

LOS ANTIBIÓTICOS; GENERALIDADES. LA ESTREPTOMICINA; PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS * (LECTURA INTERPRETATIVA DE LA ESTREPTOMICINA)

Dr. P. PUIG MUSET

Los antibióticos actualmente son una rama tan extensa e importante de la química biológica que ya resulta difícil abarcarlos todos en una consideración de conjunto.

Antiguamente se llegaba al estudio y ensayo de los productos quimioterápicos partiendo de unas consideraciones teóricas más o menos firmes y se presumía que sintetizando cuerpos con determinadas características estructurales se llegaría a la acción deseada. Así se llegó por Erlich a los Salvarsanes y por Dogmack a las Sulfamidas. Pero a partir del descubrimiento de la Penicilina el procedimiento ha cambiado radicalmente. Para éstos se parte de productos del metabolismo de micro y de macro-organismos, los cuales se separan por métodos de tipo más bien empírico y una vez se ha demostrado biológicamente que el producto extraído es activo sobre determinados gérmenes se procede a su identificación química.

Por tanto, la fórmula química resultante es taxativamente una sorpresa para el investigador, ya que previamente no ha tenido ninguna presunción a este respecto.

La recopilación de los múltiples estudios de estos últimos años sobre este tema permite, no obstante, observar que entre la gran variedad de productos relacionados hay algunos puntos de contacto más o menos vagos. En efecto, muchos complejos moleculares activos tienen en su estructura cuerpos diferentes a los componentes normales del organismo humano, pero esta diferencia no estriba en su composición atómica cualitativa (por ejemplo, presencia de elementos metálicos raros) sino que a base de una misma composición cualitativa se encuentran simplemente disposiciones estructurales diferentes. Así, por ejemplo, en la Penicilina, Gramicidina, Tirocidina y otros se encuentran polipéptidos formados por aminoácidos desconocidos y que además tienen la común propiedad de ser ópticamente D cuando los constituyentes de las proteínas de nuestro organismo son, en proporción casi total, L. También se encuentran formas lactónicas y quinónicas no corrientes.

Este tipo de diferencias son de una importancia fundamental que permite situar el estudio de estas substancias dentro del concepto de metabólitos y anti-metabólitos o sea que los constituyentes de la mayor parte de los antibióticos a la luz de la fecunda teoría tan bien expuesta por WOOLLEY (1, 2) pueden considerarse como «factores competitivos» de los factores indispensables de nuestro organismo y los gérmenes patógenos que lo parasitan.

* Conferencia en el cursillo sobre el «Tratamiento de la Tuberculosis pulmonar por la Estreptomina». Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona (Servicio Dr. Cornudella) 22 - Marzo - 1949.

No entraremos en detalle sobre esta teoría de los factores competitivos, ya actualmente muy conocida y la cual hace pocos días ha sido glosada magistralmente por el Prof. ORIOL ANGUERA a cuya disertación, posiblemente oída por todos ustedes nos remitimos.

Para el caso de la Penicilina, se presume que la forma dextrogiro de sus aminoácidos azufrado Penicilamina puede ser importante en su actuación, pues para algunos aminoácidos biógenos se ha demostrado que mientras los normales (L) no actúan sobre el crecimiento de determinados gérmenes, la forma D de los mismos tiene acción inhibitoria (KOBAYASHI, FLING y FOX) (3), y sobre el mismo principio descansa la interesante teoría del cáncer de KOGL.

Por otra parte, GALE y TAYLOR (4, 5, 6 y 7), observaron que la penicilina impide la metabolización del ácido glutámico por los Stafilococos, para los cuales ya es sabido desde hace varios años, constituye un factor de crecimiento (8) y muy específico, ya que la glutamina no sólo no actúa, sino que es un antimetabolito (GROSSOWICZ) (9). A nuestro criterio esto podría estar ligado directamente con la presencia de derivados del ácido fenil-acético presente en la penicilina, para el cual ya se había señalado que combina específicamente con el ácido glutámico produciendo su eliminación (10). El ácido glutámico y sus derivados tienen importancia en la actuación de la Streptogenina (WOLLEY) (11).

Y así se podrían citar teorías y datos sobre todos los múltiples antibióticos descritos. Y siempre en el sentido señalado: la presencia en sus complejos moleculares de constituyentes que pueden actuar como factores competitivos de los factores esenciales de los gérmenes patógenos y de los animales superiores.

Este procedimiento de partir de unos hechos, o sea con productos antibióticos comprobados, para pasar después a las teorías y especulaciones sobre su posible actuación que es justamente al revés de cuando se parte de unas teorías preconcebidas, tiene la gran ventaja de forzarnos a considerar y estudiar unos puntos que sin ello difícilmente se hubieran abordado y en consecuencia fijarnos en aspectos del metabolismo de las afecciones patógenas que pueden ampliar en mucho los conocimientos etiológicos de las distintas afecciones.

Si nos concretamos a nuestro tema de hoy o sea la Estreptomina, veremos que se pueden hacer igual tipo de consideraciones que para todos los antibióticos y sobre todos sus grupos constituyentes, observando en sus primeras deducciones cuan relacionado está su estructura química con la composición del Bacilo de Koch y del cuadro tuberculoso. Y lo que es más importante es que como segundas deducciones se pueden sacar orientaciones para la obtención de nuevos derivados que superen su actuación y mejoren su tolerancia.

* * *

Si observamos la adjunta fórmula de la Estreptomina, poca cosa veremos y poco nos orientaremos sobre su actuación. Los que no recuerden o no conozcan la Química Orgánica sólo verán un montón de Carbonos e Hidrógenos y algunos Oxígenos y Nitrógenos. Los que recuerden la química orgánica podrán leer sus distintas agrupaciones estructurales, pero también quedarán sin «ver» su actuación.

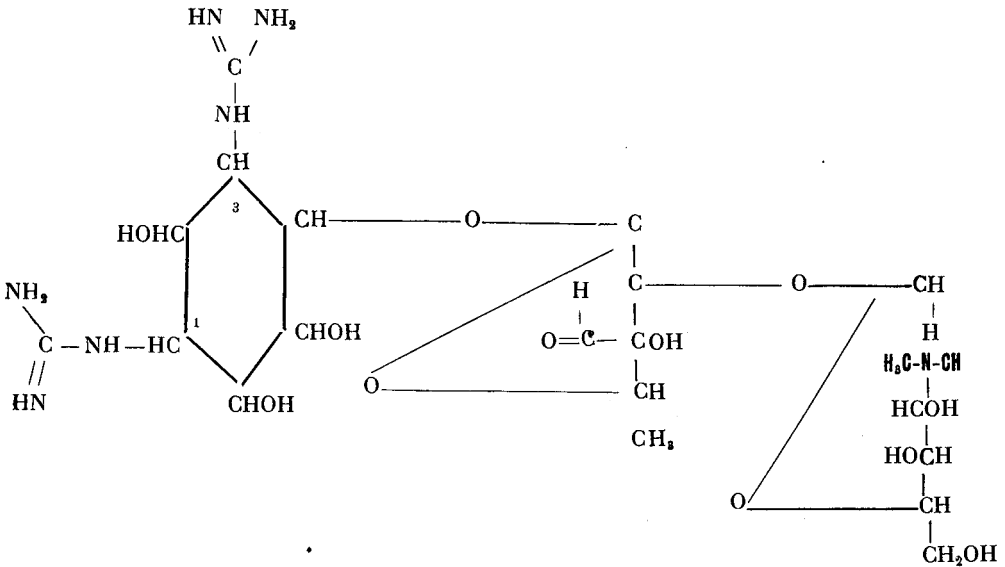
Pero en cambio si observamos detenidamente sus constituyentes y buscamos frente a qué factores del fisiologismo normal pueden actuar como «competidores» veremos que podremos interpretar esta fórmula como se interpreta una receta magistral en que atribuimos a cada componente (piramidón, fenacetina, etcétera) una actuación farmacológica definida.

Empecemos pues por el primer grupo, la Estreptobiosamina y de éste su fracción Metil-L-glucosamina.

Metil L Glucosamina

Este cuerpo es una hexosa con un grupo amínico metilado, cuerpo extraordinariamente semejante a la Glucosamina que es constituyente normal del Bacilo de Koch y forma parte con relativa abundancia del organismo humano, especialmente en su combinación con el ácido glucorónico formando las mucinas. También en estos organismos se encuentra en forma metilada, pero en

Estreptomicina (C₂₁ H₃₉ N₇ O₁₂)



Estreptamina + 2 Guanidina L - Streptosa + N - metil - L glucosamina

Estreptidina

Estreptobiosamina

1,3 - diguanido 2 - 4 - 5 - 6 tetrahydroxydohexano

N - metil - L - glucosaminido - streptosido - estreptidina

cambio no se observa nunca en la forma L, pues aislada o constituyente de las mucinas es siempre D.

