

# INFORME AL SEÑOR RECTOR DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE

— por *Eduardo Cruz Coke* —

**L**A comisión que el Honorable Consejo Universitario me confió con motivo de la invitación que me hiciera el Gobierno de Francia a participar en las ceremonias del 50° aniversario de la muerte de Pasteur, me llevó a preocuparme de los progresos técnicos relacionados con la química y la medicina realizados durante la guerra en los países que visité.

Me es grato, como consecuencia de las investigaciones y estudios realizados en los institutos y universidades que me recibieron, informar al señor Rector sobre todas aquellas materias que he creído puedan ser de interés para la Universidad y para el país.

En el limitado espacio de que dispongo no puedo referirme en detalle a todas las que fueron objeto de mi preocupación, sino a las más importantes de ellas, sin entrar tampoco en detalles técnicos que los interesados en profundizar alguna podrán encontrar en las referencias citadas al final de este documento.

He tratado no tanto de dar a conocer en forma sistemática los innumerables hechos científicos y técnicos que las revistas de especialidades han publicado durante los últimos años, como de informar al señor Rector sobre lo que personalmente me ha cabido observar, discutir y comprobar con los propios autores y maestros europeos.

Debo antes de entrar a la parte informativa misma de mi viaje, manifestar además al señor Rector que aproveché la ocasión que se me brindaba para dar a conocer en los diferentes

países que me hicieron el honor de invitarme como huésped: Francia, Gran Bretaña, Bélgica, e Italia, los estudios e investigaciones realizados en los laboratorios de investigaciones chilenos de Fisiología y Química Fisiológica, especialmente, y los que realizamos con mis colaboradores en la cátedra de Química Fisiológica y Patológica, a mi cargo en la Universidad de Chile. Pude comprobar en relación con esto la importancia que tiene el dar a conocer en el extranjero nuestros trabajos, allá poco conocidos por el hecho de ser aún la lengua castellana no muy hablada en la mayor parte de los laboratorios de investigaciones.

Las conferencias que di en París a invitación de la Sociedad de Química Fisiológica, versaron sobre las funciones de la quercitina; en la Escuela de Medicina de la misma ciudad, sobre metilaciones biológicas; en el Nuffield Institute de Oxford, sobre la hipertensina; en The Medical Research Council, de Londres, sobre química fisiológica de los cuerpos antitiroideos; en la Universidad de Roma, sobre el mecanismo de la hipertensión nefrógena; en Bruselas y Estrasburgo desarrollando otros aspectos de los mismos temas por nosotros trabajados.

Por otra parte, las conferencias privadas con grupos de investigadores, a las cuales me referiré más adelante, representaron un importante cambio de ideas, que estoy traduciendo en mi cátedra para ilustración de mis alumnos.

Séame permitido desde esta exposición al señor Rector agradecer una vez más al Gobierno de Francia, al Consejo Británico y al Gobierno Italiano el haberme hecho huésped de sus respectivas naciones y haberme a la vez brindado las posibilidades de aprovechar mi viaje en forma intensiva. Séame permitido agradecer, además, los honores y atenciones de que fui objeto y con ello Chile, muy especialmente de parte del señor Ministro de Relaciones Exteriores francés, M. Bidault, del Decano de la Facultad de Medicina de París, M. León Binet y del Consejero de Estado M. Jocq; del Director Médico Jefe de la Salubridad Inglesa, Mr. W. Jameson; del Decano de la Facultad de Medicina de Oxford, Dr. Robert Thompson; del Presidente del Medical Research Council, profesor Mellanby, y de los Jefes del British Council de Londres, en Inglaterra; del señor Van Cauwalert, Presidente de la Cámara de Diputados Belga, del Rector de la Universidad de Lovaina, del Ministro de Relaciones Exteriores de Italia, Conde Sforza; del Ministro de

La hematina al fijarse sobre la hemoglobina para adquirir propiedades enzimáticas verdaderas, debe completarse con un activador cuyo tipo es precisamente esta haptoglobina plasmática. En el complejo ternario así formado, la hematina representa el coenzimo que el soporte proteico dispersa en su superficie y cuyo proteido activador (haptoglobina) protege regularizando la elusión y la fijación al sustrato. He aquí la hemoglobina considerada como catalizador biológico y capaz de desempeñar por lo tanto además un papel en las combustiones orgánicas.

*Las pterinas.* Las pterinas estudiadas en los últimos tiempos principalmente por la escuela de Hopkins en los pigmentos de las alas de las mariposas adquirieron de repente gran importancia en biología cuando se establecieron sus probables relaciones con las vitaminas antianémicas en la estructura del ácido fólico.

Debemos a Polovnoski interesantes investigaciones sobre la estructura de muchas de ellas así como a Busnel, Fontaine y Weigand. Según este último autor, las pterinas y las iso aloxazinas de las flavinas pueden ser consideradas como derivadas de la misma pirimidina pirazina fundamental (pteridina A.).

Por otra parte se puede también establecer entre ellas relaciones con la vitamina B 1 por lo que no deben extrañarnos las observaciones de los autores recién citados sobre acción vicariante de las pterinas para el caso de la vitamina B 1 y de la vitamina B 2. Es así como han podido mostrar que la fluorescianina, pterina que tiene relación estructural con el ácido fólico, reemplaza en ratones carenciados a la tiamina y a la riboflavina. El interés que tienen estos resultados es que plantean una vez más el problema de las carencias y de los factores accesorios en un terreno menos definido de lo que al principio suponíamos cuando atribuimos a cada vitamina una función específica de la que hoy día vemos que pueden hacerse cargo estructuras semejantes.

## SORBONNE - FACULTAD DE CIENCIAS

*En la cátedra de Química Fisiológica y de Química Física* de la Sorbonne a cargo de dos antiguos compañeros de trabajo y hoy día maestros de la bioquímica francesa, los profesores Aubel y Wurmser se prosiguieron las investigaciones prácticamente

paralizadas por la guerra sobre los temas favoritos de esas escuelas, el metabolismo intermediario de las fermentaciones y de las oxidaciones. Otro tanto sucedió con los estudios de Fromageot sobre los fermentos que actúan sobre diferentes formas de azufres orgánicos, los desulfurasas. Entre ellas la más importante es la representada por la cistein-de-sulfurasa, diastasa, endocelular que trasforma el azufre orgánico en sulfato in vivo, pasando por la fase intermediaria de hiposulfito.

La importancia cada vez mayor que adquiere el metabolismo del azufre orgánico, hace que estos fenómenos de desulfuración al correr a la par de los de desaminación merezcan considerarse como factores decisivos en la interpretación de la patología de nuestro intercambio.

Entre los colaboradores de la cátedra de química fisiológica de la Sorbonne tuve ocasión de conocer y trabajar algunos días con un joven químico que representa una gran esperanza para la ciencia francesa, el doctor Paul Meunier, cuyos trabajos sobre la vitamina A y el caroteno así como sobre las anti vitaminas K lo colocan entre los investigadores franceses de primera línea en este campo.

*La Resonancia conquista la química biológica.* La novedad que introdujo Meunier en el estudio de las vitaminas A, D y K consiste en la intervención que le dá en el estudio de estas estructuras en relación con su actividad fisiológica, a las nuevas nociones sobre la mesomería. La mesomería o resonancia ha principiado sin duda a conquistar la química fisiológica al explicarnos multitud de fenómenos hasta ahora inexplicables. Entre dos fórmulas de Kélulé propuestas para el benceno, por ejemplo, cada uno con dobles ligámenes en situación invertida no hay elección posible; su validez es idéntica, ninguna reacción química permite atribuir al benceno más bien una fórmula que otra. Se llaman estas fórmulas mesoméricas, podrían llamarse mejor isómeros electrónicos.

Pero estos isómeros no son separables. La colocación y el arreglo de sus átomos son iguales en ambos casos, a excepción de la posición de los dobles ligámenes. La mesomería introduce así la imposibilidad de localizar en el espacio de la molécula, a los electrones, los que deberemos en ella, de aquí en adelante, investigar de acuerdo con un criterio de probabili-

dad tal como nos lo enseña la mecánica ondulatoria con la cual la mesomería tiene íntimas relaciones.

Cuando dos electrones cada uno con cierta energía propia y alejados en el espacio se van acercando, llega un momento en que van a ser intercambiables ya que no se conoce de ellos sino cierto dominio de presencia posible en el espacio. En estas condiciones los cálculos de la mecánica cuántica, muestran que la energía del sistema disminuye de cierto valor que la teoría llama energía de la resonancia. El sistema doble molecular adquiere en este caso una gran estabilidad. Si las proyecciones de esta concepción en toda la química orgánica son de un valor inapreciable, lo son todavía mucho mayor para la química fisiológica.

Era para nosotros especialmente grato comprobar que este joven maestro inició sus clases de química fisiológica este año en la Sorbonne, dando lecciones previas sobre resonancia, con el objeto de que ella pudiera ser comprendida. Nos era tanto más grato cuanto que después de los estudios de Pauling, de California, habíamos ya hace algunos años iniciado en Santiago nosotros también cursos en la Universidad de Chile, estableciendo la resonancia como fundamento de esta nueva química biológica.

*Bio - química de las vitaminas A, D y K.* Dentro de este plano de resonancia va Meunier a investigar la estructura y el mecanismo de acción de estas vitaminas. Muy luego halla un derivado del cromeno, el metil - 3 - oxo - 4 cromeno, cuya actividad parece idéntica a la de la vitamina K. Esto le permite pensar que el efecto de esta vitamina podría resultar de un equilibrio de ligámenes a nivel de un solo átomo de oxígeno. Estudia en seguida en qué condiciones puede obtenerse la inversión de la actividad fisiológica. Le llama la atención la estructura del principio anticoagulante constituido por el metilbis-hidroxicoumarinó que luego define como una anti vitamina K.

Una interpretación teórica de la reacción de Carr y Price basada sobre los fenómenos de mesomería le sugiere que la estructura del producto conocido desde 1932 por el nombre de vitamina A cíclica, no posee tal ciclicación y lo demuestra.

Descubre una nueva reacción de la vitamina A, que frente a las arcillas adquiere una reacción azul semejante a la obtenida

con el cloruro de antimonio. Ciertas arcillas al absorber la vitamina A en una solución no polar se hacen cargo de una parte de sus electrones. Por otra parte la vitamina A se fija a la arcilla por medio de un ligamen heteropolar correspondiendo este último a dos posiciones tan probables la una como la otra con relación al centro positivo. Se trata de un fenómeno de mesomería entre dos fórmulas límites. La aparición de la coloración puede interpretarse entonces como una especie de resonancia entre la inestabilidad electrónica y la frecuencia de las relaciones visibles, hecho hoy día claramente establecido desde los estudios de Eistert. Vemos aparecer así relaciones inesperadas entre la absorción y la mesomería, especialmente entre la adsorción selectiva como es la cromatografía y los fenómenos de resonancia.

Las relaciones de la vitamina D con este problema son del mismo orden.

El calciferol sometido a la acción de una solución al 2% de yodo en éter de petróleo, desplaza su espectro de absorción ultra violeta hacia 285 MM para volver a 250. Con mayor cantidad de yodo el calciferol se transforma en un nuevo derivado cuyo espectro vuelve a modificarse para adquirir una banda en 292 idéntica a la del taquisterol.

