aerosporina, págs. 559 y 553.  
 AF 2, pág. 539.  
 A.H. 42, pág. 420.  
 Albúmina del plasma, págs. 466 y 468.  
 Alcaloides hidrogenados del cornezuelo, páginas 481 a 484.  
 Alfa-Naftil-Tio-Urea, pág. 547.  
 Amberlita R-IV, pág. 596.  
 A-methopterina, pág. 531.  
 Amidón, pág. 410.  
 Aminasa fenólica, pág. 444.  
 Aminoácidos, pág. 471.  
 4-amino-6-(2'-amino-6'-metilpirimidil-4'-amino)-1-1'-dimetilquinoldina página 546.  
 Amino-An-Fol, pág. 531.  
 Aminoésteres, pág. 594.  
 2-amino-heptano (Sulfato de), pág. 437.  
 4-amino-2-metil-1-naftol (Clorhidrato), página 568.  
 Aminopiridinas, pág. 594.  
 2-aminopirimidina, pág. 487.  
 Amiopterina, págs. 531 y 533.  
 Aminotiazol, pág. 490.  
 Andrógenos, págs. 529 y 530.  
 Anestésicos locales, pág. 590.  
 Anfetamina, pág. 436.  
 An-Fol B, pág. 531.  
 Amilina (Derivados de), pág. 486.  
 A-Niropterina, pág. 531.  
 Anoréxicos, pág. 595.  
 Antabuse, págs. 400 y 401.  
 Antergán, págs. 420, 424, 426 y 429 a 431.  
 Anthallán, pág. 421.  
 Anthisán, pág. 420.  
 Antiácidos, pág. 596.  
 Antimonio radioactivo, pág. 610.  
 Antisármicos, pág. 605.  
 Antistina, págs. 420, 424, 426, 428, 429, 431 y 432.  
 Antricida, pág. 546.  
 A. N. T. U., pág. 547.  
 Aralén, pág. 514.  
 Arginina, pág. 471.  
 Aros 550 X, pág. 598.  
 Arsénico radioactivo, pág. 610.  
 Artene, pág. 414.  
 Aspergilina, pág. 555.  
 Atabrina, pág. 513.  
 Atebrina, pág. 513.  
 Aureomicina, págs. 554, 563, 582 y 583.  
 Avenacina, pág. 555.  
 Azufre radioactivo, pág. 609.
- B
- 97 B, pág. 420.  
 Bacillina, pág. 553.  
 Bacitracina, págs. 553 y 556.  
 BAL, págs. 502, 503, 504, 555 y 556.  
 Banocide, pág. 545.  
 Bardana, pág. 588.  
 Bases de amonio cuaternarias, pág. 604.  
 Benadryl, págs. 421 y 424 a 433.  
 Bencedrina (Sulfato de), págs. 432 y 433.  
 Bencilpenicilina, págs. 568 y 573.  
 Bencilsalicilato, pág. 605.  
 Benzoatos, pág. 602.  
 Benzofurano (Derivados del), pág. 421.  
 Biformina, pág. 555.  
 Bilamida, pág. 598.  
 Biocerina, págs. 553.  
 Bismutoxi-p-N-glicoliarsonilato, página 546.  
 Britis Anti-Lewisite, pág. 502.  
 Bromothen, pág. 420.  
 Bromuros, pág. 528.  
 Brucelina, pág. 568.  
 Butanolamida del ácido lisérgico página 480.