Antes de seguir adelante, tenemos que hacer mención a que no se tiene la absoluta seguridad de si la hexosa en cuestión es la glucosa o la manosa (12). Estos dos cuerpos son extraordinariamente semejantes (epimeros) y se pasa de unos a otros con extraordinaria facilidad. Por otra parte, existe un tipo de Estreptomicina, la Mannosa-estreptomicina, según la denominación de WAKSMAN (13) en que está presente este glúcido en gran proporción (14 a 17). Hace-

mos esta observación para señalar que en el Bacilo de Koch entre los pocos glúcidos que se encuentran existe precisamente la Mannosa (18, 19).

La metil-L-glucosamina, pues, tiene posibilidades de ser un factor competitivo sobre la D-Glucosamina. Veamos en consecuencia qué importancia biológica tiene esta última con especial referencia al cuadro de la Tuberculosis.

Los investigadores franceses LEPINE y BIERRY, entre otros (20, 21, 22) se han ocupado de estudiar la fracción del azúcar proteico en la sangre o sea los glúcidos combinados con proteínas que no se detectan directamente al dosificar la glucemia, sino después de una hidrólisis especial, fracción que está formada por manosa, glucosamina y algo de galactosa, estando la glucosamina en forma acetilada. Mientras que los valores normales son de 0,60 a 0,80 por mil, en la tuberculosis pulmonar, cáncer y nefritis hay un aumento hasta 2 y 3 grs. Y esto lo confirman los americanos WEST, CLARKE y KENNEDY. (23).

Por tanto en la tuberculosis hay un aumento de Glucosamina sanguínea. He aquí un primer dato.

De otra parte los japoneses KUROYA y KUROSE (24) indican que se aumenta la virulencia de los estafilococos añadiendo glucosamina al medio de cultivo y utilizan la propiedad de escindir la glucosamina para diferenciar la virulencia de los estafilococos. En un trabajo más reciente de BERNHEIMER y ROBBART (25) se estudia sistemáticamente el efecto de los diversos azúcares en relación a la formación de estreptolisina (el factor lítico o patógeno de los estreptococos, no confundir con el antibiótico) y en esta lista vemos como uno de los más activos es la Glucosamina.

Y si de la glucosamina pasamos a su derivado más importante, la mucina, encontramos que ésta es por excelencia un producto que disminuye la resistencia de los organismos frente a las infecciones. Hay un magnífico y completo estudio de L. OLITZKI (26) en que se recopilan todos los datos en este sentido que son numerosísimos y concordantes. Entre éstos, nos interesa resaltar los de MILLS y COLWELL (27) quienes mediante la adición de mucina a una suspensión de Bacilos logran que estos produzcan lesiones más extensas. J. ORIOL ANGUERA en colaboración con CARTAÑA (28) también señalaron entre nosotros la importancia de las mucosidades como medios de cultivo.

Pero en este sentido resulta definitivo el trabajo de MILZER y LEVINE (29) publicado en octubre pasado en que proponen un método para el diagnóstico biológico rápido de la Tuberculosis y que consiste, siguiendo a MILLS y COLWELL ya citados, en adicionar al producto en examen mucina gástrica, partes iguales de una sol. al 5 % de mucina en vez de la sol. sal. e inoculado intraperitonealmente al cobayo. Con esta técnica obtienen ya lesiones macroscópicas linfáticas y peritoneales a los 10 días, mientras que no se observan lesiones en este plazo si el producto bacilar fué inyectado en solución salina fisiológica.

Vemos pues que la Glucosamina, tanto en forma pura como en forma compleja, constituyendo la mucina, tiene un efecto patógeno evidente en el cuadro de la tuberculosis, por tanto si la fracción metil-L-glucosamina de la estreptomina la interpretamos como un antimetabolito de la mucina es evidente que tenemos una explicación de su actuación.

Pero antes de analizar otros constituyentes de la Estreptomina, queremos detenernos algo en la importancia terapéutica que otros glúcidos y sus derivados pueden tener en la evolución de la tuberculosis.

Los tipos de mono-hexosas biógenas son muy reducidos y entre ellos se pasa muy fácilmente de unos a otros. Así, por ejemplo, la Glucosa, Mannosa y Frutosa se transforman de unas a otras mediante la forma enólica común. La Galactosa forma un grupo aparte y su transformación en las primeras es mu-

Especialidades Salicílicas:

SALI-SOD

FORMAS:

- Solución
- Efervescente
- Endovenoso
- Intramuscular
- Comprimido

Nuestro cuadro de especialidades salicílicas, constituyen la feliz realización de la labor más completa y racional llevada a cabo hasta la fecha, dentro de la difícil terapéutica antirreumática.

SALI-FENIL

FORMAS:

- Intravenoso
- Intramuscular
- Comprimido

L A B O R A T O R I O F I D E S

DIRECTOR FARMACÉUTICO: MARTÍN CUATRECASAS

Valencia, 304 - BARCELONA

C. S.º n.º 133

¡ Novedad !

ANTISTINA

ANTIALÉRGICO DE GRAN EFICACIA



Indicaciones principales:

Urticaria

Alergias Alimenticias

Prurito Eczematoso

Choque Anafiláctico

Fiebre del heno

Exantema Sérico, etc.

Tubo de 20 comprimidos

Caja de 5 ampollas de 2 c. c.



CIBA, S. A. de Productos Químicos - Barcelona

cho más difícil. (Sobre este tema hemos efectuado trabajos experimentales en colaboración con los Prof. VILANOVA, G. VALDECASAS y CASANOVAS). (30).

En los estudios antiguos ya se observó que mientras los azúcares del tipo Glucosa son fácilmente metabolizados por el Bacilo de Koch, estimulando su desarrollo, la Galactosa no es atacada. Y es más, según los trabajos de LEVY, BLUMENTHAL y MARXEN (1906-1908) (31) agitando una suspensión de Bacilos tuberculosos con una solución de Galactosa al 25 % se produce una rápida atenuación de su poder patógeno y al cabo de 3 ó 4 días se produce su muerte. La casa Schering puso a la venta la especialidad «Tebean» fundada en estos estudios (32).

Como derivados complejos de la Galactosa tenemos un tipo mucóide que es la condrosamina o galactosamina, sustancia fundamental de los cartílagos y unida a lípidos constituye los cerebrósidos llamados también galactolípidos.

Con referencia a los cartílagos recordemos que en el magnífico libro E. AUBERTIN (33), que estudia la influencia del terreno en la Tuberculosis se clasifica los tejidos en dos grupos: refractarios y de predilección. Y entre los refractarios como a primera categoría cita el Cartilago, Tendones, Nervios y Paredes vasculares, todos ellos precisamente ricos en condrosamina y los cuales en caso de invasión bacilífera o son inatacados o son los últimos en serlo, quedando muchas veces como una isla en medio de una región afectada.

Esta apreciación clínica es evidentemente muy objetable y sujeta a muchas excepciones como toda regla patológica, pero indudablemente es un hecho a sumar a los otros.

Si ahora observamos los cerebrósidos, los otros cuerpos ricos en galactosa. Vemos que estos, además de encontrarse en el cerebro, como su nombre indica, se encuentran también en los leucócitos (34). Pero además hay unos estudios de NUTINI y LYNCH (35-36) en los que con extractos de cerebro de buey producen una bacteriostasis muy amplia que abarca a las razas Penicilino-resistentes. Y si contrastamos detenidamente la técnica de extracción que describen estos investigadores veremos que obtienen precisamente la fracción galacto-lípida del cerebro (37).

La acción directa de los cerebrósidos frente al Bacilo de Koch no ha sido estudiada concretamente, pero en varios trabajos se pueden recoger datos que no niegan esta acción sino que más bien la apoyan. Así, por ejemplo, R. J. DUBÓS (38) en su serie de trabajos sobre la acción de los ácidos grasos frente a los Mycobacterios demuestra que así como la sfingosina favorece el crecimiento del Bacilo «in vitro» los cerebrósidos son inactivos.

Resumiendo pues, vamos que así como la glucosamina y su derivado la mucina son unos factores de crecimiento y desarrollo del Bacilo de Koch es de presumir que el tipo especial de glucosamina existente en la Estreptomocina actúe como antagónico de ella. Y hemos visto asimismo como un producto natural algo diferente de la glucosamina, la galactosamina y sus derivados poseen propiedades antagónicas a la glucosamina. Esto último es un dato a tener en cuenta en la concepción de nuevos productos antibióticos.

L - Estreptosa

La Estreptosa fundamentalmente es una pentosa o sea un tipo de azúcar con cinco átomos de carbono. El grupo aldehído unido al carbono 3 es puramente una cadena lateral que no afecta la clasificación de la cadena. La diferencia fundamental de esta pentosa con las otras pentosas biógenas son por una parte la presencia del grupo carbónilo citado y por otra el hecho de que al igual que la glucosamina citada es ópticamente dextrogira.

Las pentosas son muy importantes en bioquímica. En primer lugar seña-

laremos que son constituyentes del Bacilo de Koch, en el cual hay los dos tipos principales, una la Arabinosa que está en la fracción fosfatídica del Bacilo junto a la Mannosa y el Inositol. Y también se encuentra la Ribosa y Ribodosa formando parte de los Acidos nucleínicos y posiblemente del Acido tuberculínico como señalaron JOHNSON, BROWN y COGHILL (39).