Este cuerpo en solución acetónica pierde su yodo bajo la influencia del hiposulfito dando lugar a una substancia que no es otra cosa que el propio taquisterol. Lo interesante del caso es que el yodo calciferol tiene la misma actividad que la vitamina D mientras que el taquisterol no.

Todo esto nos muestra que el yodo reacciona sobre el calciferol como un reactivo ionizante de la misma manera que el tricloruro de antimonio o las arcillas ácidas. Esta acción del yodo sobre las vitaminas se puede comprobar también en el caso del caroteno como lo hizo Karrer durante la guerra.

Como la reacción del yodo sobre la molécula de taquisterol se produce también con el tricloruro de antimonio y las arcillas, se pueden englobar todas estas reacciones en lo que llamáramos una adsorción ionizante.

El que sea siempre el taquisterol el que tenga tendencia a formarse en estas condiciones, es decir cuando se coloca la molécula de calciferol en las posibilidades de mesomería para su sistema de doble ligámenes es un hecho que hay que tomar de

aquí en adelante muy en cuenta en la química, no sólo para la vitamina D sino para los innumerables cuerpos biológicos esteroideos desde las hormonas hasta los digitálicos y cancerígenos.

El resultado que acabamos de señalar en el caso de la vitamina D es muy lógico ya que sabemos que el calciferol se forma por irradiación del taquisterol, es decir por una captación de energía de este último cuerpo. El retorno de la vitamina D hacia su precursor químico más estable corresponde pues, muy bien a una caída determinada de energía electrónica de la molécula, que se traduce así en pérdida de su actividad biológica.

## INVESTIGACIONES SOBRE BACTERIOFAGIA Y METABOLISMO MICROBIANO EN LA SECCION DE BACTERIOLOGIA DEL INSTITUTO PASTEUR

Debemos a Monod el descubrimiento de un fenómeno llamado diauxia. La diauxia es la expresión de una variación del poder enzimático en el curso del crecimiento, fenómeno extraño a toda selección y en el cual la hipótesis de una adaptación es incapaz de explicar todos los hechos.

Cuando se estudia el crecimiento de cepas bacterianas en presencia de mezclas diferentes de hidratos de carbono se comprueba que en ciertas mezclas el crecimiento es anormal, momentáneamente interrumpido por una fase de velocidad menor o aun de decrecimiento acentuado.

Este fenómeno es lo que acabamos de nombrar: Diauxia. Los azúcares utilizables por cada cepa bacteriana se pueden dividir en dos categorías; unos llamados azúcares A están asociados a la glucosa y no producen este fenómeno; los otros azúcares B lo provocan en iguales condiciones. Los primeros azúcares corresponden a los enzimos constitutivos; los segundos a los enzimos de adaptación.

Me llamaron la atención los trabajos de Lwoff, Monod y Wollman hijo, sobre metabolismo intermediario microbiano y bacteriofagia. Se ha revelado de las investigaciones de Lwoff la importancia cada vez mayor que va adquiriendo el CO<sub>2</sub> como alimento celular, especialmente de muchas especies microbianas que lo utilizan para fabricar diferentes metabolitos y

sin el cual no pueden crecer. Esto ha llevado a Lwoff a mostrar el muy diferente papel del que se creía que tiene el ácido málico en tales metabolismos intermediarios.

Por otra parte el rol del ácido carbónico en la biosíntesis de los ácidos dicarbólicos nos obligan a revisar nuestros actuales esquemas.

Especialmente importantes son también las investigaciones de Monod sobre los fenómenos de adaptación microbiana a diferentes sustratos. Ha podido mostrar así que ciertos bacteriófagos bloquean específicamente determinados enzimas, factores de esta adaptación; introduciendo una nueva metodología en el análisis bioquímico del metabolismo intermediario microbiano por este nuevo reactivo biológico.

Me permito señalar que más o menos al mismo tiempo autores norteamericanos e ingleses han principiado a trabajar en el mismo problema de análisis del metabolismo intermediario utilizando diversos virus. Este empleo de reactivos vivos tan definidos como estas macromoléculas que constituyen genes, virus o bacteriófagos es de un inmenso porvenir para la comprensión de los mecanismos profundos de la química fisiológica.

DAUDEL: *Instituto del Radium de París*: La importancia que tienen las recientes investigaciones sobre mesomería en química del metabolismo intermediario me llevaron a conocer al Profesor Daudel, distinguido físico del Instituto del Radium que coopera con el profesor Lacassagne en el estudio del mecanismo de la acción de los cuerpos cancerígenos y anticancerígenos. Me interesaron tanto más las investigaciones de Daudel y señora, cuanto que estaban ellas relacionadas con el estudio del radical metilo sobre cuyo metabolismo acababa yo de dar una conferencia en la Facultad de Medicina de París.

Daudel ha planteado el problema de la química en un plano altamente matemático siendo autor de una obra que lleva el título de *Química Teórica* y que estudia aspectos enteramente nuevos de una química del futuro, muy simplificada y que en pocas fórmulas permite captar en líneas generales multitud de aspectos particulares de la vieja química.

La química teórica de Daudel y Potiers partiendo de un elemento de número atómico conocido, permite prever sus estructuras negatónicas las más corrientes; calcular sus valencias

y sus covalencias y formarse por fin una idea de sus afinidades y covalencias.

En posesión de estos datos se puede comprender el comportamiento del elemento citado sobre los átomos; prever las fórmulas de sus compuestos los más simples así como de sus propiedades las más esenciales. Y se puede decir sin exageración que los desarrollos teóricos que pueden tomar por base la mecánica brogliaiana permiten fijar a priori la individualidad química y la fisonomía de un elemento con la ayuda del solo conocimiento de su número atómico.

También los trabajos de Daudel se han preocupado de la influencia de los elementos heteróclitos y de sus sustituyentes como el metilo, en los fenómenos de resonancia. Este estudio ha sido dirigido hacia las propiedades químicas y fisiológicas de las moléculas, especialmente en cuanto a la influencia del metilo sobre la carcinogénesis. Vemos de nuevo aparecer en las investigaciones de Daudel y sus colaboradores la resonancia como teoría interpretativa de los fenómenos relacionados con la acción de las moléculas en biología.

## DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA DEL INSTITUTO PASTEUR

Este Departamento, a cargo del Profesor Trefouel, Director del Instituto Pasteur, de Madame Trefouel, de Daniel Bovet y de Madame Bovet, es, sin duda, el laboratorio de investigaciones más fecundo de Francia en cuanto a farmacología se refiere. Es así como debemos principalmente a Bovet y a sus colaboradores una serie de cuerpos químicos de gran futuro terapéutico, a los cuales me voy a referir brevemente.

Hemos vivido muchos días con el doctor Bovet en un plano de gran confianza y amistad, pudiendo con este motivo intercambiar las ideas y procedimientos a los que me voy a referir.

Al profesor Bovet debemos el haber enriquecido los cuerpos antitiroideos con el aminotiazol, del cual nos entregó sustancia pura para que la investigásemos en nuestra hipótesis sobre el mecanismo de acción de estos cuerpos en la formación de tiroxina.

Después que Astwood, en Boston, descubrió la acción anti-tiroidea de la tiourea, encontramos en nuestro Laboratorio de

Química Fisiológica de Santiago que la acción tanto de este cuerpo como la del tiouracilo era debida a su particular poder reductor sobre la molécula de yodo. Como la síntesis de la tiroxina exige que el yodo se encuentre al estado oxidado para poder unirse a la molécula de tiroxina, era fácil darse cuenta de que bastaba la presencia en el organismo de una substancia que impidiera tal oxidación para que aquella síntesis no pudiese realizarse. La investigación sistemática de diferentes cuerpos reductores sobre el yodo confirmó el paralelismo que existe entre la acción clínica de estos cuerpos y su capacidad de reducción del yodo molecular. El aminotiazol forma parte de las estructuras químicas que ejercitan tal acción.

*Enfermedad de Parkinson.* Esta afección ha encontrado en uno de los cuerpos descubiertos por Bovet un medicamento de gran importancia que suprime sus principales síntomas: como la hipertonía, el temblor y la aquinecia. Se trata del clorhidrato de dietilaminoetiltofenilamina.

La actividad de esta substancia se ejerce, esencialmente, sobre el sistema vegetativo parasimpático y simpático representando una verdadera sección biológica de los ganglios vegetativos, semejante a la producida por la nicotina. Por otra parte paraliza el sistema parasimpático, oponiéndose a la actividad cardiomotora de la acetil colina y disminuyendo la respuesta hipertensiva a la inyección de adrenalina. Su baja toxicidad (450 miligramos por kiló, en la laucha) es aun mucho menor en los enfermos de parálisis agitante que la toleran mejor que las personas normales. Las dosis empleadas en clínica son de 25 a 50 centigramos al día y pueden fácilmente cuadruplicarse aumentándolas progresivamente.

Los resultados obtenidos hasta ahora son extraordinariamente halagadores, como lo acaban de demostrar en la Sociedad de Neurología de París, Sigwald, Bovet y Cumont.

*Curare sintético.* Desde que Griffith y Johnson introdujeron en cirugía en 1942 la tubocurarina como substancia relajadora de los músculos abdominales con el objeto de economizar anestesia, se ha dado mucha importancia al estudio de las substancias curarizantes por el interés que ellas presentan en cirugía.

Sobre la química de esta tubocurarina debemos a King de Londres últimamente los más importantes hallazgos.

También durante la guerra en Alemania se lograron separar una serie de toxiferinas naturales (Wieland 1941) así como en los Estados Unidos se desarrolló mucho el estudio de la farmacología de la eritroidina (Chase y colaboradores 1942) sin que ninguno de los dos grupos de cuerpos lograra conquistar un puesto en la práctica clínica. En Chile debemos al profesor Luco y a sus colaboradores algunos interesantes estudios sobre las mismas eritroidinas, con resultados semejantes a los encontrados por los autores norteamericanos.

El mérito de Bovet y colaboradores consiste en haber encontrado un veneno sintético típico de la placa motora, el diyo-doetilatodibis (quinoleiloxi - 8) 1-5 pentano (3381 - RP). Esta sustancia tiene una acción comparable al alcaloide del curare; su actividad en inyección intravenosa en el conejo es de  $\frac{1}{2}$  milígramo por kilo para la disminución del tono muscular y la aparición paulatina de una paresia en todos los miembros. A la dosis de un milígramo por kilo el animal muere por parálisis respiratoria, pero si ésta logra ser mantenida por medio de respiración artificial se puede subir la dosis hasta 70 miligramos por kilo, es decir, 70 veces más.

La eserina y la prostigmina actúan sobre este cuerpo de una manera semejante a su acción sobre el curare. Se trata además, de una sustancia cuya dosis tóxica en el caso del hombre es mucho menor que su dosis activa, pues bastan 10 gramos por kilo de peso para obtener la relajación de los músculos abdominales. Más adelante veremos que investigadores ingleses han hallado otra sustancia química, muy simple, la mianesina, de acción curarizante y de gran interés clínico.

*Cuerpos de actividad acetil colínica.* Es conocida la importancia que tienen estas sustancias. Debemos a Bovet, a su esposa y a Fournau su maestro, el haber descubierto la actividad acetil colínica de una nueva serie de amino acetales de los polioles.