C

63 C, pág. 420.  
 Carbono radioactivo, pág. 609.  
 Caronamida, pág. 574.  
 Castrix, pág. 547.  
 C. B. 11, pág. 410.  
 CCK 179, pág. 484.  
 Cepryn, pág. 604.  
 Certuna, pág. 513.  
 Chlorothen, pág. 420.  
 Cianuros, pág. 486.  
 Cistina, pág. 471.  
 Citrina, págs. 496 y 497.  
 Citrinina, págs. 550, 554 y 565.  
 Citrulamón, pág. 406.  
 Clavacina, págs. 554 y 564.  
 Clavatina, pág. 564.  
 Claviformina, págs. 554 y 564.  
 Clitocybina, pág. 555.  
 Cloramfenicol, pág. 583.  
 Clorofila, pág. 603.  
 Cloroguanida, pág. 520.  
 Cloromicetina, págs. 554, 563 y 583 a 587.  
 Cloroquina, págs. 514, 515 y 546.  
 Cobalto (radioactivo), págs. 527 y 610.  
 Cobalto (Sales de), pág. 575.  
 Colchicina, págs. 533 y 534.  
 Coleréticos, pág. 597.  
 Colicina, pág. 553.  
 Colidón, pág. 462.  
 Colistatina, págs. 553 y 559.  
 Compuesto D, pág. 421.  
 Compuesto E, pág. 492.  
 Compuesto F, pág. 421.  
 Compuestos "Pyo", págs. 553 y 558.  
 Compuesto X, pág. 421.  
 Compuesto 1080, pág. 547.  
 Compuesto 2666, págs. 518 y 519.  
 Compuesto 3349, págs. 518 y 519.  
 Compuesto 4430, pág. 520.  
 Compuesto 4888, pág. 520.  
 Compuesto 6257, pág. 543.  
 Conjugasa, pág. 452.  
 Convalotoxina, pág. 436.  
 Cortisona, págs. 492 y 493.

Ctab, pág. 604.  
 Curare, págs. 414 a 417.

D

D. B. E. pág. 600.  
 DDH 312, págs. 401 a 403.  
 Decaprin, pág. 420.  
 Delacilina, pág. 573.  
 Delvinal sódico, pág. 404.  
 Desogén, pág. 604.  
 Desomorfina, pág. 408.  
 Desoxifedrina, pág. 436.  
 Dexedrina, págs. 436 y 595.  
 DFDT, pág. 605.  
 D-1-fenil-2-aminopropano, pág. 595.  
 DFP, pág. 593.  
 DHE 45, pág. 483.  
 Diamidinas, pág. 538.  
 2,4 diaminotriacina, pág. 602.  
 Diasone, págs. 542 y 543.  
 Dibenamina, pág. 592.  
 Dibutiluretano de dimetil-2-hidroxietyl sulfato amónico, pág. 595.  
 Dibutolna, pág. 595.  
 Dicumarol, págs. 447 y 498.  
 Dienestrol, pág. 502.  
 Dietil-amino-etil-teofilina, pág. 443.  
 Dietilcarbamacina, pág. 545.  
 1-dietilcarbamacil-4-metilpiperacina, página 545.  
 Dietilestilbestrol, pág. 528.  
 Difenil-etil-amina (Derivados de), página 409.  
 Difenilhidantoinato sódico, pág. 405.  
 Difencilhydramina, pág. 421.  
 Difluor-difenil-tricloro-etano, pág. 605.  
 Dihidro-desoxi-morfina, pág. 408.  
 Dihidro-ergobasina, pág. 481.  
 Dihidroergocomina, pág. 482.  
 Dihidroergocriptina, pág. 482.  
 Dihidroergocristina, pág. 482.  
 Dihidroergotamina, págs. 482 y 483.  
 Dihidroeritroidina, pág. 418.  
 Dihidro-estreptomycinina, pág. 582.