En cuanto a la importancia en el fisiologismo de las Ribosas es enorme. Recordemos que son constituyentes obligados de los Acidos Nucleínicos por conjunción con el ácido fosfórico y una purina o pirimidina y por ello forman parte de los nucleótidos, de los ácidos adenílicos, de la cozimasa o codehidrasa y del fermento amarillo de Warbrug en conjunción con la Vitamina B₂. En demostración de lo fundamental que es la presencia de la Ribosa en los cuerpos citados, señalaremos los estudios de CHRISTOPHERS y sus colaboradores, entre los cuales hay nuestros compatriotas MEDINAVEITIA y J. RAVENTÓS (40), los cuales han efectuado ensayos sustituyendo esta pentosa de la vitamina B₂ por otros glúcidos y obtienen productos totalmente inactivos y en algunos casos se produce una antivitaminas (41).

Por tanto la presencia de esta pentosa en la fórmula de la estreptomycinina puede hacer pensar «a priori» que este cuerpo pueda actuar frente al metabolismo de los ácidos nucleínicos y compuestos afines y en efecto se confirma experimentalmente que existe una intensa interrelación.

Dos investigadores de prestigio se han ocupado separadamente de este tema: VON EULER y COHEN. En 1947 S. S. COHEN investigando las nucleínas de los virus y los tejidos observó que la estreptomycinina forma con estos unos complejos de adición, los cuales no son atacados por la desoxiribonucleasa correspondiente. Y según el mismo COHEN (42) de las dos fracciones de la estreptomycinina, los azúcares y la streptotidina sólo los primeros son responsables de esta combinación, ya que con la segunda sola no se logra en absoluto.

Parece pues un caso típico de que la pentosa de la Estreptomycinina se fije por adsorción selectiva sobre la molécula del Acido nucleínicico que ya contiene una pentosa.

Y de este hecho experimental, los franceses MACHBOEUF y GROS (43) deducen toda una teoría para explicar el mecanismo de acción de la estreptomycinina y aportan en su trabajo el dato de que la estreptomycinina inhibe fuertemente (60 %) la despolemerización del Acido Ribonucleico por el Clostridium sporogenes y evita la lisis que este Clostridium produce sobre los mononucleótidos purínicos.

O sea que según estos autores la acción central de la estreptomycinina es sobre el catabolismo sobre el cual frena la despolemerización y evita la lisis.

Simultáneamente el americano COHEN se ha ocupado de este tema von EULER, aportando datos de tanto o más interés no tenidos en cuenta por MACHBOEUF al plantear su teoría.

VON EULER comprobó también que la estreptomycinina se combina específicamente con las nucleínas (44), aunque parece ser que este investigador atribuye en parte esta acción a la guanidina presente en la molécula (45), lo que se contradice con la observación de COHEN de que la Streptidina no actúa. Pero además von EULER demuestra que la acción de la estreptomycinina inhibiendo el crecimiento de los estafilococos, estreptococos y proteus es inhibida por la acción del ácido ribonucleico. El antibiótico también manifiesta una acción frenadora sobre la germinación de algunas semillas y también en este caso el ácido ribonucleico lo inhibe (46-47). En la germinación la presencia de la estreptomycinina impide muy especialmente la formación de clorofila, en las condiciones experimentales la plántulas de centeno y otras llegan a crecer pero completamente blancas (48, 49, 50, 51 y 52). Esta última acción de la estreptomycinina

según los estudios de von EULER se inhibe poquísimos por la tiamina y ácido indol-acético (una hormona vegetal) y en cambio se inhibe más por el ácido pantoténico y por el Inositol; de este último hablaremos extensamente dentro de poco.

Otros investigadores, tales como el belga MASSART (53-54) confirman estos datos observando al mismo tiempo que esta acción de la estreptomina es similar a la de otros productos, entre ellos colorantes básicos y las acridinas.

Sobre la importancia de las nucleínas y sus fermentos en la génesis de los exudados pleurales nos remitimos a los trabajos recientes de SHERRY y colaboradores (55-56).

Todos estos datos son ciertos y en efecto es indudable que existe una interrelación entre estreptomina y metabolismo nucleínico, ahora bien, de aceptar este hecho a querernos explicar todo el mecanismo estreptomínico por este camino, como pretenden MACHBOEUF y GROS, existe gran distancia. Entre las muchas objeciones que se pueden hacer hay el hecho de que las otras sustancias que también tienen esta propiedad, tales como las acridinas, no manifiestan una acción bacteriostática del tipo de la estreptomina y menos en relación al Bacilo de Koch.

Resumiendo, pues, vemos que de la fracción glucídica de la Estreptomina, sus dos componentes pueden ser, uno antimetabólito de la Glucosamina y en consecuencia de la mucina, la cual acelera y agrava la infección tuberculosa y otro puede inhibir el metabolismo nucleínico que en todas las afecciones y en especial la tuberculosis pulmonar tiene especial importancia.

Si de la fracción glucídica o estreptobiosamina pasamos a la estreptidina encontraremos todavía más datos que permiten explicar la acción antimetabólica general del antibiótico y concretamente sobre el Bacilo de Koch.

La estreptidina está formada por la conjunción de estreptamina y dos moléculas de guanidina. Los estudiaremos por separado.

Estreptamina

Buscando el paralelismo entre este constituyente de la estreptomina y los productos biógenos conocidos, entramos en consideración directa con el Inositol, del cual la estreptamina se diferencia simplemente porque tiene dos hidroxilos sustituidos por dos radicales NH_2 .

El Inositol por su especial fórmula puede tener muchos isómeros, pero en este caso y a diferencia con los azúcares, el Inositol de la estreptomina y el biológicamente activo corresponden a la misma isomería óptica o sea la meso, como han demostrado CARTER y colaboradores mediante la oxidación por el «Acetobacter suboxidans» que oxida específicamente la forma meso (57-58).

Y sobre la actuación biológica de este cuerpo podemos dar datos del máximo interés.

1.º El Inositol es un constituyente del Bacilo de Koch. La presencia del Inositol en este bacilo fué señalada primeramente por ANDERSON en 1930 (59) y confirmado por muchos otros, en especial el suizo BLOCH (60), el francés M. A. MACHEBOEUF (61) y el mismo ANDERSON en 1938 (62).

La forma en que se encuentra en el bacilo es en la fracción fosfatídica y unido a la manosa. Pero al decir fosfatídica no se interprete Lecitina como se acostumbra, pues a diferencia de éstas no hay colina en tal fracción. Los fosfatidos del Bacilo están formados por la unión directa del ácido glicerosfórico con los ácidos grasos o sea forman ácidos fosfatídicos, los cuales están en forma de sales Magnésicas y Cálcidas. Este tipo de ácidos también ha sido descrito por CHAMBESS y FORSTER (63) para los fosfatidos presentes en los vegetales,

en especial en el germen de trigo, que nosotros hemos estudiado en otras ocasiones (64). La unión de estos ácidos con la Mannosa y el Inositol no se conoce con exactitud como se desprende de los recientes estudios de ANDERSON que se ha planteado de nuevo este problema (65-66). Es de señalar que de las variedades del Bacilo de Koch y sus semejantes, el bacilo humano es el más rico en Inositol, pues mientras este contiene 8,9 gr. por cien, el aviario tiene 3, el bovino 3,5, el de Timotée 2,2 y el de la lepra 0,6. En el B. C. G. CHARGAFF y SCHAFFER también lo han detectado (67).

Lo anterior sería un dato para explicar sus diferencias de patogeneidad. Y como complemento de esto tenemos los trabajos de M. FAURE (68), la cual en su tesis doctoral hace un estudio comparativo del poder hepténico de diversas fracciones de los lípidos bacilares y encuentra que las más activas son precisamente las que contienen más Inositol.

2.º El Inositol es un constituyente normal del organismo humano. Desde los primeros estudios efectuados en el siglo pasado sobre la importancia y distribución de este factor se sabe que se encuentra en el organismo humano y especialmente en el tejido muscular y en el cerebro e incluso se determinó que los organismos jóvenes contienen mucho más que los viejos (69-70). El cerebro de un conejo joven contiene 7,2 por 100, mientras que el de su madre contiene 0,3 por 100 (71). Esto coordina con su presencia en los vegetales, que en donde más abunda es en los gérmenes y embriones (72). En cuanto a la manera como está unido el Inositol con los otros constituyentes celulares, los conocimientos son muy recientes y en ello ha tenido parte primordial el investigador catalán J. FOLCH, el cual en colaboración con WOOLLEY (73, 74 y 75) demostró que el Inositol está en la fracción fosfatídica del cerebro unido a la cefalina. O sea, en forma parecida a como existe en el Bacilo que hemos expuesto antes y a como está en los lípidos de la soja, como demostró hace años KLENK (76). Los trabajos de FOLCH han sido comprobados por otros investigadores, entre ellos BLUMBERG (77). Y es tan constante y de difícil separación esta asociación del Inositol con los fosfátidos que WOOLLEY ha propuesto la denominación de Lipositol para designar este complejo, palabra que ha sido aceptada plenamente por cuantos se ocupan de este tema. En su consecuencia, nosotros, a continuación, siempre que hacemos referencia al Inositol como constituyente tisular nos referiremos al Lipositol.