De todos los cuerpos de este grupo, el más importante es el etilal del trimetilamonio-propanediol (2268 R. P.).

La comparación de esta sustancia con la acetil colina es muy interesante, pues, nos muestra la similitud de ambas mo-

lécúlas y la explicación de la mayor resistencia del cuerpo 2268 a la diástasa destructora, la colinoesterasa.

Esta substancia reproduce todos los efectos parasimpáticos de la acetilcolina, siendo sensible a ella el perro dormido con cloralosa en cuanto a su presión arterial y otros efectos, a la dosis de una centésima de grama, siendo además sus diferentes acciones corregidas por la atropina. En efecto, previa atropinización, la substancia 2268 no produce hipertensión, mientras la acetilcolina lo hace debido a su capacidad de descargar adrenalina en la glándula suprarrenal.

En nuestro Laboratorio de la Universidad, se ha aclarado el mecanismo de la acción que acabamos de exponer. Con el doctor Julio Cabello estamos estableciendo como la acetilcolina por su capacidad metilante, trasforma el precursor de la adrenalina, el arterenol, que se encuentra en la médula suprarrenal, en adrenalina.

El cuerpo 2268 a diferencia de la acetilcolina, tiene sus metilos bloqueados y no es por lo tanto un cuerpo metilante, capaz de fabricar adrenalina a partir del arterenol. Esta diferencia de estructura hacen que sea mucho más estable que la acetilcolina y que no sea hidrolizado por la colino-esterasa. Su mayor actividad depende pues de las dos condiciones recién citadas, mayor actividad que llega a ser hasta 100 veces superior a la de la acetilcolina y por lo tanto mucho más tóxica.

*Actividad de la farmacología - parasimpática.* Tuvimos ocasión de conversar con el doctor Bovet y sus colaboradores sobre otras substancias descubiertas recientemente. Entre ellas me voy a referir al bladán, que es un hexaetileter del ácido fosfórico, descubierto por los alemanes durante la guerra para fines insecticidas y que posteriormente, se definió como substancia anti - colino esterásica, de semejante importancia a la de los isopropilfluoro fosfatos y a la del gas mostaza, recomendado últimamente como substancia antineoplásica. El gas mostaza nitrogenado tiene una acción anticolina esterásica muy enérgica que se ejerce principalmente sobre el correspondiente fermento cerebral más que sobre el sérico. Recordemos que los fluorofosfatos también, tóxicos de guerra, tienen una acción anticolinesterásica, pero invertida con relación al gas mostaza, es decir, más intensa sobre el fermento del suero que sobre el del cerebro.

Las investigaciones realizadas últimamente sobre el gas mostaza han demostrado que este cuerpo puede transformarse fácilmente en una molécula de estructura muy análoga a la de la acetilcolina, lo que explica su capacidad inhibidora sobre aquella. De estas investigaciones tuve oportunidad de conversar largamente con el profesor Thompson, profesor de Bioquímica en la Universidad de Oxford y Decano de la Facultad.

*Substancias anti-choque.* También la escuela de Bovet se preocupó de estas moderadoras de los resultados humorales de los traumatismos y provocados por toxinas microbianas.

En 1943 Jasht y H. Wese descubrieron un producto de polimerización de la vinilpirrolidona, que puede ser utilizado como plasma artificial. Nos referiremos más adelante a este cuerpo al hablar de los progresos de la química alemana durante la guerra. Las investigaciones sobre este cuerpo, como medicina preventiva del choque traumático, han evidenciado su interés porque inyectado previamente demostró tener también poder protector sobre los efectos de algunas toxinas microbianas como las del *Clostridium edematiens* y el *Clostridium sordelli*. Poco antes de despedirme del profesor Bovet, me impuse de que había logrado encontrar moléculas aún más simples que el polímero citado, pero relacionadas con él, como son los derivados de la acetildietilamida que parecen tener una acción protectora semejante.

*A. Szent Gyorgyi.* El profesor A. Szent Gyorgyi actualmente profesor de química biológica en Budapest, Premio Nobel de Medicina, fué una de las figuras quizás más descollantes del torneo de Pasteur en París.

La admiración que han tenido siempre todos mis colaboradores por la fascinadora obra científica del eminente maestro húngaro, me hizo acercarme a él y pasar en la capital francesa momentos de extraordinario interés a su lado.

El profesor Szent Gyorgyi además de ser un investigador paciente e ingenioso es hombre de una extraordinaria imaginación. No se me olvidarán fácilmente las veladas en París en nuestro hotel alrededor de una mesa frugal calentados por su conversación llena de chispas ni los viajes en taxi en días de nevazón, mientras temíamos llegar tarde a alguna ceremonia en que pude

recoger así al azar de nuestro fortuito encuentro pedazos importantes de su magnífica experiencia de maestro y de buscador.

Descubridor de la vitamina C y posteriormente feliz hallador de la etapa fumárica succínica del metabolismo intermediario, sus actuales investigaciones tienen relación con el problema físico químico de la contracción muscular, que ha logrado hacer avanzar pasos gigantescos con el descubrimiento de las relaciones de la actinmiosina y de su acción fosfatásica como fuentes de la contracción misma.

Sin embargo para Szent Gyorgyi todos estos trabajos importantes han dejado de tener ya interés al lado del que para él tiene otro problema de mucho mayor envergadura. Me refiero al problema de la química misma del protoplasma celular considerado en cuanto química de la unidad biológica. Con razón Szent Gyorgyi me decía que toda la química biológica que hasta ahora habíamos hecho no era sino una química de la muerte y no de la vida, y que podía darse ya un paso más en el análisis de la biología, investigando las estructuras químicas asiento de esa vida, por métodos que permitieran analizarla tocándolas lo menos posible con nuestros reactivos demasiado brutales. Para eso me señalaba la importancia que tenía establecer una nueva imagen de la molécula y de sus relaciones con las demás unidades químicas. Considerando como molécula todo conjunto de átomos que tenga una capa común de electrones, me decía Szent Gyorgyi que podíamos hoy día decir que la célula era una sola molécula y que sólo concibiéndola así podíamos explicarnos una serie de fenómenos del metabolismo intermediario entre los cuales la química de la respiración celular en sus fases más oxidativas.

Esta molécula gigante constituida por la unidad celular, estaría pues rodeada de una verdadera nube de electrones que puede ser revelada por medio de estudios de conductibilidad asociados a investigaciones de fluorescencia. No es el caso que demos detalles de la metódica por medio de la cual Szent Gyorgyi ha empezado a demostrar esta hipótesis que crea una química biológica nueva.

La manera como se comporta la molécula de clorofila en el cloroplasto en relación con sus electrones libres y los estudios sobre fluorescencia de la caseína en soluciones concentradas son

aproximaciones del mayor interés que abren a nuestro juicio un camino totalmente nuevo en la investigación bio-química.

Agradezco desde acá a Szent Gyorgyi sus iluminadas confianzas sobre tantos problemas comunes que vivieron en nosotros esos helados días de Febrero.

## ESTRABURGO

*Cátedra de química biológica. Profesor André Boivin.* El profesor Boivin fué durante mucho tiempo jefe en el Instituto Pasteur. Tiene a su cargo hoy día la cátedra de química biológica en la Universidad de Estrasburgo. Nos vamos a referir rápidamente a algunos de los interesantes problemas que con él tratamos y que constituyen aportes novedosos a la medicina.

*Vacunas microbianas no proteicas:* Desde el descubrimiento de Avery, de Heideberger y colaboradores, de que cada tipo de pneumococo es debido a la presencia en los gérmenes de un polisacárido típico, se fué encontrando en muchos otros microbios la misma cosa. Correspondió a Boivin descubrir a su vez en los gérmenes gram negativos antígenos completos de estructura glucido lipídica. Durante la guerra Boivin encontró que se podía liberar el polisacárido en los gérmenes gram negativos de su combinación glucido-lípido-polipeptídica y que con ellos se podía vacunar eficazmente a la laucha contra la grave infección experimental de la «*Salmonella typhi-murium*» (bacilo Aertycke). Este fué el primer paso para una serie de investigaciones que ha estado realizando y que se han realizado también en Norte América sobre vacunaciones humanas con polisacáridos solos, es decir, vacunaciones sin daño para el organismo, sin reacciones alérgicas inútiles y desagradables para la persona. Se comprende la importancia que esto puede tener para la vacunación antitífica y afecciones pneumocócicas entre otras:

*Inmunidad celular:* La concepción clásica de la inmunidad que establece que es un fenómeno humoral, ha ido siendo reemplazada durante este último tiempo por la concepción de que es también celular. Corresponde a Boivin y a sus colaboradores una serie de experiencias importantes en este sentido.

A la noción de histiocito-macrófago célula mesenquimatosa especial en la cual el histiocito representa la forma de reposo y el macrófago la forma móvil, se ha ido sustituyendo la noción de *un estado* histiocitario-macrofágico que pueden tener elementos celulares muy diversos en su origen como por ejemplo, fibrocitos o células conjuntivas, células endoteliales, leucocitos mononucleados, células musculares lisas o estriadas y aun excepcionalmente células epiteliales. Así por ejemplo uno de los colaboradores de Boivin acaba de demostrar que el factor químico que provoca la transformación de las células musculares en histiocito macrófago es la colina. Inversamente los histiocitos macrófagos son susceptibles de transformarse en fibrocitos.

Las consecuencias de estos hechos son de gran importancia. Recordemos que trabajos recientes acaban de mostrar que los anticuerpos, esas globulinas particulares que aparecen en el plasma del animal que se inmuniza y que se forman en el tejido linfóideo son liberados por un mecanismo humoral en el cual interviene la corteza suprarrenal.

La inmunidad es pues celulo - humoral.

*El ácido timonucleico, específico del coli bacilo:* Boivin acaba de encontrar para el colibacilo un hecho semejante al encontrado por Avery para el pneumococo. En efecto, ha podido ver como los antígenos enzimáticos de un bacterio pueden ser producidos por la acción de un inductor timonucleico proveniente de otra bacteria. El significado que tiene para la bioquímica de la herencia este hecho es de enorme trascendencia.

*Inmunidad artificial:* No podemos dejar este tema de la bio-química de la inmunidad sin citar otros trabajos franceses realizados por Loiseleur sobre la estructura de las proteínas y su posibilidad de transformarlas in vitro en antiproteínas. Para eso este investigador imaginó cambiar los grupos negativos terminales de los amino ácidos de una proteína y constituídos por sus radicales carboxilos, en grupos positivos; por medio del tratamiento con una sal de cobre. Asimismo realizó la transformación de los correspondientes grupos positivos constituídos por los grupos aminos terminales en grupos negativos aprovechando una reacción propuesta por Delepine para las bases

aminadas y que consiste en tratar las proteínas con sulfuro de carbono de modo a transformar esos grupos aminos en sulfo carbámicos.

Se produce así un contra antígeno desde el punto de vista molecular y electrónico, un verdadero cuerpo simétrico del antígeno. Las reacciones de floculación, disminución de la viscosidad del conjunto, supresión de toxicidad cuando se trata de venenos como en el caso de los venenos de serpientes, etc., permiten afirmar que se trata realmente de un anti-cuerpo.