- Dihidro-penicilina F, pág. 566.  
 $\alpha$ ,  $\beta$ -dihidroxi-(2-metilfenoxi)-propano,  
 página 401.  
 Dilvasene, pág. 437.  
 2,3-dimercapto-propanol, pág. 502.  
 6-dimetil-amino-4,4-difenil-3-heptano-  
 na, pág. 410.  
 Dimetoxi-fenil-metilamino-etanol, pági-  
 na 599.  
 Dimetoxi-metil-furano-cromona, pági-  
 na 440.  
 Dioctil-sulfosuccinato sódico, pág. 606.  
 Diopterín, pág. 530.  
 Dioxo-tetrahidro-piridina, pág. 411.  
 Diparcol, pág. 413.  
 Diphenilhydramina, pág. 421.  
 Diplococcina, pág. 553.  
 Diploicina, pág. 587.  
 Diyodotirosina, pág. 488.  
 Dolantina, pág. 408.  
 Dolophine, pág. 410.  
 Dramamina, pág. 433.  
 Drefit, pág. 604.  
 Drogas antitiroideas, pág. 485.  
 d-tubocurarina, pág. 415.
- E
- Edifeno, pág. 542.  
 Edulcorantes, pág. 598.  
 Eneal, pág. 542.  
 Enniantina, págs. 555 y 568.  
 Ergobasina, págs. 476 y 478 a 481.  
 Ergobasinina, págs. 479 y 481.  
 Ergocriptina, págs. 477, 480 y 482.  
 Ergocriptinina, pág. 480.  
 Ergocristina, págs. 476, 477, 480 y 482.  
 Ergocristinina, pág. 480.  
 Ergocornina, págs. 477, 480 y 482.  
 Ergocorninina, pág. 48.  
 Ergometrina, pág. 476.  
 Ergosina, págs. 476 y 480.  
 Ergosinina, pág. 480.  
 Ergosterina, pág. 476.  
 Ergotamina, págs. 476, 480, 482 y 483.  
 Ergotamina, pág. 480.  
 Ergothioneína, pág. 490.  
 Ergotocina, pág. 476.  
 Ergotoxina, págs. 476, 477, 480 y 484.  
 Eriodictina, pág. 496.  
 Escila, pág. 547.  
 Espasmolíticos, pág. 594.  
 Esponja de fibrina, págs. 466 y 469.  
 Esponja de gelatina, pág. 470.  
 Espuma de fibrina y trombina, pág. 466.  
 Ester butílico del ácido gálico, pág. 604.  
 Ester metílico del ácido 4-butyl-fenoxi-  
 acético, pág. 605.  
 Ester metílico del ácido 3,4-dimetil-iso-  
 propilfenoxiacético, pág. 605.  
 Ester p-etoxibenzoico del  $\beta$ -dietilamino-  
 etanol, pág. 590.  
 Ester polisulfúrico del ácido polianhi-  
 dromanurónico, pág. 474.  
 Estilbamidina, pág. 538.  
 Estreptolina, pág. 553 y 561.  
 Estreptomocina, págs. 435, 509, 511, 512,  
 543, 550, 552, 553, 560, 561, 577 a 582  
 y 588.  
 Estreptotricina, págs. 553 y 561.  
 Estrofantidina, pág. 493.  
 Estrógenos, págs. 528, 529 y 530.  
 Etamón, pág. 445.  
 Eter *n*-propil-metílico, pág. 403.  
 Etil-bis-cloroetil amina, pág. 535.  
 Etil-estilbamina, pág. 545.  
 Eumicina, pág. 553.  
 Exaetiltetrafosfato, pág. 605.  
 Expansina, págs. 554 y 564.  
 Extractos hepáticos, págs. 448, 456, 458  
 y 459.  
 Extractos intestinales, pág. 597.  
 Extractos renales, pág. 444.
- F
- 833 F, pág. 420.  
 929 F, pág. 420.  
 933 F, pág. 420.  
 1571 F, pág. 420.

1691 F, pág. 420.  
 2249, F, 437.  
 2268 F, pág. 437.  
 Factor de dispersión, pág. 500.  
 Factor de Wills, págs. 448 y 455.  
 Factor E (Kendall), pág. 492.  
 Factor extrínseco, págs. 448, 457 y 461.  
 Factor intrínseco, pág. 448.  
 Factor SLR, pág. 453.  
 Fenantridinas, pág. 595.  
 1-fenilaminopropano, pág. 595.  
 Feniledrina (Clorhidrato de), pág. 437.  
 Feniltiourea, pág. 547.  
 Fenociclín, pág. 601.  
 Fenotiazinas, págs. 413, 421, 426 y 428 a 431.  
 Fibrinógeno, págs. 466 y 469.  
 Flavacina, pág. 554.  
 Flavatina, pág. 554.  
 Flavicina, págs. 554, 566 y 569.  
 Flavacidina, pág. 569.  
 Flavanol, pág. 497.  
 Flavonona, pág. 497.  
 Fluoracetato sódico, pág. 547.  
 Fluorofosfato de isopropilo, pág. 593.  
 Formoguanamina, pág. 593.  
 Fósforo radioactivo, págs. 527 y 609.  
 Fructigenina, pág. 555.  
 Ftalilsulfatiazol, pág. 541.  
 Fticol, págs. 553, 558 y 568.  
 Fumigacina, págs. 555 y 566.  
 Fumigatina, págs. 550, 555 y 566.  
 Furacina, pág. 603.