3.º Funciones fisiológicas del Inositol.

El Meso-Inositol es uno de los primeros factores de crecimiento que se descubrió. En 1901 WIELDERS (78) designó como BIOS a la hipotética sustancia que estimulaba el crecimiento de las levaduras y EASCOTT en 1928 (79) logró aislar la primera sustancia pura de este complejo, que resultó ser el Meso-Inositol y le denominó Bios I englobando el resto como a Bios II, el cual posteriormente se ha visto que son el Acido pantoténico, Biotina, Beta-alanina, Tiamina, etc.

O sea que la adición de Meso-Inositol a un cultivo de levaduras produce un aumento considerable de su crecimiento. Aunque desde un principio ya se observó, los estudios recientes de POSTERNACK (80-81), demuestran que la especificidad óptica resulta ser de una importancia fundamental, actuando casi exclusivamente la forma Meso.

Así como estos datos son muy conocidos existen otros que no lo son tanto, pero que nos interesan primordialmente a nosotros por cuanto se refiere a la acción de este factor frente al crecimiento del Bacilo de Koch. En efecto, hay un trabajo aparecido en 1912 en los C. R. debido a ARMAND-DELILLE, MEYER, SCHAFER y TERROINE (82) en que demuestran que el Bacilo tuberculoso crece muy bien en medios de cultivo adicionados de Inositol. Esto pasó desapercibido

por cuanto en el mismo trabajo se señalaba que además de Inositol la Glucosa actúa como estimulante y la Glucosa resultaba mucho más manejable en todo Laboratorio. Posteriores estudios justifican esta sustitución que es consecuencia de la estructura química de la glucosa, la cual puede transformarse con sólo ciclarse, y ello se produce en muchas circunstancias (83).

Más adelante NAO UYEI (84) publicó un trabajo en que estudió el efecto de algunos extractos de patata sobre el crecimiento bacilar, ensayando entre ellos el Inositol y llega a la conclusión de que este factor estimula el metabolismo del Bacilo favoreciendo su rápido desarrollo cuando ya se inicia su crecimiento. Este trabajo ha sido poco citado con referencia al Inositol porque en su título («The Nature of the growth-promoting active principle in the potato») no se hace referencia a ello.

Por otra parte en estudios posteriores se confirma estos datos, así POPE y SMITH (85) demuestran que en un medio de cultivo con glicerina, el Bacilo de Koch sintetiza varias vitaminas del grupo B y entre ellas y en mucha cantidad el Inositol y el Ácido nicotínico y en más cantidad el bacilo humano que el bovino, lo que concuerda perfectamente con los datos de ANDERSON ya señalados de que el Bacilo humano hay mucho más Inositol que el bovino.

También hay los magníficos estudios de DUBOS (86) que han dado por resultado el nuevo medio de cultivo que lleva su nombre.

Este investigador del Rockefeller Center en su primer trabajo propuso una modificación al medio sintético de LUNG, consistente en adicionar a él algo de lipositol, (el cual le suministró FOLCH y PI, según hace constar DUBOS en nota marginal), algo del derivado del monooleato de sorbitol denominado «Tween 80» y unas gotas de suero fresco. En este medio el crecimiento es ya ostensible a las 48 horas y además se logra el desarrollo en profundidad al revés de lo que ocurría con las antiguas técnicas y que había permitido clasificar al Bacilo de Koch como aerobio estricto.

En trabajos posteriores, DUBOS (87-88) se decía algo de su primitiva orientación y considera que lo más importante de sus modificaciones es la adición del «Tween 80» y además el suero fresco lo sustituye por su fracción V seca.

Es evidente que tiene un valor el que en este nuevo medio de cultivo que supera inconmesurablemente los antiguos, se haya logrado con la adición conjunta de lipositol y el hecho de que después no se utilice es debido que tal como ocurrió en 1912 con el trabajo de ARMAND-DELILLE y colaboradores, la presencia en el medio de glicerina o de glucosa facilitan al bacilo los síntesis del inositol, como han comprobado POPE y SMITH ya citados.

De estos datos puede presumirse de que el lipositol sea un factor favorecedor del desarrollo bacilar y de que el derivado del inositol existente en la estreptomycinina fuese su factor competitivo. Como hecho a propósito para confirmar esta suposición tenemos la observación de RHYMER, WALLACE, BYERS y CARTER (89) de que el lipositol antagoniza directamente a la estreptomycinina en los cultivos «in vitro». Llegaron a este ensayo al ver que los extractos de corazón producían la anulación del poder bacteriostático de la estreptomycinina y buscando cual podía ser el componente activo ensayaron el lipositol que les suministró su descubridor J. FOLCH.

Poco después, SMITH, EMMART y McCLOSKEY (90), efectuaron un ensayo paralelo al anterior pero «in vivo», en cobayos. Y encuentran que mientras la inyección diaria de Inositol al cobayo tuberculizado no modifica en ningún sentido el curso de la enfermedad, en los cobayos tratados con estreptomycinina y los que simultáneamente a ésta se les inyecta Inositol, hay gran diferencia, pues en un gran porcentaje de los segundos, la estreptomycinina no manifiesta su acción curativa.

Añadamos a ésta, la observación de von EULER ya señalada de que el inositol anula el efecto de la estreptomycinina en la germinación de los vegetales.

Tenemos pues, verdaderamente unos datos objetivos en favor de una antagonización entre el lipositol y estreptomycinina, pero como todos sabemos, a los efectos de la terapéutica de la tuberculosis los datos experimentales en el tubo de ensayo tienen muy poco valor, ya que el aspecto clínico de esta afección dista mucho de ser una relación primaria de causa a efecto entre el bacilo y la enfermedad.

Veamos pues a continuación y esquemáticamente si hay algunos datos de tipo clínico a favor de este antagonización.

Primera observación. — Existe un antagonismo muy manifiesto entre la tuberculosis, por una parte, y la arterioesclerosis y las litiasis por otra. Estos dos tipos de enfermedades jamás se observan juntas (dentro del tipo de «jamás» que se puede decir en medicina).

En la arterioesclerosis, entre otras disfunciones, hay un aumento de colesterol, el cual se deposita en las arterias junto con calcio y otros componentes plasmáticos. En las litiasis, como es sabido, juega asimismo un gran papel las fluctuaciones de colesteroína. En la tuberculosis, por el contrario hay una hipocolesterinemia junto a una hipo calcemia.

Tanto en la arterioesclerosis como las litiasis mejoran notablemente con la administración de Inositol, de donde su actual aplicación clínica (91). Su acción como hemos demostrado nosotros (92) se potencia por el ion Magnesio, el cual antagoniza el calcio (93). (En la tuberculosis junto a la hipocalcemia hay hipermagnesemia (94).

Ahora bien, teniendo en cuenta que el inositol y los otros factores de tipo lipotrópico activos como el (la Colina por ejemplo) son de tipo vitamínico, se podría presumir que en aquellas afecciones que responden a su administración hay déficit vitamínico de ellas. (Recuérdase que actualmente está completamente admitido que las deficiencias vitamínicas pueden tener otros orígenes además del producido por la alimentación). Su acción como se ha demostrado es por metabolización de la colesteroína (95) que es un factor típico antilipotrópico. En consecuencia de este razonamiento, las afecciones como la tuberculosis que cursan con un déficit de colesterol se podría presumir que hay un nivel sobrenormal de lipositol y la acción de la estreptomycinina consistir simplemente en regularizar este nivel.

Como puede observarse esta afirmación es algo atrevida. Por ello vamos a exponer algunos datos que la puedan amparar.

1) Hemos dicho anteriormente que los organismos jóvenes tienen más lipositol que los viejos, pues bien, según se indica en las estadísticas la tuberculosis es más frecuente en los jóvenes que en los viejos (96).

2) Al Meso-inositol se le denomina también factor anti-alopecia, porque en determinadas condiciones previene y cura la caída del pelo (97-98). En la tuberculosis se ha observado y publicado por clínicos que es poco frecuente la calvicie (99) y según nos comunicó el doctor J. ORIOI existe un estudio japonés en que tras muciosas medidas establece que el crecimiento del pelo en los fímicos es mucho más acelerado que en los normales. En cambio, en las afecciones que hemos indicado pueden cursar con hipercolesteremia y son antagónicas de la tubércolis, se observa muy frecuentemente la calvicie.

3) El Meso-inositol es un factor lipotrópico por excelencia y factor lipotrópico, según las exposiciones fundamentales que dieron lugar a este concepto, significa que evita la esteatosis hepática de las grasas y su subsiguiente degeneración lipoidea. Los franceses denominan a este factor «vitamine anti foie gras»...

Pues bien, que la estreptomycinina puede actuar como antimetabólito de este

factor se demuestra en los estudios de MOLITOR y sus colaboradores del Departamento de Investigación de los Laboratorios MERCK (NEW JERSEY) (117) quienes inyectando estreptomina por vía endovenosa a perros y monos producen rápido deterioro renal y hepático observándose en la autopsia degeneración lipoidea de estos dos órganos. Por ello recomiendan vigilar el funcionamiento de estos órganos en los tratamientos estreptomínicos. Y siguiendo esta norma BROWNLEE (99) administra a sus enfermos 1 gr. de hidrolizado de proteína y 1 gr. de glucosa por kgr. de peso del enfermo tratado con estreptomina.