La aplicación in vivo de esta inmunidad artificial está siendo recién objeto de investigaciones pues los contra antígenos preparados de la manera que hemos establecido, no resisten todavía suficientemente la actividad del metabolismo para mantenerse como tales en la sangre y reemplazar por lo tanto los anti-cuerpos obtenidos in vivo por los procedimientos clásicos.

Tienen cierto paralelismo estas investigaciones con los estudios realizados en California hace algunos años por Pauling en los cuales este autor buscaba de producir un anti cuerpo in vitro haciendo actuar el antígeno en determinadas condiciones sobre la globulina, estudios estos que desgraciadamente no fueron confirmados.

Los recientes hallazgos de A. Rothern en el I. Rockefeller de N. York sobre la acción a distancia que ejercen antígenos sobre anticuerpos aun al través de varias capas de sustancias inertes no contradicen sino que más bien pueden explicar estas reacciones de tipo electro magnético entre moléculas alejadas.

## I N G L A T E R R A

### LOS PROGRESOS DE LA SALUBRIDAD BRITANICA

Lejos de disminuir, los progresos de la salubridad británica durante la guerra han sido mayores que en tiempos de paz, como lo demuestra el análisis no sólo de sus estadísticas sino que también de las encuestas médico - sociales.

Los nacimientos bajaron desde 1871 hasta el año 1938 de 35,4 por mil a 14,9 por mil para subir paulatinamente a cerca de

18 por mil en el año 1945. La mortalidad infantil de menores de un año bajó de 149 por mil en 1871 a 58 por mil en 1937 para seguir durante la guerra un rápido proceso de descenso hasta llegar a 45 por mil en el año 1944. La mortalidad de adultos, en cambio, no ha sufrido en general en Europa grandes variaciones presentándose como principales causas de muerte las afecciones cardíacas (25%) y el cáncer (15%). Sólo algunas enfermedades infecciosas han experimentado franca disminución, especialmente en cuanto a su mortalidad. Han sido las más favorecidas en este sentido la difteria, las estreptococias y las neumonías, lo que se comprende por el uso de la nueva farmacología por sulfas y penicilina.

La razón principal de la mejoría experimentada por el pueblo inglés en su estado sanitario durante la guerra se debe al extraordinario cuidado que el gobierno puso en su nutrición, especialmente en lo que a los niños se refiere. La utilidad del racionamiento fué posible debido a la alta conciencia cívica del pueblo inglés que pudo aprovechar así disposiciones legales inteligentes que merecen ser recordadas y que fueron los principales factores de la buena salud inglesa durante la guerra. Se suprimieron desde luego todas las importaciones de alimentos no esenciales y considerados de lujo; la extracción de la harina se elevó en 1942 en promedio al 85% para quedar en 1945 en un 80%; la margarina fué fortificada desde Enero de 1940, agregándole vitaminas A y D en proporción de 550 unidades por onza de la primera y 90 de la segunda, lo que dió a este alimento un valor igual al de la manteca. Se enriqueció asimismo la harina de vitaminas y de calcio.

The Medical Research Council sigue realizando investigaciones sistemáticas sobre el problema del racionamiento alimenticio, de cuyo buen funcionamiento depende en gran parte la salud y moralidad del pueblo inglés. Debemos en este sentido una importante contribución a Mc. Cance. Las experiencias realizadas por estos autores, que mostramos como modelos, estaban destinadas a descubrir si los ingleses normales podían vivir y trabajar mental y físicamente con buen rendimiento, sometidos bruscamente a un régimen alimenticio restringido aunque suficiente. Descubrieron estos autores que todos los sujetos sometidos a experiencia requieren cierto tiempo para adaptarse a las nuevas condiciones. Lograron esto aumentando el

consumo de alimentos no racionados hasta que pudieron ajustar su ingestión de calorías a los niveles pre - experimentales. Los alimentos no racionados eran principalmente papas, vegetales y pan fabricado con harina de extracción de 92% fortificada con carbonato de calcio. La adaptación demoró varias semanas en promedio pero llegó a ser perfecta hasta el punto de obtener que los sujetos gozaran con la nueva comida. Las dietas del racionamiento contienen proteínas pero de bajo contenido proteico animal, poca grasa y muchos hidratos de carbono. Tendían a ser, por lo tanto, laxantes y generadoras de gases intestinales.

La investigación del crecimiento de los niños mostró que éste, que había principiado a disminuir durante el comienzo de la guerra, logró rápidamente normalizarse con las medidas a que acabamos de hacer referencia y a las que se agregaron muchas más, entre las cuales podemos citar las dietas escolares.

Uno de los alimentos cuya producción el gobierno trató de favorecer al máximo y cuya calidad estuvo continuamente estimulando fué la leche que mereció en la ley de 1944 sobre alimentos y drogas un Libro Blanco, en el cual se establecen las medidas necesarias para mejorar la calidad de su aprovisionamiento nacional.

Debido a las limitaciones de la producción de carne se estudió con gran amplitud el uso de la levadura de cerveza como alimento y se llegó en este sentido a conclusiones de gran importancia práctica que coinciden con las investigaciones realizadas en Chile en nuestro Laboratorio de Química Fisiológica y en el de Nutrición dirigido por el profesor Jorge Mardones Restat, donde se logró utilizar salitre chileno como fuente nitrogenada para la producción de dicha levadura.

El alimento de levadura contiene proteínas en cantidad igual a la mitad de su peso seco y posee un alto valor nutritivo aproximadamente igual al de la leche salvo su carencia en el amino ácido metionina. La levadura tiene además de su alto contenido en proteínas la ventaja de ser la fuente más rica en vitaminas del grupo B y un alimento agradable al paladar al ser ingerido en pequeñas cantidades. La dosis en promedio de 10 gramos al día permitió observar mejoría en el crecimiento y estado de salud de los niños, considerándose que la dosis de 15 gramos no debe ser sobrepasada tanto para adultos como pa-

ra niños por razones de tolerancia digestiva. En Chile hemos observado que esta dosis puede ser aumentada al doble como lo muestran las experiencias realizadas en las propiedades de don Daniel Armanet en niños de escuela.

Es el caso recordar con relación a estos problemas alimenticios de Europa el descubrimiento hecho por numerosos especialistas franceses durante la ocupación alemana, en que se produjo en Francia un déficit muy grande de proteínas, del valor nutritivo de las proteínas del girasol, desecho de la producción de aceite, proteínas que se mostraron sumamente asimilables, económicas y completas.

Los problemas alimenticios durante la guerra estuvieron sujetos en gran parte a problemas de movilización. Así, por ejemplo, gran parte de la leche que se produce en Francia aun ahora no puede ser utilizada como alimento sino para los niños, pues su conservación y reparto oportuno es imposible. Debe ser así en gran parte, transformada en subproductos, entre los cuales se cuenta la caseína para la alimentación de los cerdos y otros fines industriales.

Debido a la multiplicidad de los servicios de salubridad se produjo muy luego en Inglaterra una gran carencia especialmente de nurses y ayudantes menores de los servicios médicos para lo cual hubo necesidad de recurrir a personal femenino de buena voluntad y organizarlo adecuadamente.

*Servicio Nacional de Salubridad:* El parlamento inglés acaba de aprobar la ley que socializa el ejercicio de la medicina, el *National Health Service Bill*, propuesta por el Ministro de Salubridad al parlamento en Marzo de 1946. La ley provee los más variados servicios de salubridad: servicios hospitalarios; de especialidades; centros de salud; de maternidades; de protección a la infancia; de visitadoras sociales; de atención dental; de medicina preventiva; de transfusiones sanguíneas; laboratorios, y, por fin, provisión de anteojos, aparatos ortopédicos y toda clase de drogas y medicinas.

La atención médica está organizada sobre nuevas bases nacionales o regionales. Entran a formar parte de la organización todos los hospitales y centros de salud que existen en Inglaterra.

*Seguro Social inglés:* En el Ministerio de Salud Pública inglés tuve oportunidad de exponer, en una conversación con el Médico Jefe de los Servicios, doctor Jameson, nuestras experiencias en materia de seguridad social y medicina dirigida y de comparar nuestro sistema con el recientemente aprobado por el parlamento de ese país, tanto sobre seguridad social como sobre servicios médicos colectivos. Los fundamentos del Plan Beveridge, modificado y convertido recientemente en Ley inglesa, se pueden resumir en los siguientes puntos:

Las bases del nuevo Plan establecen que la seguridad social debe cumplirse buscando la cooperación tanto del Estado como del individuo. Se busca en él, un metabolismo económico mínimo de pleno derecho, sin exigencias de investigación de recursos de los asegurados, de tal modo que las personas puedan edificar libremente sobre ellos.

Por otra parte el Plan incluye a todos los ciudadanos, sin límite máximo de ingresos, pero toma en cuenta sus diversos medios de vida. Su clasificación no carece de interés, pues está establecida sobre bases muy realistas, como puede verse:

- 1.º Asalariados;
- 2.º Empleadores, comerciantes, trabajadores independientes;
- 3.º Dueñas de casa;
- 4.º Ocupados en labores no lucrativas;
- 5.º Personas por debajo de la edad de trabajar, y
- 6.º Personas por encima de la edad de trabajar o retiradas.

Los beneficios son: tratamiento médico; gastos funerarios; beneficio de desocupación; de incapacidad y maternidad; pensión de retiro; cuota de viudez; beneficio de enseñanza práctica y asignación para niños.

Según los grupos, son otorgados todos o una parte solamente de estos beneficios.

Con la excepción de las pensiones industriales las cuotas y los beneficios son de tasa fija porque se trata de un seguro generalizado que pretende cubrir los riesgos, indispensable para la conservación de la vida, pero no de los que pudieran considerarse como superfluos. No se trata, por lo tanto, de un seguro que pueda ser equiparado con los tipos de seguros particulares.

Los estudios financieros han mostrado, en efecto, que en Inglaterra éste es el único criterio que puede servir para reali-

zar un seguro generalizado con el carácter de auténtico seguro social.

Al decir que la tasa es fija queremos decir que es igual para todos los individuos de un mismo grupo. Pueden, sin embargo, variar si las exigencias financieras del seguro lo exigen, de acuerdo con los riesgos que cubren.

El presupuesto para 1945 fué de £ 326.000.000 para las pensiones de retiro; de £ 170.000.000 para la salud y rehabilitación; £ 110.000.000 para asignaciones para niños y de £ 110.000.000 para beneficios de desocupación. A título de ejemplo citaremos las pensiones de vejez que con este presupuesto son de 24 chelines por semana para los solteros y de 40 chelines por semana para los casados. En cuanto a las contribuciones, estas son por ejemplo, para la primera clase de 4,3 chelines para el empleador y de 3 chelines por semana para el empleado.

Pudiera parecer una complicación inútil esta contribución mixta del empleador y del obrero para algunos grupos, pero la verdad es que el pueblo británico y en general los pueblos anglosajones, prefieren recibir beneficios a cambio de contribuciones personales que dádivas del Estado que al través del presupuesto también tienen que pagar.

Como se ve el seguro social inglés está basado sobre el establecimiento de un fondo a cuya formación contribuyen todos los ciudadanos y para el cual pueden pedirse mayores contribuciones si éstas llegasen a mostrarse insuficiente. El Estado con su poder para obligar a las generaciones sucesivas a que se aseguren no tiene necesidad de acumular reservas dentro de un criterio actuarial, como sucede en la estructura de la seguridad social de muchas naciones.