G

G. 2747, pág. 412.  
 G. 11705, pág. 474.  
 Gamma-globulina, págs. 466 y 469.  
 Gamóquina, págs. 514 y 516.  
 Gel de sílice fosfatado, pág. 596.  
 Gentisato sódico, pág. 603.  
 Glicerofosfato sódico, pág. 594.  
 Glicocola, págs. 472 y 596.  
 Gliotoxina, págs. 555 y 566.

Glutinusina, pág. 555.  
 Gossypol, pág. 595.  
 Gramicidina, págs. 553, 556 y 558.  
 Griseína, pág. 553.  
 Griseofulvina, pág. 554.

H

H 11, pág. 539.  
 Heparina, págs. 447 y 474.  
 Hepinoid, pág. 474.  
 Heptalgín, pág. 410.  
 Hesperidina, págs. 496 y 497.  
 Heteramina, págs. 420, 424 y 428.  
 Heterósidos flavónicos, pág. 496.  
 Hetrazán, pág. 545.  
 Hexametilén-bis-trimetilamonio, página 446.  
 Hialuronidasa, págs. 499 a 502.  
 Hidantal, pág. 405.  
 Hidrolizados de hígado, págs. 456 y 473.  
 Hidrolizados de proteínas, pág. 471.  
 $\beta$ -hidroxi-*a*-metil-feniletíl-amina, página 437.  
 17-hidroxi-11-dihidro-corticosterona, página 492.  
 Hidroxiprolina, pág. 550.  
 Hierro radioactivo, pág. 609.  
 Hipnótico 3114, pág. 411.  
 Histadyl, pág. 420.  
 Histidina, págs. 471, 472 y 550.  
 HN 1, pág. 535.  
 HN 2, pág. 535.  
 HN 3, pág. 535.  
 Hormona córticotropa, pág. 492.  
 Hyamine 10 X, pág. 604.  
 Hyamine 1622, pág. 604.  
 Hydergina, pág. 484.  
 Hykimona, pág. 568.

I

Imidazolina (Derivados de), págs. 420 y 437.



Insecticidas, pág. 605.  
 Intococrín, pág. 415.  
 Intracaína, pág. 590.  
 Intracilina, pág. 573.  
 Iodinina, págs. 553 y 559.  
 Iperita, págs. 534 y 535.  
 Isoamilamino-octano, pág. 594.  
 Isómero para de la aspirina, pág. 595.  
 Isopentaquina, págs. 514 y 516.  
 Isoquinoleínas, pág. 594.  
 Isótopos radioactivos, págs. 607 a 611.

## J

Javanicina, pág. 555.

## K

Kelicorín, pág. 440.  
 Kellin, pág. 440.  
 Khellol-glucósidos, pág. 441.  
 Kolidón, pág. 462.  
 Kemithal, pág. 404.

## L

Lavendulina, pág. 554.  
 Lewisita, pág. 502.  
 Licheniformina, pág. 553.  
 Lilly 01013, pág. 420.  
 Linardryl, págs. 421 y 424.  
 Líquenes, pág. 587.  
 Lisina, pág. 471.  
 Litmocidina, págs. 554 y 563.  
 Lupulón, pág. 589.

## M

M 2, M 3, M 4, M 7, M 18, pág. 409.  
 m-aminofenol, págs. 506 y 507.  
 Manganocloruro de acetilcolina, pág. 439.  
 Manitol, pág. 603.