4) Si profundizamos algo en las propiedades del inositol como factor lipotrópico veremos que por definición tal factor es opuesto a los denominados antilipotrópicos y éstos los más característicos son la colesteroína y la cistina. De la primera ya nos hemos ocupado, observemos ahora que pasa con la segunda. «A priori» debe haber una disminución paralela a la colesteroína. Y por poco que nos documentemos vemos que así es realmente. En la tuberculosis hay hipocistinemia. GARRE y ALIZIERI (100) dicen «a mayor cantidad de cistina menor gravedad». MONCEAUX (101-102) en 1927 propuso una prueba funcional consistente en la cistinuria provocada, se daba al enfermo alimentos ricos en cistina (pescado, coles, etc.) y en los enfermos se observa gran eliminación de cristales de cistina por la orina con elevación del coeficiente $\frac{S_{neutro}}{S_{total}}$ el cual va de 16-18 a 20-30 - Esta disminución de cistina del organismo total tuberculizado lleva consigo una disminución del glutatión que es un tripéptido formado por cistina, ácido glutámico y glicocola. Según GARRÉ y ALZIERI la cistina y el glutatión en la tuberculosis son del orden de 25 y 156 mgr. por mil, mientras que sus cifras normales son 35 y 215 respectivamente.

O sea que se confirma que en la tuberculosis hay una disminución paralela de colesteroína y cistina, los dos factores farmacológicamente antagonizados por el inositol, y si a esto añadimos que todos los datos parecen indicar que en tal afección hay un aumento de lipositol vemos que hay una coordinación esperanzadora.

Busquemos ahora lo que puede significar para el organismo la disminución de estos compuestos. Y en cualquier bioquímica veremos cómo ambos tienen una función antitóxica neta, a cuya conclusión se ha llegado tanto por datos experimentales como clínicos. Por otra parte la disminución de cistina y del glutatión implica una alteración muy profunda del sistema óxido-reductor, de la sangre y tejidos, sistema que tiene mucha importancia como han señalado los hermanos ORIOL-ANGUERA. (103). También el poder lipásico disminuye al disminuir la cisteína que su activador específico y esto representa un gran trastorno para las defensas directas contra el bacilo, cuya coraza lipo-cereosa sólo es atacable enzimáticamente, como se empezó a estudiar a propósito de los trabajos de MECHNIKOFF.

La aceptación de estas líneas generales o sea que en la tuberculosis existe un aumento de la fracción fosfatídica denominada lipositol que produce una disminución de las defensas orgánicas y el cual se puede contrarrestar por su factor competitivo presente en la molécula de estreptomina, permite asimismo explicarse dos aspectos fundamentales de la epidemiología tuberculosa, o sea: la influencia de la herencia y la alimentación.

Respecto a lo primero recordamos que casi todas las enfermedades que afectan muy especialmente el metabolismo lipídico, son de carácter hereditario. La enfermedad de NIEMAN-PICK afecta a los fosfátidos, la enfermedad de SCHULLEN CRISTIAN afecta a la colesteroína, la de GAUCHER a los cerebrósidos, etc. Una alteración de la fracción fosfatídica lipositol tendrá pues, posiblemente carácter hereditario.

Y en cuanto a la influencia de la alimentación y lo que se ha dado en

llamar «factor miseria» observemos que cuando por pobreza personal o por cataclismo nacional de tipo guerra o revolución, lo primero que se adopta es aprovechar hasta el máximo los alimentos. Así, el pan, de fabricarse con flor de harina pasa a fabricarse con harina total y no sólo de trigo, sino de todos los cereales y con ello se adiciona al pan toda la acción fosfatídica que contiene gran porcentaje de lipositol y magnesio, así como ácido fítico que como han demostrado los ingleses (104, 105, 106) es un factor que impide la absorción del calcio. En las vainas de las judías, de las habas y todo tipo de legumbres que normalmente no se comen, existen asimismo gran porcentaje de estos factores.

O sea que toda la alimentación de pobreza implica un aumento extraordinario en el consumo de lipositol y si a esto añadimos la deficiencia en alimentos que como la carne y los pescados aportan el colesterol y la cistina, vemos como el resultado del «factor miseria» es un aumento de las sustancias que más pueden favorecer el cuadro de la tuberculosis.

Guanidina

Nos queda ahora por considerar el grupo diguanídico de la estreptidina. La guanidina se encuentra en pequeñas cantidades en el organismo animal. Sus cuerpos afines de interés bioquímico son varios, pero entre ellos destacan la Creatina y la Arginina.

Es de observar que en este caso y a diferencia de los anteriores (en que hay diferencias en la isomería o en la composición estructural) las moléculas de guanidina unidas a la estreptamina no se diferencian en nada de las presentes en los otros cuerpos biológicamente activos.

El significado que tales moléculas pueden tener en relación a la actividad antibiótica de la estreptomina se nos escapa. Es posible que coadyuben a diferenciar a la estreptamina del inositol. Es posible que también intervengan en la acción de la estreptomina sobre los ácidos nucleínicos como indica von EUIER.

También queremos apuntar, aunque someramente, que podría ser el factor estimulante del crecimiento celular en la reparación de las úlceras y cavernas.

Para esto tenemos en cuenta que sus derivados Arginina y Creatina tienen un papel primordial en el desarrollo y metabolismo de los tejidos. (107). Y para la segunda se han descrito propiedades mitogénicas por BRAUNSTEIN y SEVERIN (108). Por otra parte, su estructura molecular en que se repiten los grupos NH_2 y la presencia de dos agrupaciones, con los consiguientes enlaces secundarios, tipo «enlace de Hidrógeno» que en tales circunstancias se producen, coordina perfectamente con los estudios recientes en que se asigna un papel de estimulador mitogénico a las moléculas con funciones dobles, tipo diácidos (ácido traumatínico, etc.) (109).

De todas formas esto es una especulación y no siempre los cuerpos citados son estimulantes del crecimiento, así por ejemplo para algunos hongos (no olvidemos que el bacilo de Koch puede clasificarse entre éstos). La Arginina actúa antagonizando el efecto estimulante de otro aminoácido, la Lisina (110).

Otro aspecto de esta toxicidad es que «los animales intoxicados por guanidina son muy sensibles al éter y mueren fácilmente por paro respiratorio, y si escapan al efecto mortal de la narcosis se producen convulsiones intensas» (GUGGENHEIM, III, pág. 255). Pues bien, MOLITOR en su completo estudio señala como la estreptomina es muy peligrosa durante y después de la anestesia por éter.

Pero así como en su acción terapéutica no tenemos datos ciertos en cuanto

Recuerde...

HIPOMAG

EL MÁS DODERNO DESENSIBILIZANTE

(Asociación magnesio-hiposulfitos)

FÓRMULA POR GRAGEA

Cloruro magnesio	0,15 gr.
Hiposulfito magnesio	0,05 »
Hiposulfito sódico	0,25 »
Bromuro estroncio	0,10 »

FÓRMULA POR INYECTABLE

Cloruro magnesio	0,75 gr.
Hiposulfito magnesio	0,50 »
Hiposulfito sódico	1,00 »
Bromuro estroncio	0,50 »
Agua bidestilada c. s. p.	10 c. c.

REGULARSIL

SEDANTE DEL SISTEMA NERVIOSO

COMPOSICION POR GRAGEA

Feniletilbarbiturato sódico	0,05 gr.
Bromuro cálcico	0,10 »
Sulfato de Atropina	1/6 de mg.
Extractos blandos de Crataegus, Passiflora y Valeriana a. a.	0,05 gr.



LABORATORIO FRUMTOST, S. A.

BARCELONA

Suiza, 9
Tel. 78650

DELEGACION EN MADRID

Carretas, 12 planta E. n.º 1
Teléfono 312550

LABORATORIO ELES, S. A.