En nuestra conferencia al comparar ambos tipos de seguridad social llamábamos la atención sobre algunas de las ventajas que tenía el tipo de financiamiento del seguro social inglés sobre el nuestro, mirado todavía con excesivo criterio actuarial. Encontrábamos, sin embargo, que si bien en el aspecto de previsión financiera teníamos muchos que progresar, especialmente en el sentido de promover una mayor uniformidad de los seguros, en lo que a previsión biológica se refería habíamos realizado una experiencia única que merecería ser considerada como de las más interesantes. La atención generalizada de todas las afecciones médicas tiene el defecto de confun-

dir en patología lo que es estrictamente individual con lo que tiene repercusión social y expone a tratar de preferencia lo primero sobre lo segundo, en circunstancias en que esto último es lo que más debe interesar a una auténtica previsión. Los fundamentos de una medicina dirigida, decíamos, han de ser económicos, especialmente en un país con medios tan limitados como el nuestro. Es por eso que no es indiferente para nuestra previsión, ni para la de cualquier otro país que tenga las características de Chile, que se establezca un sistema de prioridades en lo que a enfermedades se refiere, frente a recursos limitados que impiden atenderlas todas.

Llamábamos también la atención sobre el hecho de que el pueblo inglés acude a los policlínicos con enfermedades incipientes, mientras que nuestro pueblo lo hace solamente cuando ya la afección está muy cerca de ser incurable y cuando, por lo tanto, ya no puede ser objeto de un tratamiento que recupere al individuo para la producción, sino que de una compensación financiera de su incapacidad.

Hemos de buscar en la experiencia inglesa aquellos resultados que puedan adaptarse a nuestra modalidad, pero sin olvidar que nuestra psicología colectiva nos obliga a plantear los problemas de previsión en un terreno diferente al de todos los demás pueblos.

## LONDRES

### MEDICAL RESEARCH COUNCIL

The National Institute for Medical Research, en Londres, institución en la cual en otro tiempo tuve ocasión de aprender tantas cosas al lado de su ex-director, el Profesor Dale, tiene como jefe hoy día al Profesor Harrington, descubridor de la estructura y de la síntesis de la tiroxina y uno de los más eminentes químicos biólogos de Inglaterra.

Con extraordinaria gentileza el Profesor Harrington se interesó por la labor realizada en nuestro Laboratorio con relación al problema biológico de la síntesis de la tiroxina, cuyo estudio habíamos planteado con el doctor José Calvo, sobre la base de sus experiencias y del hallazgo de Astwood sobre la acción inhibidora de la tiourea sobre la glándula tiroides.

*Bioquímica de la glándula tiroides:* Continuando las investigaciones realizadas durante la guerra y ya publicadas, sobre las etapas de esa bio-síntesis, Harrington acababa de descubrir otras que faltaban en ese proceso: un aldehído primero y un ácido, en seguida, de la diyodotirosina colocados en posición para con relación al hidroxilo fenólico. El triyodofenol es otro de los cuerpos intermediarios que aparecen en este proceso. Estas etapas de oxidación, previa a la unión de las dos moléculas fenólicas, cuadran perfectamente con las experiencias que habíamos realizado sobre inhibición por medio del tiouracilo de estas síntesis in vitro. El tiouracilo inhibe la función tiroidea manteniendo el yodo reducido por una parte y disminuyendo el potencial de oxidación necesario para que las dos moléculas de diyodotirosina puedan polimerizarse, fenómeno que se realiza sólo por medio de una gran oxidación.

*Las tiro-proteínas sintéticas:* La posibilidad de fabricar un sucedáneo del hormón tiroideo, yodando la caseína y a base de su tirosina, formaba parte de una serie de investigaciones importantes realizadas en este Laboratorio. Me interesaba especialmente este problema porque en el nuestro habíamos sido los primeros en reproducir los trabajos de Mutzenberger sobre caseínas yodadas con actividad tiroidea para alimentar nuestro ganado lechero, que suponíamos ligeramente hipotiroideo.

Las experiencias realizadas con la cooperación de la Corporación de Salitre y Yodo a cargo del señor Gayán, habían representado para Harrington y sus colaboradores un interesante tema sobre trabajos de nutrición.

Lograron estos investigadores definir las condiciones de uso de estos productos tiroideos sintéticos, muy económicos y útiles para estimular la producción lechera. La yodocaseína debe emplearse en el animal vacuno lechero en la época en que principia a disminuir su producción láctea. Es entonces cuando se obtiene el máximo de acción sin otro peligro para el animal que el enflaquecimiento natural que le produce el exceso de leche secretada.

Al emplear la yodocaseína es importante para evitar el desgaste prematuro del animal, usar este producto especialmente en invierno, cuando baja su producción láctea, y aprovechar

la primavera y verano para engordarlo, manteniendo así durante todo el año un promedio alto de producción.

Se había dicho que la leche así producida tenía caracteres especiales. No es exacto; contiene yodo en cantidad pequeñísima es cierto, pero se trata de un yodo inactivo y no de tiroxina. En Inglaterra se está usando este procedimiento para aumentar el rendimiento en leche en promedio, contando la vida entera del animal.

Otro tanto puede decirse de la producción de huevos. El Servicio de Inteligencia Inglés en sus informaciones sobre la farmacología alemana, llama la atención sobre la importancia que le dió aquel país a la fabricación de hormón tiroideo por este procedimiento, durante la guerra y al uso que le daban los alemanes tratándose de una substancia que reemplaza con ventajas el producto natural especialmente debido a su bajo costo.

Han quedado así confirmadas nuestras propias experiencias, reveladas en el Senado de la República hace ya muchos años y sobre las cuales pudimos informar ampliamente a nuestro afectuoso invitante.

El Profesor Harrington me ofreció para la Universidad de Chile toda la hospitalidad que pudiésemos desear en el Instituto a su cargo, para estudiantes o profesores que quisieran perfeccionar allí sus estudios sobre materias de su especialidad.

No me referiré a todas las secciones de este importante establecimiento técnico y científico, que cuenta con un microscopio electrónico y equipos de desecación en alto vacío y a baja temperatura en especial para desecar proteínas sin descomponerlas.

Sólo diré algunas palabras sobre otros investigadores con los que tuve ocasión de discutir puntos de interés común.

*Estudios sobre el curare.* El jefe de la Sección de Química Orgánica, el Profesor Harold King, ha realizado importantes avances en la química de los alcaloides del curare, molécula de extraordinaria complejidad. Hacía poco que el doctor Bovet, como acabo de decir, me había señalado, en París, un tipo de molécula obtenida por síntesis y con gran actividad curarizante. Sobre este punto otros investigadores ingleses, Barnett, Mallison, Berger y Bradley, han llamado la atención sobre un nuevo cuerpo de actividad curarizante semejante a la de los recién citados. A esta nueva substancia se ha dado el nombre

de myanesin. Se trata del B-dihydroxi (2 methylfenoxi) propano. Es un cuerpo muy poco tóxico que produce ya a la dosis de 30 miligramos por kilo de peso parálisis flácida en los animales de experiencia, que presenta una acción anti-convulsiva frente a la estricnina y potencializa los efectos de la anestesia barbitúrica. Parece actuar suprimiendo los reflejos de la médula espinal y es, a juicio de los clínicos que lo han ensayado, un farmaco de gran porvenir en medicina.

*Investigaciones endocrínicas.* Las investigaciones de endocrinología sexual están en este Instituto principalmente a cargo del doctor A. S. Parkes, viejo amigo nuestro. Sus más recientes estudios tienen relación con la investigación de los mejores medios de introducción de hormonas, habiéndose interesado de preferencia en la implantación de cristales y tabletas subcutáneas de diferentes productos, de modo a realizar un verdadero injerto.

No mencionaremos sino al pasar sus estudios sobre las relaciones del sistema endocrínico con las características de las plumas de las aves de los pájaros, tema que nos alejaría del aspecto preferentemente médico y químico que deseo darle a este informe.

Son, además, de mucha importancia otro grupo de investigaciones que el doctor Parkes ha realizado en los últimos años. Me refiero a la inducción de la lactancia con una sola inyección de ésteres del dietil estilbestrol.

## ESCUELA DE MEDICINA DEL HOSPITAL DE SANTO TOMAS. INSTITUTO DE QUIMICA BIOLOGICA

A cargo del Profesor J. N. Davidson la cátedra de Química Biológica de la Universidad de Londres funciona en el Hospital de Santo Tomás, desde cuyos grandes ventanales, a través del Támesis dormido, se divisa la elegante silueta del parlamento inglés. El Profesor Davidson nos recibió con extraordinario cariño y nos hizo sus huéspedes para explicarnos el funcionamiento de su cátedra, las características de su enseñanza práctica y señalar nos el actual estado de sus investigaciones. Estas se refieren principalmente al estudio de las nucleo-proteínas en los diferentes tejidos y órganos por medio de la microscopía

ultravioleta y de la ribonucleasa, que permite, junto con la reacción de Feulgen, penetrar profundamente la estructura química de los núcleos y de los nucleolos, estableciendo en ellos las proporciones relativas de ácido desoxi y de ribonucleico, que contienen. Interesantes son también sus investigaciones sobre la *dinámica* del crecimiento de los fibroblastos *in vitro* y de sus relaciones con los cuerpos recién citados.

## CORTLAND INSTITUTE. MIDDLESEX HOSPITAL

El Instituto de Medicina experimental de este importante centro de investigaciones, en Londres, está a cargo del Profesor Dodds, alrededor del cual convergen una serie de departamentos a los que no falta un hospital clínico. Las diferentes secciones, Química Orgánica, Física, Metabolismo Basal, Laboratorio Clínico, Química Biológica Pura, etc., convergen hacia la dirección técnica del Profesor Dodds, que inspira y correlaciona la mayor parte de estos estudios.

Nos interesaban especialmente los trabajos del Profesor Dickens, sobre metabolismo intermediario, por ser una de las investigaciones que más nos preocupan.

*Acción tóxica del oxígeno.* Como lo dice el propio Dickens, a pesar de que Paul Bert en 1878 había ya observado el efecto convulsivo que tenía sobre los animales y el hombre el oxígeno a alta presión, hasta ahora ningún trabajo importante había abordado este asunto. La necesidad de investigar más a fondo los problemas relacionados con el funcionamiento psíquico, ha promovido un renacimiento de las investigaciones sobre fisiología y bioquímica cerebral. Se ha confirmado así, entre otras cosas, la intoxicación producida en la respiración del cerebro por el exceso de oxígeno, intoxicación que la mayor parte de las veces es irrecuperable. Parece que esta intoxicación es casi específica para el cerebro y en general para el tejido nervioso, pues los demás órganos, como el hígado, el riñón y los músculos, son mucho menos sensibles a esta acción. La respiración cerebral en cambio es envenenada por rastros de agua oxigenada. No impiden esta intoxicación ninguna de las vitaminas conocidas ni el glutatión ni el ácido glutámico; al contrario la empeoran. La mejora sin embargo la presencia de sales bivalentes como es el manganeso, el cobalto, el magnesio y el calcio. La más pro-

bable explicación es que el oxígeno envenena primariamente el sistema oxidásico pirúvico, atacando los grupos S H esenciales del enzimo. Pero no es sólo la oxidasa pirúvica, la única diástasa, envenenada por el oxígeno, también lo son muchos otros enzimos como la succino oxidasa, muchas dehidrógenas a excepción de la láctica y la málica. No son sensibles al oxígeno tampoco las flavo-proteínas, ni la catalasa.