Marfanil, pág. 540.  
 Medio Pitkin, pág. 447.  
 Medomina, pág. 404.  
 Mepacrina, pág. 513.  
 Meprán, pág. 599.  
 Mercurhidrín, pág. 602.  
 Mertiolato, pág. 604.  
 Mesantoína, pág. 405.  
 Metaclorhidrina, pág. 524.  
 Metedrina, pág. 436.  
 Met-Fol B, pág. 531.  
 Methadón, pág. 410.  
 Methapyrilene, pág. 420.  
 Metil-amino-iso-octeno, pág. 437.  
 Metil-bis- $\beta$ -cloroetilamina, pág. 535.  
 3-metil-cloroquina, pág. 523.  
 Metil-dihidro-morfinona, pág. 407.  
 Metil-ergobasina, pág. 480.  
 5-metil-5-fenil-hidantoína, pág. 405.  
 3-metil-isoquinoleínas, pág. 594.  
 2-metil-6-oxi-1,4 naftoquinona, pági-  
 na 568.  
 Metil-tiouracilo, págs. 488 y 489.  
 Metionina, págs. 471, 473, 551 y 610.  
 Metopón, pág. 407.  
 Metopryl, pág. 403.  
 Metoquina, pág. 513.  
 Metoxi-metil-2-carboxifenilgloxal, pá-  
 gina 565.  
 Metrazol, pág. 412.  
 Miadone, pág. 410.  
 Mianesina, págs. 401 a 403.  
 Micetina, pág. 562.  
 Micronomoperina, pág. 554.  
 Monomestrol, pág. 600.  
 Mono-metóxi-metil-furano-cromona,  
 pág. 440.  
 Mostazas nitrogenadas, págs. 534 a 538.  
 MT 6, pág. 602.  
 Mucosa intestinal de cerdo, pág. 597.

## N

Nafazolina, pág. 437.  
 Neo-antergán, págs. 420, 424, 426 a 433.

Neo-heteramina, págs. 420, 424 y 426.  
 Neomicina, págs. 554 y 562.  
 Neo-octón, pág. 594.  
 Neosínefrina (Clorhidrato de), pág. 437.  
 Nisina, pág. 553.  
 Nitrostán, pág. 538.  
 Nivaquina (C, M y R), pág. 523.  
 Notasilina, pág. 554.  
 Notatina, págs. 550, 554 y 563.  
 Novargeno, págs. 421 y 424.  
 N-propil-metil-éter, pág. 403.  
 Nu 1504, pág. 421.

O

Occitócicos, pág. 599.  
 Octín (Clorhidrato de), pág. 437.  
 Octofollín, pág. 601.  
 Oenetyl, pág. 592.  
 Ondas ultrasonoras, pág. 611.  
 Oro radioactivo, págs. 527 y 610.  
 3-orto-toloxi-1,2-propanodiol, pág. 418.  
 Oxícel, págs. 470 y 471.  
 Oxíglucósido de Visgacín pág. 441.  
 Oximetilamida del ácido piridín-3-carbónico, pág. 598.  
 5-oxi-2-oximetil-gamma-pirona, página 567 y 568.  
 3-oxi-4-metoxi-25-toluquinona, página 566.

P

P. A. B. A., pág. 545.  
 Paludrina, págs. 520 a 523.  
 Pamaquina, pág. 513.  
 Parasiticina, pág. 554.  
 Paredrina, pág. 437.  
 Paritol, pág. 475.  
 Parpanit, pág. 412.  
 P. A. S., págs. 505 a 510, 512 y 581.  
 p-aspirina, pág. 595.  
 Patulira, págs. 550, 554 y 564.  
 Pavatrina, pág. 421.

Película de fibrina, pág. 466.  
 Penatina, págs. 554 y 563.  
 Penicilamina, pág. 570.  
 Penicilina, págs. 435, 488, 501, 550, 551, 552, 554, 563, 568 a 577 y 610.  
 Penicilina-procaína, pág. 574.  
 Pentametilén-bis-trimetilamonio, página 446.  
 Pentamidina, pág. 538.  
 Pentaquina, págs. 514, 515 y 516.  
 3-pentenil-penicilina, pág. 566.  
 Peristón, pág. 462.  
 Permonid, pág. 408.  
 Persedón, pág. 411.  
 Petidón, pág. 406.  
 Petimalín, págs. 406 y 407.  
 Phemerol, pág. 604.  
 Phenantoína, pág. 405.  
 Phenergán, pág. 421.  
 Picrotoxina, págs. 412, 436 y 437.  
 Piocianasa, págs. 553 y 558.  
 Piocianina, págs. 553 y 558.  
 3-(1-piperidil)-1-fenil-1-ciclohexil-1-propanol, pág. 414.  
 Piperidinas, pág. 595.  
 Piranisamina, pág. 420.  
 b-piridil-etileno-metilamina, pág. 425.  
 Piridina (Derivados de), pág. 514.  
 Piridindeno (Derivados de), pág. 421.  
 Plasma bovino desanafilactizado, página 465.  
 Plasma desecado, pág. 464.  
 Plasma humano conservado, pág. 463.  
 Plasmocida, pág. 513.  
 Plasmolina, pág. 513.  
 Polamidón, pág. 410.  
 Polibromuros, pág. 528.  
 Polimetilén-bis-trimetilamonio, pág. 446.  
 Polisulfamidoterapia, págs. 543 y 544.  
 Polivinilpirrolidona, pág. 462.  
 Polymixina, págs. 553, 559 y 560.  
 Prequina, pág. 513.  
 Prisco, pág. 420.  
 Privina, págs. 420 y 437.  
 Proactinomicina, págs. 554 y 563.  
 Prodigiosina, pág. 553.