CASPE, 141 - GERDEÑA 200 - TELÉFONO 50880

BARCELONA
(E S P A Ñ A)

PRODUCTOS MÉDICO-DIETÉTICOS



	COMO ACTUA	INDICACIONES	COMO SE USA
Alimento ELES (Dexto malta en polvo)	Evita las putrefacciones y aumenta el coeficiente digestivo de la leche. Complementario en la lactancia.	Colitis, dispepsia de grasas, intolerancia de la leche. Indispensable en la lactancia	<i>En la lactancia.</i> De 1/2 a 1 cucharadita antes de tomar el pecho o añadido al biberón <i>En otros casos.</i> De 1 a 2 cucharadas cada 3 horas, solo alternando o añadido a otros alimentos agua, leche, yoghurt.
Leche Albuminosa ELES (en polvo)	Evita las fermentaciones. Aumenta en proteínas el valor del alimento	Gastro-enteritis, dispepsias ácidas, vómitos, atrepsias hipotrofas.	NIÑOS: De 1 a 5 cucharaditas en 4 a 10 cucharadas de agua cada 5 horas ADULTOS. De 2 a 3 cucharadas en 12 a 14 de agua cada 3 horas
CASEALBA (Caseinato cálcico en polvo)	Impide las fermentaciones. Albuminiza la leche de mujer en el estómago del niño Puede prepararse leche albuminosa.	Gastro-enteritis, dispepsias ácidas, vómitos en los niños de pecho.	De 1/2 a 1 cucharadita con agua antes de tomar el pecho
Leche Kes desgrasada y medio desgrasada (En polvo)	Aumenta el rendimiento digestivo, intestinal y hepático.	Dispepsia de grasas, hepatitis colelitiasis, infecciones (tifoidea)	5 cucharadas de leche en polvo por 1/2 litro de agua hervida y tibia
Leche Kes (en polvo) maternizada con maltosa n.º 1-2-3	Esterilización perfecta, coeficiente de digestibilidad y de nutrición mayores que los de la leche natural.	Lactancia artificial	Nº 1 para primer trime Nº 2 » segundo » Nº 3 » 3º y 4º » Preparación y dosis en prospecto y etiqueta
Lacto Cacao KES (Leche, malta y cacao)	Alimento completo, tónico y reconstituyente	Desayuno o merienda. Convalecientes, embarazadas, viejos, niños, excursionistas	1 a 2 cucharadas con agua o leche fría o caliente.
PROTAMINAL (Extracto de cereales y legumbres)	Alimentación desintoxicante y plástica	Infecciones insuficiencias hepáticas y renales, uremias	1 a 2 cucharadas con agua cada 3 horas

a su intervención sobre los efectos tóxicos de tal medicamento, podemos hablar con mucha más seguridad.

En efecto, la guanidina es un cuerpo de gran toxicidad y que es poco inactivable por los fermentos del organismo. La dosis mortal para el ratón son 0,004 gr. y su muerte va precedida de convulsiones tónico clónicas, temblor y disnea. En muchos animales el cuadro es muy parecido a la espasmofilia paratiroideopriva con hipoglucemia, hipocalcemia, acidosis, etc. y hace algunos años se discutió si siempre la espasmofilia no sería debido a un trastorno del metabolismo guanidínico.

La acción convulsivante es común a todos sus derivados, produciéndose en muchos casos también náuseas. En nuestro estudio sobre el Ácido Glutámico (112) ya señalamos como estos cuerpos, en especial la creatina (113-114) aplicados directamente a la corteza cerebral producen fuertes convulsiones. Pues bien, la estreptomycinina, según los estudios de WALKER, JOHNSON, CASE y COLLERS (115) y de SUKLE, LIEBENOW y ORTH (116) aplicada también directamente a la corteza cerebral produce el mismo tipo de convulsiones e igualmente da esta sintomatología por inyección intracisternal (MOLITOR y KUNAI (117). Sea cual fuere su acción en el mecanismo de la antibiosis, ello debe ser importante, pues según FITZGERALD (118-119) que ha estudiado muchas substancias que inactivan la estreptomycinina tales como las purinas, pirimidinas, urea y cianatos, casi todas parecen actuar interfiriendo la acción de los grupos amínicos y los cianatos especialmente, parece que producen la inhibición combinándose directamente a tales grupos.

Téngase en cuenta que esta fracción tóxica no varía para la dehidroestreptomycinina, en la cual simplemente hay una hidrogenación del grupo aldehídico de la streptosa que pasa a alcohol; por ello la disminución de toxicidad de ésta con referencia a la estreptomycinina no consiste en una desaparición o modificación de ella, sino un ligero retardo en aparecer los síntomas (HAWKINS) (120).

Resumiendo. Queremos resaltar de todo lo indicado la coincidencia de que la fracción más patógena del bacilo de KOCH son los fosfátidos y en éstos se encuentran la mannososa, la arabinosa y el inositol, y de estos tres componentes se encuentran derivados de características antimetabólicas en la molécula de la estreptomycinina. Y por otra parte, los derivados de estos tres cuerpos, estudiando con detalle el metabolismo del tuberculoso, vemos como tienen su importancia en él. Por todo ello creemos que estos datos tienen una extraordinaria importancia.

Ahora bien. ¿Podemos deducir de este conjunto de datos que coordinan entre sí, de que estamos frente al complejo molecular por excelencia y definitivo para combatir la tuberculosis? Rotundamente creemos que no.

La estreptomycinina señala un camino que tardará más o menos en recorrerse, pero del cual podemos afirmar que es de dilatado kilometraje. Hay que pulir, modificar y ampliar esta droga. Un primer paso se ha dado al cambiar el grupo aldehídico de la streptosa por un oxhidrilo, con lo que se retarda algo su acción neurotóxica. Para atacar más esta acción tóxica, posiblemente se tendrá que actuar sobre las guanidinas, y así sucesivamente hacer uno y mil ensayos con cuerpos similares para ver las respuestas que se obtienen. Otro punto a plantear es el de buscar una acción estimulante sobre la lesión orgánica que produce la afección, pues el ataque al bacilo en muchos casos llega tarde.

Para estas novedades todas nuestras esperanzas deben sólo fijarse en los Estados Unidos, cuyas posibilidades científicas, industriales y de experimenta-

ción son inmensas, sin que ello quiera decir que no trabajemos nosotros con los pobres medios de que disponemos, pero con un caudal de entusiasmo no inferior al de allende los mares.

Bibliografía

- 1—D. W. WOLLEY: «Biological antagonism between structurally related compounds». *Advances in Enzymology*, 6, 129, 1946.
- 2—D. W. WOLLEY: «Recent advances in the study of biological competition between structurally related compounds». *Physiological Rev.*, 27, 508, 1947.
- 3—Y. KOBAYASKI, M. FLING y S. W. FOX: «Antipodal specificity in the inhibition of *Escherchia coli* by amino acids». *J. Biol. Chem.*, 174, 391, 1948.
- 4—E. F. GALE y E. S. TAYLOR: «Action of penicilin in preventing the assimilation of glutamic acid by *Staphylococcus aureus*». *Nature*, 158, 676, 1946.
- 5—E. F. GALE: «Correlation between penicilin resistance and assimilation affinity in *Staphylococcus aureus*». *Nature*, 160, 407, 1947.
- 6—E. F. GALE: *Bioch. J.*, 1948.
- 7—R. PRATT y J. DUFRENEY: «Cytochemical interpretation of the mechanism of Penicillin action». *Bact. Rev.*, 12, 79, 1948.
- 8—J. S. KNIGHT: «Les metabolites essentiels et les antimetabolites». *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 27, 276, 1945.
- 9—N. GROSSOWICF: «Glutamin an antimetabolite for *Staphylococcus aureus*». *J. Biol. Chem.*, 173, 729, 1948.
- 10—AMBRESE, POWER y SHERVIN: *J. Biol. Chem.*, 101, 669, 1933.
- 11—D. W. WOLLEY: «Streptogenin activity of derivatives of Glutamic acid». *J. Biol. Chem.*, 172, 71, 1948.
- 12—N. POLONOVSKI y A. LESPAGNOL: «Chimie Organique Biologique». Ed. Masson, 1941.
- 13—WAKSMAN, S. A.: «Nomenclature of streptomycin preparations». *Science*, 107, 235, 1948.
- 14—J. FRIED y E. TITUS: «Streptomycin B, an antibiologically active constituent of streptomycin concentrates». *J. Biol. Chem.* 168, 391, 1947.
- 15—G. RAKE, C. M. MCKEE, F. E. PANSY y R. DONOWICK: «On some biological characteristics of streptomycin B.» *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 65, 107, 1947.
- 16—FRIED y STAVELY: «Streptomycin. V. Degradation of streptomycin B, to streptidine, streptobiosamine and D. mannose». *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1549, 1947.
- 17—L. J. HEUSER, M. A. DOLLIVER y E. T. STILLER: «The crystalline trihydrochlorides of streptomycin and manniosidostrotomycin». *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2833, 1948.
- 18—HEILDERBERG y MENZEL: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 29, 631, 1932; *J. Biol. Chem.*, 118, 79, 1937 y 127, 221, 1939.
- 19—N. HAVORTH, P. W. KANT y M. STACY: «The constitution of a Specific Polysaccharide from *M. tuberculosis* (Human Strain)». *J. Chem. Soc.*, 1211, 1948.
- 20—LEPINE. *C. R. Soc. Biol.*, 1927.
- 21—H. BIERRY: «Sur le dosage et la constitution du sucre proteidique du sang». *Travux. Memb. Soc. Chim. Biol.*, 23, 1174, 1941.
- 22—J. MARQUET: «Contribution a la biochimie de la glucosamine et a l'etude des glucides combinés du sang». Tesis. Marsella, 1943.
- 23—R. WEST, D. H. CLARKE y KENNEDY: «The concentration of glucosamine in normal and pathological sera». *J. Clin. Invest.*, 17, 173, 1938.
- 24—KUROYA y KUROSE: «Glucosamina y bacterias patógenas: diferencias de los estafilococos patógenos, mediante su capacidad de excindir la glucosamina y aumento de su virulencia en terrenos nutritivos con glucosamina». *The Tokyc, J. Exp. Med.*, 13, VII, 1940. Ref. en *Minerva Médica*.
- 25—A. W. BERNHEIMER y M. RODBART: «The effect of nucleic acids and of carbohydrates on the formation of streptolysin». *J. Exp. Med.*, 88, 148, 1948.
- 26—L. OLITZKI: «Mucin as a Resistance-Lowering Substance». *Bact. Rev.*, 12, 149, 1948.
- 27—M. A. MILLS y C. A. CALWELL: «Tubercle bacille suspended in gastric mucin». *Am. Rev. Tuberc.*, 40, 109, 1939.
- 28—J. ORIOL ANGUERA: «El metabolismo del agua y su relación con los procesos catastrales de las vías respiratorias». *Arch. Med. Quir. y del Trabajo*, 2, 343, 1947.