## UNIVERSIDAD DE OXFORD

Circunscribí en ella mis estudios especialmente a tres grandes centros: Instituto de Patología que dirige el Profesor Florey y donde trabaja con gran éxito nuestro compatriota el doctor Arriagada: Laboratorios de Bio-química a cargo del Profesor Peters y doctor R. Thompson, Profesor de bio-química y Decano de la Facultad; y del Instituto Nuffield.

*En el Instituto de Patología el Profesor H. Florey sigue desarrollando las importantes investigaciones que lo llevaron al descubrimiento de la penicilina en el tratamiento de las infecciones, habiendo terminado ya prácticamente la clasificación de la mayor parte de los anti bióticos descubiertos. Persisten sin embargo algunas líneas de nuevas búsquedas de substancias activas anti tuberculosas en el servicio del doctor Abraham que es precisamente aquel en el cual trabaja el doctor Agustín Arriagada como colaborador.*

No me creo autorizado para relatar las investigaciones en curso realizadas en este centro, serán muy luego publicadas y representan un adelanto muy grande en el estudio del tratamiento de la tuberculosis por medio de este grupo de cuerpos.

Los anti bióticos que estudian Abraham y Arriagada son extraídos de bacterios y no de hongos, lo que significa una labor química y físico química mucho más ardua, ya que los anti bióticos de bacterias son sólo solubles en agua y no en solventes de grasas.

Esto como se comprende dificulta la separación cómoda de los productos encontrados.

El profesor Chain a quien debemos la contribución química más importante en el conocimiento de la estructura de la penicilina, sigue investigando su síntesis, pues a pesar de que

teóricamente fué descubierta por su escuela, el rendimiento es tan pequeño que no es de ningún interés para la farmacología.

Al Doctor Wells del mismo Departamento de Patología se debe el hallazgo de un Bacilo de Koch, capaz de producir tuberculosis en una laucha de campo pero que es inócua para el cuy, al cual en cambio inmuniza contra la enfermedad. El Doctor Chain está investigando actualmente cual es la naturaleza de la substancia producida por el bacilo y que determina esta característica inmunitaria. Se trata como se ve de una nueva vía de extraordinaria importancia para el conocimiento de la inmunidad tuberculosa.

Los estudios realizados con relación con la penicilina en el Instituto de Patología han establecido que la penicilina es en realidad bactericida. Para serlo necesita sin embargo que los microbios sobre los que actúa no se encuentren a grandes concentraciones. A grandes concentraciones, en efecto, el microbio no se multiplica o si lo hace, lo hace a muy poca velocidad; además en estas condiciones el microbio secreta substancias inhibitoras de la penicilina pero mucho más todavía de las sulfas.

De gran interés son los estudios que realiza en el mismo Instituto el Doctor Heatley, colaborador del Profesor Florey sobre separación de amino ácidos por resinas iónicas, problema que fuimos los primeros en señalar en Chile y realizar en nuestro Laboratorio. El Doctor Heatley es autor de un aparato de micro respiración de una sensibilidad extraordinaria, ya que es cerca de 200 veces mayor que la de los micro - respirómetros de Barcroft Warburg que son los que se están usando en todos los laboratorios. El uso del aparato es aún más sencillo y rápido que el de los micro respirómetros clásicos y nos permitimos recomendarlo para los estudios de micro bioquímica.

En el mismo Instituto de Patología pude imponerme de la metódica usada para concentración y separación de productos vivos y fácilmente deteriorables como la penicilina por medio del vacío a baja temperatura.

El Doctor Saunders que tiene a su cargo todo lo que se refiere a la preparación de anti bióticos ha perfeccionado estos sistemas al cual nos referiremos más adelante cuando hablemos de los estudios del Doctor Greaves en Cambridge.

*Departamento Bio-químico del Radcliff Hospital. Prof. J. R. P. O'Brien.* Me impuse allí de los importantes trabajos sobre nutrición realizados durante la guerra especialmente sobre vitaminas «C» en voluntarios humanos en que se observó el hecho extraordinario de que durante cien días de absoluta inanición de esa vitamina en que la concentración del ácido ascórbico en la sangre bajó a cero se observaron, solo después de ese tiempo, los síntomas clásicos del escorbuto, bastando de 19 a 15 mgrs. al día de vitamina C, para obtener una recuperación completa, dosis que se puede por lo tanto considerar como mínima y suficiente para el mantenimiento de los equilibrios respectivos.

*Nuffield Institute for Medical Research.* Tuve el agrado en este instituto, dirigido por los doctores P. Daniel, M. L. Pritchard y J. Trueta, de dar a conocer las experiencias realizadas en nuestro laboratorio sobre el mecanismo de la hipertensión renal, tema que constituye el principal objeto de las importantes investigaciones de ese plantel científico.

Consideramos de un enorme interés los resultados a que ha llegado este equipo de estudiosos, resultados que completan la comprensión de la patogenia de la hipertensión renal aclarada por chilenos bajo el punto de visto bio-químico y a partir de la experiencia de Goldblatt.

Según las investigaciones en gran parte inéditas de Daniel, Pritchard y Trueta, una compresión colocada en la pierna de un perro, determina vaso constricción ascendente de los vasos de ambas piernas y especialmente de la arteria renal que parece ser el vaso más sensible a esta acción. La adrenalina que produce una vaso constricción generalizada seguida de una vaso dilatación, no actúa de la misma manera sobre los vasos renales que permanecen contraído largo tiempo.

La vaso constricción generalizada puede también ser producida por una toxina microbiana, por ejemplo, estafilocócica. Se demuestra con estos hechos la posibilidad de producir vaso constricción renal y por lo tanto un fenómeno de Goldblatt por mecanismos de tipo clínico. Las investigaciones que sobre estímulos del ciático por corrientes farádicas para obtener una vaso constricción y los resultados de la esplanectomía como tratamiento de la misma, constituyen un aporte fisiológico im-

portante al tratamiento quirúrgico de las afecciones hipertensivas de origen renal.

Corresponde a estos mismos investigadores el mérito de haber llamado la atención sobre la existencia en la parte profunda de la corteza renal de glomérulos que a diferencia de los glomérulos clásicos, poseen un vaso eferente ancho que permite una circulación normal y son verdaderas válvulas reguladoras de la actividad renal.

*Departamento de Bio-química.* Este Departamento de la Universidad de Oxford está a cargo de eminentes fisiólogos entre ellos un viejo amigo nuestro el Profesor Peters con el cual tuve el agrado de convivir algún tiempo en mi última visita a Inglaterra antes de la guerra y que se hallaba en misión en Estado Unidos. Lo reemplazaba el joven Decano de la Facultad de Oxford Robert Thompson que colaboró con él durante los años de guerra en los trabajos de química que lo llevaron al descubrimiento de la acción anti-tóxica de los dimer-capto-propanoles sobre la lewisita que amenazaba aparecer de un momento a otro como el más tremendo de los gases tóxicos conocidos.

*Funciones de la aneurina o tiamina.* A la escuela de Peters en este laboratorio debemos el haber aclarado en gran parte el mecanismo de la acción de la tiamina en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono, estableciendo las condiciones en que el ácido piro fosfórico se combina con la molécula de vitamina para producir cocarboxilasa, reacción en la cual interviene el ácido fumárico. Como el sustrato más importante sobre el cual se ejerce esta intervención es el ácido pirúvico se encontraron armados los investigadores de este centro de estudios para abordar más tarde la explicación del efecto de los ditiolos en la desintoxicación de la lewisita.

*El problema del BAL.* La lewisita es un vesicante arsenical de fórmula cloro vinil-dicloro arsina soluble en los lípidos y que penetra rápidamente por la epidermis para alcanzar el medio acuoso de la capa celular de la piel, donde es rápidamente hidrolisado y transformado en óxidos que al llegar a la circulación intoxican gravemente el organismo.

La hipótesis que inspiró el trabajo de Peters y de Thompson se basó en dos ideas; según la primera, el sistema de oxidación pirúvico es especialmente sensible a los arsenicales; y según la segunda, el ataque de éstos se hace sobre los grupos SH del sistema.

La historia del descubrimiento del 2,3 dimercapto propional como ditiol de elección para arrebatarle el arsénico a las diastatas que lo habían fijado es de los más interesantes y tuve ocasión de vivirlo en los relatos llenos de emoción de mis momentáneos compañeros de estudio que presidía el Decano Thompson, ya sea en un té, en su laboratorio, en una comida íntima en su casa o en un almuerzo más oficial con otros miembros de la Facultad.

El hecho importante de todo este problema es que la afinidad del *Bal* es extraordinaria para el arsénico y muy superior a la que el arsénico puede tener por otros grupos SH fijados a otras moléculas activas, salvo quizás para el tiosorbitol recientemente aparecido en el campo de la farmacología de sulfidrilos.

De ahí que sean espectaculares las curaciones de intoxicaciones arsenicales no sólo con lewisita sino con cualquier otro tipo de molécula arsenical como son los arseno-benzoles. Pude imponerme de curaciones en pocos días de lesiones de la piel que parecían tener para largo tiempo de recuperación.

El interés del *Bal* es que no sólo ha entrado a la terapéutica bajo el signo exclusivo de un cuerpo de uso bélico sino como el más perfecto de los captadores de metales pesados de que podamos disponer. De allí que el *Bal* sirva para desintoxicar el organismo del arsénico, del cobre, del hierro, del mercurio y del plomo y que se presente como un cuerpo de gran interés para las enfermedades profesionales que estos últimos determinan. Las ditioles, de los cuales el *Bal* es un ejemplo perfecto es un sistema de óxido reducción no auto oxidable, pero sí oxidable en presencia de numerosos catalizadores. Es por este motivo que se combinan tan fácilmente con los metales con los que forma compuestos insolubles ajenos a toda acción fisiológica.

Cabe preguntarse como lo hacíamos esos días de Oxford qué porvenir reserva al *Bal* la investigación del metabolismo de los enzimas oxidantes poseedores todos de un grupo prostético con algún metal pesado.

Thompson y sus colaboradores lograron ya ahondar en este asunto: el *Bal* inhibe todos los enzimos que contengan metales, menos los que corresponden al sistema citocromo-citocromo oxidasa indispensable al mantenimiento de la respiración celular. Lo curioso es que el *Bal* puede ser oxidado por el sistema citocromo sin tener sobre él, ninguna acción.

Fuera de estas acciones específicas sobre los metales debido a sus grupos SH era natural esperar que este cuerpo por medio de esos mismos grupos en él tan activos, interfiriera con otros procesos metabólicos, lo que en realidad sucede. Es así como activa el sistema glucolítico que tiene como base el éster de Cori y la zimo-hexasa que tienen como base el hexosadisfosfato. Se muestra por lo tanto activador de muchos de los sistemas de glicolisis y fermentación.