Proguanil, pág. 520.  
 Promín págs. 542, 543 y 581.  
 Promizol, págs. 542 y 543.  
 Propiltiouracilo, págs. 489 y 490.  
 1-propoxi-2-amino-4-nitrobenzol, pági-  
 na 598.  
 Protamidina, pág. 538.  
 PT 9, pág. 425.  
 Pteropterín, pág. 530.  
 Pyo (compuestos), págs. 553 y 558.  
 Piribenzamina, págs. 420, 424 y 426 a  
 433.

## Q

Quercetina, pág. 496.  
 Quercetrina, pág. 497.  
 Quercitina, pág. 497.  
 Quercitrósido, pág. 497.  
 Quinacrina, pág. 513.  
 Quinoleína (derivados de), pág. 514.

## R

R-51, pág. 558.  
 R-52, pág. 558.  
 Radioantimonio, pág. 610.  
 Radioarsénico, pág. 610.  
 Radioazufre, pág. 609.  
 Radiocarbono, pág. 609.  
 Radiocinc, pág. 527.  
 Radiocobalto, págs. 527 y 610.  
 Radioestroncio, pág. 610.  
 Radiofósforo, págs. 527 y 609.  
 Radiohierro, pág. 609.  
 Radio-oro, págs. 527 y 610.  
 Radioplata, pág. 528.  
 Radiosodio, págs. 527 y 609.  
 Radiotántalo, pág. 610.  
 Radioyodo, págs. 491, 526, 527 y 609.  
 Rammnoglucósido, pág. 494.  
 Rayos Roentgen, pág. 526.  
 Rayos X, pág. 526.  
 Relaxar, págs. 401, 402 y 403.

Resochina, págs. 514 y 515.  
 Revoxil Labas, pág. 592.  
 Rhizopterina, pág. 453.  
 Ricinoleato sódico, pág. 606.  
 2325 RP, pág. 420.  
 2339 RP, pág. 420.  
 2786 RP, pág. 420.  
 2987 RP, pág. 413.  
 3015 RP, pág. 421.  
 3277 RP, págs. 421 y 424.  
 Rutina, págs. 494 a 499.  
 Rutinosa, pág. 495.

## S

S 51, pág. 421.  
 Sales de talio, pág. 547.  
 Salicilatos, pág. 505.  
 Sangre conservada, pág. 463.  
 Sarmentogenina, pág. 493.  
 Sedantoinal, pág. 405.  
 Sedulón, pág. 411.  
 Serosul OT, pág. 604.  
 Silica gel, pág. 596.  
 Sinhexil, pág. 414.  
 SN 7618, pág. 514.  
 SN 13276, pág. 514.  
 Sodio radioactivo, págs. 527 y 609.  
 Sontoquina, pág. 523.  
 Spergón, pág. 605.  
 Spongostán, pág. 470.  
 Staticín, pág. 574.  
 Stilpalmitato, pág. 600.  
 Strepturín, pág. 543.  
 Subtilina, págs. 553, 555 y 556.  
 Subtilisina, pág. 553.  
 Succinil-sulfatiazol, pág. 541.  
 Suero de Bogomoletz, pág. 539.  
 Suero humano conservado, pág. 463.  
 Suero humano desecado, pág. 464.  
 Sulfadiazina, pág. 434.  
 Sulfaguanidina, pág. 543.  
 Sulfamidas, págs. 509, 517, 523, 540 y  
 550.  
 Sulfamilón, pág. 540.