- 29— A. MILZER y E. R. LEVINE: «A rapid mouse test for laboratory diagnosis of tuberculosis». Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 69, 16, 1948.
- 30— F. G. VALDECASAS, X. VILANOVA, M. CASANOVAS y P. PUIG MUSET: «Action du Gamuaehexane sur les levures d'interet dermatologique. Hypotèse au sujet de son activité antimetabolique sur le Inositol». Arch. Int. Pharm., 79, 1947.
- 31— F. LEVY, F. BLUMENTHAL y MANXEN: Centralb. J. Back., 42, 265, 1906.
- 32— A. CALMETTE: «L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux». Ed. Masson. 1928.
- 33— E. AUBERTIN: «Le developpement de l'infection bacillaire chez l'homme. Role du terrain. Paris, 1924.
- 34— M. POLONOWSKI: «Biochemie Medicale». Ed. Masson. 1947.
- 35— L. G. NUTTINI y E. M. LYNCH: «Effect of tissue extracts in controlling Staphylococcus aureus Infection». Nature, 156, 419, 1945.
- 36— L. G. NUTINI y E. M. LYNCH: «Response of Penecillin-resistant strains of Staphylococcus aureus to extracts of beef brains». J. Pharm. Exp. Therp., 90, 313, 1947.
- 37— F. LAUFRANCHI: «Il Cerebrosidi». Ed. Capelli, 1940.
- 38— R. J. DUBOS: «The effect of sphingomyelin on the growth of tubercle bacilli». J. Exp. Med., 80, 73, 1948.
- 39— JOHNSON, BROWN y COGHILL: J. Am. Chem. Soc., 47, 2838, 1925.
- 40— S. R. CRISTOPHERS: Trans. Faraday Soc., 39, 333, 1943.
- 41— G. MENTZER: «Etat actuel de nos connaissances sur les Antivitamines». An. de la S. Nut. et Alimentation», 1, 339, 1947.
- 42— S. S. COHEN: «Streptomycin and desoxyribonuclease in the study of variations in the properties of a bacterial virus». J. Biol. Chem., 168, 511, 1947.
- 43— F. GROS y M. MACHEBOEUF: «Recherches biochimiques sur les antibiotiques. Streptomycine». C. R. Soc. Biol., 142, 736, 1948.
- 44— M. BRACCO y H. V. EULER: «Precipitation of isolated nucleic acids, nucleoproteins and enzymoids by streptomycin». Kem. Arb. 2, Nov. 1947.
- 45— M. BRACCO y H. v EULER: «Einwirkung von Streptomycin und anderen Guanidin-Derivaten auf Nukleotide, Nukleinsäuren, Nucleoproteide und Nucleoproteidkomplexe». Kem. Arb. N. F. 2, März 1948.
- 46— H. v EULER y M. JAARMA: «Simultaneous action of growth-promoting and antibiotic substances». Arkiv. Kem. Min. Geol., 25, 20, 1947.
- 47— H. v EULER: «Nukleinsäuren als Wuchsstoffe in Gegenwart von Colchicin und von Streptomycin». Arkiv. Kem. Min. Geol., 25, 8, 1947.
- 48— H. v EULER: «Über die Keimung von Samen unter Einwirkung antibiotischer Stoffe». Arkiv. Kem. Min. Geol., 25, 17, 1947.
- 49— H. v EULER: «Einfluss des Streptomycin auf die Chlorophyllbildung». Kem. Arb. N. F., 2, 9, 1947.
- 50— M. BRACCO y H. v EULER: «Chloroplasten und Chloroplastin in Blattzellen normaler und mit streptomycin gekeimter junger Pflanzen». Kem. Arb. N. F., 10, oct. 1947.
- 51— H. v EULER, M. BRACCO y L. HELLER: «Les actions de la streptomycine sur les graines en germination des plantes vertes et sur les polynucleotides». Com. Rend. Ac. Sc., 227. 16, 1948.
- 52— H. v EULER y M. JAARMA: «Gleichzeitige Wirkungem wachstumsfordernder und bakteriostatischer Stoffe». Ark. Kemi. Min. Geol., 25, 7, 1947.
- 53— L. MASSART y col.: «Acridines and streptomycin». Experientia, 298, 1947.
- 54— L. MASSART, G. PETERS y A. LEGRAIN: «Ribonuclease, acridines and streptomycin». Arch. Int. Pharm., 76, 72, 1948.
- 55— S. SHERRY, W. S. TILLET y L. ROYAL CHRISTENSEON: «Presence and significance of desoxyribose nuclein in the purulent pleural exudates of patients». Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 86, 1948.
- 56— W. S. TILLET, S. SHERRY y L. ROYAL CHRISTENSEON: «Streptococcal desoxyribonuclease: Significance in Lysis of purulent exudates and production by strains of homolitic streptococci». Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 184, 1948.
- 57— H. E. CARTER, C. BELINSKY: «Inositol oxydation for *Acetobacter suboxydans*». J. Biol. Chem., 174, 415, 1948.
- 58— E. CHARGAFF y B. MAGASANIK: «Oxydation of stereoisomers of the inositol group by *Acetobacter suboxydans*». J. Biol. Chem., 165, 379, 1946.
- 59— R. J. ANDERSON y E. G. ROBERTS: «The chemistry of the lipoids of tubercle

- bacilli. XX». — «The occurrence of mannose and inosite on the phosphatide fractions from the human, avian and bovine tubercle bacilli». *J. Biol. Chem.*, 89, 611, 1930.
- 60— K. BLOCH: *Bioch. Ztschr.*, 285, 372, 1938; *Z. Physiol. Chem.*, 244, 1, 1936.
- 61— M. A. MACHEBOEUF: «Le probleme immunochimique des bacilles acido-resistants et en particulier del Bacilles tuberculeux». IV Congres Chim. Biol., 260, 1937.
- 62— R. J. ANDERSON, W. C. LATROP y M. M. CHEIGTON: *J. Biol. Chem.*, 1938.
- 63— H. J. CHAMBERS y C. A. MUNDER FOSTER: «The phosphatides of Wheat Germ». *Bioch. J.*, 28, 853, 1934
- 64— P. P. M.: «Importancia terapéutica del germen de trigo». Ed. Masdevall, 1947.
- 65— G. I. DE SOUTO-NAGY y R. J. ANDERSON: «The chemistry of the lipids of Tubercle bacilli. 65-Studies on the polisaccharides obtained from cell residues in the preparation of tuberculin». *J. Biol. Chem.*, 171, 749, 1947.
- 66— G. I. DE SOUTO-NAGY y R. J. ANDERSON: «The chemistry of the lipids of Tubercle bacilli. 66-Concerning Inositol glycerol diphosphate acid a component of the phosphatide of human Tubercle bacilli». *J. Biol. Chem.*, 171, 761, 1947.
- 67— E. CHARGAFF y W. SCHAEFER: *J. Biol. Chem.*, 112, 393, 1935.
- 68— MARGARET FAURE: «Contribution a l'etude des heptenes lipidiques de fixation de l'alexine. Recherches sur l'heptene lipidique et les phosphatides du Bacille tuberculeux». These. Paris, 1940.
- 69— P. FLEURY y P. BALATRE: «Les Inositols». Ed. Masson. 1947.
- 70— P. FLEURY y P. BALATRE: «Biochimie de l'Inositol». *Exp. An. Bioch. Med.*, 9, 305, 1948.
- 71— E. STARKENSTEIN: *Z. Physiol. Chem.*, 58, 162, 1909.
- 72— K. POSTERNACK: «Sur les propriétés et la composition chimique de la matiere a phosphoro-organique de reserve des plantes a chlorophile». *C. R. Ac. Cc.*, 137, 337, 1903.
- 73— J. FOLCH y D. W. WOLLEY: «Inositol, constituent of brain-phosphatide». *J. Biol. Chem.*, 142, 963, 1942.
- 74— J. FOLCH: «Brain cephalin, a mixture of phosphatides. Separation from it phosphatidyl serine, phosphatidyl etanclamine and a fractions containing an inositol phosphatide». *J. Biol. Chem.*, 146, 35, 1942.
- 75— J. FOLCH: «Isolation of brain diphosphomositide, a new phosphatide containing inositol meta diphosphate as a constituent». *Federation Proc.*, 5, 134, 1946.
- 76— E. KLENK y R. SAKAI: «Inositmonophosphosaure, ein Spaltprodukt der sojabuhnensphosphatide». *Z. physiol. Chem.*, 258, 33, 1939.
- 77— C. F. BURSMARTER: «An investigation of thealfa and B-phospholipides». *J. Biol. Chem.*, 165, 565, 1946.
- 78— E. WILDIERS: «Nouvelle substance indispensable au developpement de la levure». *Cellule*, 18, 313, 1901.
- 79— E. W. EASCOTT: «Wildiers Bios. The isolation and identification of Bios I». *Jour. Phys. Chem.*, 32, 1094, 1928.
- 80— W. H. SCHOPFER: «Recherches sur la specificité d'action de la meso-inosite, facteur de croissance de micro-organismes». *Helv. Chim. Acta* 27, 468, 1944.
- 81— W. H. SCHOPFER, TH. POSTERNAK y M. L. BOSS: «Recherches sur la specificité d'action du meso-inositol, facteur de croissance essentiel pour mutant de Neurospora crassa». *Int. Zeit. f. Vitaminforch*, 20, 121, 1948.
- 82— P. ARMAND-DELILLE, A. MAYER, G. SCHAEFFER y E. TERROINE: «Culture du bacille de Kock en milieu chinicament defini». *C. R. Ac. Sc.*, 154, 537, 1912.
- 83— J. NEEDHAM: «Studies on inositol». *Bioch. J.*, 18, 1371, 1924.
- 84— NAO UYEI: «The nature of the growth-promonting active principle in the pot». *Am. Rev. Tuberc.*, 2, 203, 1930.
- 85— H. POPE y D. T. SMITH: «Synthesis of B-complex vitamins by tubercle bacilli when grown synthetic media». *Am. Rev. Tuberc.*, 54, 559, 1946.
- 86— R. J. DUBÓS: «Rapid and submerged growth of Mycobacteria in liquid media». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 58, 361, 1945.
- 87— R. J. DUBÓS y B. D. DAVIS: «Factors affecting the growth of tubercle bacilli in liquid media». *Jour. Exp. Med.*, 88, 409, 1946.
- 88— R. J. DUBÓS: «Effect of long chain fatty acids on bacterial growth». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 63, 56, 1946.
- 89— J. RHYMER, G. I. WALLACE, L. W. BYERS y H. E. CARTER: «The antiestreptomycin activity of lipositol». *Jour. Biol. Chem.*, 169, 447, 1947.