Se le ha descubierto además en este mismo Laboratorio, una nueva propiedad; reacciona instantáneamente con la metahemoglobina que transforma en hemoglobina. Las aplicaciones clínicas del *Bal* recién principian a experimentarse. Ya conocemos sin embargo en el poco tiempo que lleva de experiencia la importancia de su acción en las intoxicaciones arsenicales, mercuriales, plúmbicas u otras; su favorable acción en los procesos metabólicos perturbados del cartílago; en varias artritis, en las enfermedades metahemoglobinemicas, etc.

Fueron para mí de extraordinario interés estas conferencias sobre el *Bal* cuando pude al mismo tiempo informar a mis amigos de Oxford de nuestras experiencias sobre la captación de grupos SH por la metilnaftoquinona o vitamina K sintética que tiene por ellos tan gran afinidad. Esta afinidad no sólo se traduce in vitro por medio de una reacción coloreada que puede servir para la identificación de esta vitamina sino también in vivo.

Este último hecho hace que hayamos sugerido desde hace tiempo el uso de la metilnaftoquinona así como las quinonas con idénticas afinidades como elementos neutralizantes de la formación de hipertensina útiles por lo tanto en la farmacología de la hipertensión nefrógica.

Me interesaba mucho todo lo que podía referirse a los grupos SH además por otra razón. Uno de nuestros colaboradores el Profesor de bio-química en la Escuela Dental, el Pro-

fesor René Honorato había hallado importantes relaciones en el mecanismo de la coagulación de la sangre en relación a estas afinidades.

*El gas mostaza:* Además de la lewisita, el gas mostaza constituye una de las armas tóxicas de más temible empleo en la guerra. Se presenta bajo muchas formas entre las cuales las más importantes son las mostazas nitrogenadas (bis y tris beta cloroetilamina) y las azufradas (bis beta cloroetil sulfuro).

La importancia de estos compuestos reside en su gran reactividad frente a infinidad de grupos químicos especialmente derivados imidazólicos sulfidrílicos, fenólicos, imino y amino; dipéptidos; fosfatos, nucleosidos, tiamina, nicotinamida, piridoxina, insulina, etc.

Estas reacciones son producidas especialmente por las mostazas nitrogenadas que demuestran así una intensa acción citotóxica y núcleo tóxica.

La extraordinaria afinidad para los componentes del protoplasma y del núcleo que acabamos de citar hizo orientar desde luego las investigaciones sobre la acción biológica del gas mostaza especialmente por Auerbach hacia el problema de la genética.

No se disponía hasta hace poco de sustancias químicas de clara acción mutagenética. Desde que Muller en 1928 descubrió la producción de mutaciones por los rayos X los químicos andaban buscando alguna estructura química que pudiera tener una acción parecida a las radiaciones. El descubrimiento de que el gas mostaza actúa de una manera semejante representa en biología un paso enorme dado en el problema de la herencia y en el manejo de la química de los genes. La similitud que existe entre los efectos genéticos de los rayos X y del gas mostaza es tan grande que sólo lentamente han ido los investigadores discriminando las diferencias que existen entre uno y otro factor. Sabemos hoy día que la actividad mutagénica reside en estos cuerpos en el nitrógeno o en el azufre altamente no saturados que llevan. Sabemos también que esta acción es potencializada por el tipo de la cadena lateral presente en estos vesicantes. Queda pues abierta con el gas mostaza la química de los cromosomas, de los genes y de los virus en la búsqueda de cuerpos de acción análoga pero más específica.

De allí a imaginar la posibilidad de abordar el tratamiento de las neoplasias con estos cuerpos no había sino un paso y ha sido dado.

Bajo el punto de vista clínico, lo primero que llamó la atención fueron los efectos marcados que tienen los gases mostazas sobre el tejido linfóideo. Esto sugirió la posibilidad de tratar con él los neo - plasmas de este tejido. Se ha revelado así que en el linfosarcoma de la laucha el gas mostaza disuelve rápidamente el tumor si bien logra reproducirse después de un tiempo.

En clínica las más recientes experiencias han revelado una acción favorable en la enfermedad de Hodgkin, la leucemia y el linfosarcoma, si bien se observan en ellos con este nuevo cuerpo las mismas remisiones que con los rayos X. Las dosis empleadas oscilan alrededor de 1/10 de milígramo de la substancia por kilo de peso lo que representa una dosis terapéutica para el uso humano entre 5 a 10 miligramos al día, dosis que se puede repetir varios días después de los cuales lo mismo que con el tratamiento radioterápico hay que suspender el tratamiento.

Hasta ahora sólo dos mostazas nitrogenadas han sido investigados clínicamente: el trisbetacloroetilamina y el meti bis betacloro etilamina.

Los gases mostaza nitrogenados se transforman en el cuerpo como lo ha señalado Robert Thompson en un cuerpo cíclico que tiene cierta analogía estructural con el acetil colina; de allí que sea una substancia inhibidora de la acción colino esterásica especialmente en el cerebro, a diferencia del disisopropil fluoro fosfato que inhibe también la colino esterasa pero ejerciendo su acción principalmente sobre la del suero.

Esta acción farmacológica de los fluoro - fosfatos es otra de las conquistas de la farmacología de guerra tratándose de substancias que también fueron preparadas para servir de armas ofensivas. Hoy día los disipropilfluoro fosfatos son instrumentos terapéuticos de gran importancia en la miastenia grave, el glaucoma y las afecciones en que se necesario mantener alto en el cuerpo el potencial de la acetilcolina.

*Las interacciones vitamínicas:* Entre los colaboradores del departamento de química fisiológica que trabajan con los doctores Peters y Thompson, se hallan los doctores Carter y Woods

con los cuales abordamos interesantes problemas de metabolismo de amino ácidos y proteínas de las cuales saqué gran provecho.

Debemos a Fieldes que trabaja en Londres y que era mi compañero de mesa como delegado inglés en las ceremonias del cincuentenario de la muerte de Pasteur en París, y a Woods el planteamiento de lo que podemos llamar el problema de las anti vitaminas.

Cuando señalaron por primera vez el antagonismo sulfhídrico para-amino-benzoico, abrieron una puerta de enormes consecuencias para la farmacología y para la interpretación de infinidad de problemas de nutrición y metabolismo intermediario. No se puede hablar ya de vitaminas en un sentido tan simple y estricto como hasta poco lo hacíamos. Sabemos hoy día por ejemplo y como lo veremos más adelante, que la pelagra mirada por un lado es el resultado de una deficiencia de ácido nicotínico; pero mirada por otro puede ser debido a un exceso en el alimento del ácido indolacético, su cuerpo antagónico como sucede en el maíz.

El descubrimiento de que el triptofano puede mejorar los estados pelagrosos en reemplazo del ácido nicotínico nos muestra otro aspecto de este complejo problema del determinismo de esta afección y de la serie de síndromas relacionados con ella, como son los que ceden a la acción de la piridoxina cuya intervención en la síntesis del triptofano a partir del indol y de la serina acaba de ser descubierta. El hecho de que la combinación del ácido para amino-benzoico con el glutámico contribuye en muchos organismos a mejorar el metabolismo a cargo del ácido fólico y al hecho de que el ácido fólico puede ser en algunos casos reemplazado por grandes dosis de adenina y guanina nos revela un aspecto enteramente nuevo del problema de las carencias cuya especificidad deja de ser tan estricta en muchos dominios nuevos del metabolismo que recién principiamos a descubrir.

Los estudios que está haciendo Woods en este sentido nos orientan hacia una concepción más funcional de las vitaminas como se puede deducir de lo anterior.

Para Woods el descubrimiento del instrumento bio-químico de la neuroespora en el análisis de estos problemas representa uno de los avances más gigantescos que ha tenido la química

biológica durante estos últimos años y que le permitirá penetrar en el problema de la química de los genes y con ello en el secreto de infinitos determinismos que hoy día se nos escapan. Entre ellos está en primera línea el determinismo del cáncer.

## UNIVERSIDAD DE CAMBRIDGE

*Instituto de Farmacología.* Está a cargo este Instituto de un gran maestro de la biología inglesa, el profesor E. B. Verney, gran colaborador de Starling y a quien debemos una de las metódicas más fecundas de la biología experimental moderna, como es el empleo de los sistemas de órganos y grupos de órganos en funcionamiento aislado del cuerpo.

Nos interesaban muy en especial las investigaciones de este maestro, realizadas durante la guerra, sobre la actividad vaso constrictora de la sangre desfibrinizada estudiada por perfusión del riñón aislado del perro. Coincidían estos estudios con los realizados entre nosotros por el Profesor Héctor Croxatto y sus colaboradores, así como con los realizados en nuestro Laboratorio de Química Biológica de la Escuela de Medicina.

No es el caso que volvamos sobre estos puntos. Es importante en cambio que llame la atención sobre otros aspectos de sus estudios más recientes, que representan importantes adquisiciones en cuanto a la fisiopatología de la emoción en relación con el metabolismo del agua.

*Emoción y mecanismo de la diuresis acuosa:* La inyección en la carótida de un perro de una solución al  $1\frac{1}{2}\%$  de cloruro de sodio produce una inhibición de la diuresis que puede compararse a la que produce una cantidad determinada de pituitrina. Lo interesante es que una inyección de glucosa o sacarosa isotónica inyectada con la misma velocidad, produce idénticas reacciones, mientras que no sucede lo mismo con la urea. Pensó Verney que no era, pues, el cloruro de sodio la molécula específica que determina el fenómeno, sino que su presión osmótica. La objeción que pudiera significar la respuesta negativa de la urea se la explicó suponiendo que este cuerpo por su gran difusibilidad no actuaba sobre los que debían ser receptores sen-

sibles de estas modificaciones. Estableció así la hipótesis de la existencia de estos centros receptores y se puso a buscarlos.

Experiencias de denervación, le mostraron que estaban situados en la misma carótida y que éstas, una vez desprovistas de aquellos, dejaban de funcionar como reguladores de la diuresis.

La acción en referencia es tan sensible en cuanto a la respuesta diurética y antidiurética, que no se imagina Verney de qué manera puede asociarse la patogenia de la hipertensión nefrótica con la posibilidad de una reacción hiperpituitaria que lograse una acción hipertensiva. Para lograr un efecto vaso constrictor importante habría en este caso que dar una dosis de hormón pituitario tan grande como para suprimir muchas veces totalmente la diuresis.

Hace muchos años habíamos supuesto esa posibilidad, al llamarnos la atención el estímulo post hipofisiario determinado por el cloruro de sodio y la asociación en el hormón pituitario de sus funciones antidiuréticas y vaso constrictoras. No habíamos tomado en cuenta entonces que estas dos funciones correspondían a dos sensibilidades biológicas diferentes.

Las investigaciones de Verney explican en cambio con claridad la poliuria diabética y casi todas las formas poliúricas. En efecto la diuresis acuosa no sólo es inhibida por factores químicos sino que también por trabajo muscular y lo que es más interesante, por estados emocionales. Ninguna de las intervenciones realizadas sobre los nervios renales, suprarenales y simpático abdominales, logra modificar esta respuesta emocional; pero basta la extirpación de la hipófisis posterior para hacerla cesar por completo.

Verney ha podido mostrar que la cantidad de hormón post-hipofisiario que es secretado por un impulso emocional, corresponde a una gama del polvo standard. Esta interferencia de la emoción con el metabolismo del agua tiene gran valor en fisiopatología.