Sulfasuxidina, pág. 541.  
 Sulfetrona, págs. 542 y 581.  
 Sulfona P, pág. 543.  
 Sulfoveronal, pág. 491.  
 Surifal sódico, pág. 404.  
 Suspensiones de hematíes, págs. 466 y 467.  
 Synkamina, pág. 568.  
 Synkavit, pág. 568.

T

Talio (Sales de), pág. 547.  
 Tanino-azo-sulfatiazol, pág. 542.  
 Tántalo radioactivo, pág. 610.  
 Tastromín, pág. 420.  
 T.B.I 698, págs. 510 a 512.  
 Tephorín, págs. 421, 426, 427, 429, 431 y 432.  
 Terpénicos (Derivados), pág. 605.  
 Tetracloro-p-benzoquino, pág. 605.  
 Tetracloro-p-mentano, pág. 605.  
 Tetraetilamonio (bromuro), pág. 446.  
 Tetraetilamonio (Cloruro de), pág. 445.  
 Tetrahidro - cannabinol (Derivado de), página 414.  
 1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-naftol-butirato, página 605.  
 Therylene, págs. 420, 424, 426, 430 y 432.  
 Thionarcón, pág. 404.  
 Thiourea, págs. 486 y 487.  
 Timina, pág. 458.  
 Tioacetamida, pág. 487.  
 Tiobarbital, pág. 491.  
 Tiobenzamida, pág. 487.  
 Tiocianatos, págs. 444, 486 y 498.  
 Tiocianacetato de isobomilo, pág. 606.  
 Tiodifenilamina (Derivados de), páginas 421 y 423.  
 Tiofénicos (Derivados de), págs. 420, 426 y 428.  
 Tiohidantoínas, pág. 487.  
 Tiomerín, pág. 602.  
 Tiomidilo, pág. 489.

Tiosemicarbazona del p-acetamino-ben-zaldehído, pág. 510.  
 Tiouracilo, págs. 486 a 489.  
 Tireostat, pág. 489.  
 Tiroidina, págs. 550, 553 y 556.  
 Tirosina, pág. 488.  
 Tirosinasa, pág. 444.  
 Tirotricina, págs. 553 y 556.  
 Tiroxina, pág. 488.  
 Titralac, pág. 596.  
 Tolena, pág. 543.  
 Tolopán, pág. 418.  
 Tonzilamina, pág. 420.  
 Trasentina, pág. 421.  
 Treonina, pág. 551.  
 Triclorocanfano, pág. 605.  
 Tricloroetilamina, pág. 535.  
 Tridiona, pág. 406.  
 Trilene, págs. 403 y 404.  
 Trimedón, pág. 421.  
 Tripeleenammina, pág. 420.  
 Triptófano, págs. 471 a 473.  
 Trisilicato de alúmina, pág. 575.  
 Tritio-p-metoxifenil-propeno, pág. 597.  
 Trombina, pág. 466.  
 Tromexán, pág. 474.  
 Tuamina (Sulfato de), pág. 437.

U

Ultrasonido, pág. 611.  
 Uracilo (Derivados de), pág. 487.  
 Uretano, págs. 533 y 534.  
 Urotropina, pág. 543.  
 Ustina, pág. 555.

V

Varón, pág. 599.  
 Vinbarbital sódico, pág. 404.  
 Violaceína, págs. 553 y 559.  
 Viridina, pág. 555.

Visnagín, pág. 440.  
Vitamina B<sub>12</sub>, págs. 459, 460 y 461.  
Vitamina B<sub>14</sub>, pág. 461.  
Vitamina P, págs. 496 y 497.  
Vitamina T, pág. 499.

## W

W. I. N. 246, pág. 546.  
W. I. N. 1.011, pág. 546.  
W. I. N. 2.848, pág. 420.  
W. I. N. 2.875, pág. 420.  
W. I. N. 2876, pág. 420.  
Worara, págs. 414 a 417.

## X

Xantomocinas, págs. 554 y 563  
Xilocaína, pág. 591.

## Y

Yodo-metilato de dimetilamino-1-metileno-dioxi-2-3-propano, pág. 437.  
Yodo-metilato de teofilina, pág. 442.  
Yodo-radioactivo, págs. 490, 491, 526 y 527.  
Yoduro de pentamentilenbistrimetilamino, pág. 446.