NUEVA APORTACIÓN
DEL

Laboratorio
P.E.V.Y.A.

ACIDO UNDECILÉNICO
El fungicida de acción biológica

Undecenil

pomada



INDICACIONES: Dermofitosis de pies, manos y generalizadas, Pitiriasis versicolor, Herpes, circinado, Intertigo, etc., etc.

A 10 cgs.
B 20 cgs.
C 30 cgs.
D 50 cgs.
E 1 gr.

MAGNESIO- } Mg Cl₂ 20cgs.
CACODYLINE } Cacodylate de Na 30cgs.

CACODYLINE *Jammes*

RECTALMIN

SUPOSITORIOS ANTITÉRMICOS
ANALGÉSICOS

FÓRMULA

Aminopirina 0'10 grs.
Criogenina 0'10 »
Manteca de cacao c. s. por supositorio

RECTALMIN Bi

SUPOSITORIOS BISMÚTICOS
antitérmicos - analgésicos

FÓRMULA

Aminopirina 0'08 grs.
Criogenina 0'10 »
Canfocarbonato de bismuto . 0'10 »
Manteca de cacao c. s. por supositorio

RECTALMIN Bi, por su especial composición une a la propiedad antifle-
gística del canfocarbonato de bismuto, la inmediata acción analgésica y an-
titérmica de la criogenina y piramidón.

RECTALMIN Bi, consigue la curación del proceso (amigdalitis, faringitis,
etc.) a la par que logra la rápida sedación del dolor y disfagia y el descenso
de la temperatura.

Muestras y literatura a disposición de los Sres. Médicos

LABORATORIO FRUMTOST, S. A.

BARCELONA

Suiza, 9
Tel. 78650

MADRID

Carretas, 12 planta E. n.º 1
Teléfono 312550

- 90— M. J. SMITH, E. W. EMMART y W. T. McCLOSKEY: «Streptomycin in experimental guinea pig tuberculosis». *Am. Rev. Tub.*, 58, 112, 1948.
- 91— P. PUIG MUSET: «El concepto de lipotropía y su importancia terapéutica». *Acta. Med. Hisp.* Enero 1947.
- 92— P. PUIG MUSET: «Estudios sobre lipotropía: Actuación del Magnesio». *Ac. Cien. Med.* Febrero 1947.
- 93— M. JACOBY y R. JAKOBOWITZ: «Uber der calcium-magnesium quotient des blutserums». *Enzymologia*, 3, 1, 1947.
- 94— A. LA FONTAINE: «Le Magnesium sanguin dans la tuberculose pulmonaire». *Rev. Belge des Scien. Med.*, 17, 315, 1946.
- 95— G. R. HERRMANN: «Inositol decholesterization in Old Hens». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 63, 436, 1946.
- 96— R. CHANG: «Minimal Pulmonary Tuberculosis. Its significance in relation to the Age of the Patient». *Am. Rev. Tuberc.*, 58, 612, 1948.
- 97— D. D. WOLLEY: «The nature of anti-alopecia factor». *Science*, 92, 384, 1940.
- 98— T. S. CUNHA, S. KIRKWOOD, P. H. PHILLIPS y C. BOHSTEDT: «Effect of Inositol on rat alopecia». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 54, 236, 1943.
- 99— E. AUBERTIN: «Le developpement de l'infection bacillaire chez l'home». *G. Doin*, 1924.
- 100— GARRÉ y ALIZIERI: *Rev. As. Med. Argent.*, 937.
- 101— R. MONCEAUX: «La cistinurie des tuberculeux». *C. R. Soc. Biol.*, 96, 323, 1927.
- 102— R. MONCEAUX: «Troubles des échanges nutritifs dans la Tuberculose pulmonaire». *Ed. Girault. Paris*, 1928.
- 103— J. ORIOL ANGUERAH «Terreno y bacilo en la Tuberculosis». *Ed. Miguel Servet*, 1946.
- 104— D. GROOSE HARRISON y E. MELLAMBY: Phytic acid and the rickets producing action of cereals». *Bioch. J.*, 23, 661, 1939.
- 105— MELLAMBY: «The effect of National Wheatmeal on the Absorption of Calcium». *Bioch. J.*, 37, 460, 1943.
- 106— E. MELLAMBY: «Phytic acid and phytase in cereals». *Nature*, 154, 394, 1944.
- 107— S. CASPE: «Role of creatine in cell growth in vitro and its use in wound healing». *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 483, 1944.
- 108— BRAUNSTEIN y SEVERIN, 1932, citados por J. VAGUE y J. DUNAN: «La Creatine etude physio-pathologique». *Ed. Masson*, 1939.
- 109— J. ENGLISH, J. BONNER y A. J. HAAGEN-SMITH: «The Wound Hormones of Plants. IV. Structure and synthesis of Traumatin». *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 3434, 1939.
- 110— A. H. DOERMANN: «Lysineless mutant Neurospora and its inhibition by arginine». *Arch. Biochem.*, 5, 373, 1944.
- 111— M. GUGGENHEIM: «Les amines biologiques». *Ed. Bailliere, Paris*, 1934.
- 112— P. PUIG MUSET: «La terapéutica farmacológica del retardo mental». *Medicina*. Agosto, 1948.
- 113— E. MORACCI y A. CAPRI: «Aziones della creatina applicata direttamente sui centri cortical sensitivo-motore». *Arch. Fisiol.*, 29, 512, 1931.
- 114— G. MORUZZI: «L'apilepsia sperimentale». *Bologna*, 1946.
- 115— A. E. WALKER, JOHNSON H. C., T. J. CASE y J. J. KOLLROS: «Convulsive effects of antibiotic agents on the cerebral cortex». *Science*, 103, 116, 1946.
- 116— H. M. SUKLE, R. P. LIEBENOW y O. S. ORTH: «Convulsive effects of streptomycin topically applied to the cerebral cortex». *J. Neurosurg.* 4, 370, 1947. — *Fed. Proc.*, 6, 374, 1947.
- 117— H. MOLITOR, O. E. GRESSLE, S. KUNA, C. W. MUSHETT y R. H. SILBER: «Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin». *J. Exp. Pharm. Exp. Ter.*, 86, 151, 1946.
- 118— J. E. HAWKINS: *Am. J. Med. Sc.*, 213, 755, 1947.
- 119— R. J. FITZGERALD y F. BERNHEIM: «The reversal of the bacteriostatic action of Streptomycin by urea». *J. Biol. Chem.*, 172, 845, 1948.
- 120— R. J. FITZGERALD: «The inactivation of Streptomycin by cyanate». *J. Biol. Chem.*, 176, 223, 1948.
- 121— R. J. FITZGERALD: «The inactivation of Streptomycin by cyanate». *J. Biol. Chem.*,