*Instituto de Patología de la Universidad de Cambridge:* Me interesó especialmente en este instituto, que visité por recomendación del Profesor Florey, la técnica de la preservación de las proteínas desecadas, que lograron perfeccionar de una ma-

nera notable tanto los ingleses como los norteamericanos durante la guerra, con el objeto de producir sueros y sangre completa susceptible de ser conservada y que pudiera ser recuperada sin pérdida ninguna de sus cualidades biológicas.

*Desecación de proteínas:* El doctor R. I. N. Greaves tiene a su cargo esta Sección, en la cual ha logrado realizar progresos extraordinarios tendientes a obtener a muy baja temperatura proteínas perfectamente secas e inalteradas. El principio sobre el cual se funda el procedimiento es conocido desde antiguo. Si una solución proteica es desecada por sublimación, a partir de su estado congelado, el sólido que resulta tiene un volumen muy grande, es liviano y friable. Si estas soluciones se secan a partir de su estado líquido reducen en volumen, pero permanecen en un estado gomoso e insoluble.

La ventaja de la desecación por congelación reside en que a baja temperatura no hay desnaturalización del producto y en que el estado sólido previene una concentración salina que perjudicaría las proteínas.

La temperatura de congelación se obtiene por refrigeración mecánica a menos de 70 grados. Es muy importante disponer también de un alto vacío. El producto por desecar se dispone en una serie de platillos mantenidos en un cilindro y en el cual se hace el vacío.

Cuando se principia la desecación, la temperatura va bajando, hasta que llega el momento en que el líquido se congela. Cuando esto sucede la temperatura se eleva bruscamente, para volver en seguida a bajar y mantenerse constante, mientras se realiza la evaporación desde el estado sólido al de vapor, directamente por sublimación.

Prácticamente la espiral refrigerante queda en la parte interior y baja del cilindro y la disposición de platillos para la desecación en la parte alta, de modo que hay siempre una diferencia de temperatura suficiente entre la parte alta y la baja para el funcionamiento de la sublimación.

Esta técnica es otra de las conquistas de la guerra, pues, a pesar de que como lo hemos dicho el procedimiento se conocía, su perfeccionamiento y su simplificación lo hacen hoy día de un interés extraordinario en la preparación y estudio de los productos biológicos.

*Instituto de Bioquímica de la Universidad de Cambridge:* Dirigido por el Profesor Chibnal, cuyas investigaciones sobre los amino-ácidos y proteínas son del mayor interés, guarda la gran tradición del Profesor Hopkins, de memorable recuerdo, mi gran maestro de los primeros años de mi profesorado, cuando tuve la gracia de vivir con él en Cambridge.

Del equipo de investigadores que trabaja en el Instituto deseo recordar especialmente a Mrs. Stephenson, la única mujer que pertenece a la Royal Society y eminente microbiólogo, a quien debo tantas atenciones. Trabaja también en el Instituto un equipo de grandes maestros de la bioquímica, como los Profesores Dixon, Gale, a quien debemos toda una nutrida serie de descubrimientos en relación con el metabolismo de las bacterias y la respiración celular.

No nos vamos a referir a sus trabajos porque no tuvimos tiempo ni ocasión de detenernos en ellos y por encontrarse la mayor parte publicados en revistas científicas inglesas de su especialidad. Recordamos sólo que los trabajos de Gale han estado, durante este último tiempo, especialmente orientados hacia la investigación de la producción de aminas por los microorganismos.

*Malteno Institute de la Universidad de Cambridge. Trabajos sobre el citocromo.* Este importante Instituto de la Universidad de Cambridge está a cargo del Profesor Keilin, a quien debemos el descubrimiento del citocromo y de su significado en bioquímica.

Han continuado él y sus colaboradores investigando los diferentes tipos de enzimas, que tienen como grupo prostético formas de citocromos.

Nos interesaba especialmente conferenciar con este ilustre sabio inglés porque durante los últimos años y en colaboración con el doctor Mario Plaza de los Reyes habíamos abordado este mismo problema en el estudio del mecanismo de la hipertensión nefrótica y habíamos demostrado el importante papel que juega esta sustancia en mantener activos los enzimas que destruyen la hipertensina. Al mismo tiempo en nuestro laboratorio acabábamos de encontrar nuevas sustancias biológicas capaces de reducir los citocromos, como la quercitina, investigaciones que discutimos con el Profesor Keilin y sus colabo-

radores, doctores Mann y Tate, con quien estuve considerando nuestro problema de las funciones que desempeñan en el metabolismo los polifenoles frente al ácido ascórbico.

*Esterilidad masculina:* El plasma seminal contiene fructosa, substancia que sirve de alimento a los espermios y que estos transforman en ácido láctico por un procedimiento semejante al de la contracción muscular. Las investigaciones realizadas por el doctor Mann han mostrado, además, que para ello es necesario la presencia del ácido adenosin trifosfórico.

Es interesante recordar que en los primeros estados del plasma sanguíneo del embrión sólo se encuentra fructosa, la que más tarde va dando lugar a la glucosa. Estas investigaciones, de las que doy sólo breves nociones en estas líneas, han abierto nuevos horizontes en el problema de la esterilidad masculina, mostrando que ella puede deberse, entre otras cosas, a algo que depende de la bioquímica del plasma seminal, como sucede en el caso, por ejemplo, de que no habiendo bastante fructosa en el plasma los espermios se mueren.

Puede suceder también que lo que falta sea el ácido adenosintrifosfórico en los espermios y que, por lo tanto, estos no puedan metabolizar la glucosa; o también puede ocurrir que el plasma seminal contenga pocas substancias amortiguadoras y el ácido láctico producido en tales condiciones lo acidifique hasta el punto de matar los espermios.

*Mecanismo de la acción antipalúdica:* En el plasma, según recientes investigaciones del mismo Mann, se encuentra un factor lítico que tiene todas las características del lisozimo. Este enzimo es inactivado por proteínas del plasma, de modo que no manifiesta su acción. Es probable, sin embargo, que tenga por función estimular la lisis normal de los glóbulos rojos.

Los cuerpos antipalúdicos actúan sobre este enzimo inactivándolo y determinando de esa manera una mayor resistencia globular, lo que impide a los parásitos del paludismo penetrar en los glóbulos rojos.

Durante la guerra el Instituto estuvo dedicado a estudiar éste y muchos otros problemas más, relacionados con la acción de los medicamentos antipalúdicos.

La dirección de esta Sección está a cargo del doctor Tate, quien mucho se interesó por los antecedentes que pude proporcionarle sobre la importante contribución de nuestro recordado maestro el Profesor Juan Noé, al estudio de la parasitología de Chile, especialmente del paludismo, enfermedad que logró extirpar completamente en la zona norte del país en una campaña sanitaria que puede ser considerada como modelo en su género.

*Nutritional Laboratories. University of Cambridge.* Estos laboratorios que están bajo la dirección del Profesor Leslie J. Harris realizan desde hace varios años una de las labores más importantes en Inglaterra en el dominio de la investigación experimental y aplicada. Trabajan en él, además del doctor Harris, el doctor T. Moore, el doctor Kodicek y la doctora E. M. Cruikshank. Estando un poco alejado del centro de la ciudad de Cambridge, dispone de todos los medios necesarios para realizar investigaciones especialmente animales permitiendo así el análisis de los problemas de nutrición los más variados.

*Apetito y elección de dieta.* Fué el doctor Harris el primero que en el año 1933 estableció por primera vez las pautas de un método muy importante de análisis de los alimentos que deben considerarse más adecuados para un grupo animal. (Proc. of the Royal Society, Section B. Vol. 113, pág. 161.)

Desde esa época este método que permitió en manos de Harris y de sus colaboradores formular leyes de selección y de adaptación ha seguido una carrera brillante, correspondiéndole al doctor Richter de Baltimore en Estados Unidos utilizarlo ampliamente en la investigación de las dietas más adecuadas a la compensación de ciertas insuficiencias glandulares como por ejemplo sucede en el caso de la diabetes experimental del ratón. Con él se pudo, así, demostrar la importancia del régimen grasoso en esta enfermedad.

Harris llamó mucho la atención sobre el hecho de que un animal carente en vitaminas B, al cual le son ofrecidas dos dietas; una con vitaminas y otra sin ellas, elige sin duda la primera, pero no así el ratón normal que come indistintamente una u otra hasta el momento en que se manifiesta alguna insuficiencia vitamínica. Cuando al mismo animal se le presentan en cambio muchas dietas entre las cuales escoger, no es segura

la elección de la dieta más adecuada, necesitando el ratón para poder hacerlo un período de educación en que se le alimenta con la dieta vitamínica y se le acostumbra por lo tanto a relacionar su placer con su bienestar posterior.

Por otra parte si las vitaminas están incorporadas a un sustrato ajeno al natural, el animal elige con dificultad la conveniente si la vitamina no está acompañada del sabor del cual tiene experiencia. El problema se complica pues con fenómenos que tienen que hacer con el condicionamiento de los reflejos.

La posibilidad para el ratón en carencia de discriminar entre dietas que contengan o no la vitamina, no depende pues de un instinto vago del animal sino de la asociación entre los caracteres distintivos de la dieta como son el gusto, el color, la apariencia y la experiencia de los inmediatos efectos beneficiosos en el apetito, por ejemplo.

Pudimos informar al Profesor Harris y a los miembros del Instituto de las investigaciones realizadas en Chile con esta técnica en la cátedra de Nutrición por el doctor Jorge Mardones sobre el apetito de los ratones para el alcohol, acrecentado precisamente cuando se coloca a estos animales en carencia de vitaminas del complejo B. La relación del apetito por el alcohol con las diferentes dietas suministradas al animal, representa un método de exploración de los más interesantes para dilucidar en nuestro país la participación de las deficiencias alimenticias que puede sufrir nuestro pueblo en la embriaguez y en el alcoholismo.

El hecho interesante descubierto por el doctor Mardones en colaboración con el doctor Ernesto Onfray de la existencia de un factor del complejo B hasta ahora desconocido que intervendría en este apetito y la observación de la existencia de series genéticas más sensibles que otras hasta el punto de no disponer algunas de ninguna capacidad de selección, interesaron extraordinariamente a mis distinguidos invitantes.

*Hipervitaminosis A:* Al doctor T. Moore debemos el importante descubrimiento de que el caroteno se desdobra en el hígado por vía diastásica en dos moléculas de vitamina A. Ha seguido preocupado el doctor Moore del mecanismo de acción de esta vitamina debiéndose a él los primeros estudios sobre su interacción con la vitamina E que favorece los depósi-

tos de la primera y cuya prolongada deficiencia termina siempre por producir una carencia secundaria de vitamina A caracterizada por un vaciamiento de esta última en el hígado. La vitamina E parece pues cooperar a la formación de reservas de vitamina A, en el hígado, así como la acompaña en muchas funciones que principian hoy día a definirse y entre las cuales debemos recordar la pigmentación normal de la dentadura.

La vitamina A cuya influencia en el crecimiento y en la osificación es tan importantes, no es inocua en grandes cantidades. Moore fué también el primero en mostrar que es posible producir una hiperavitaminosis en los ratones siendo las lesiones más características en este caso las fracturas óseas y las hemorragias tanto internas como externas.

Las dosis diarias necesarias en los ratones para producir tales efectos deben ser superiores a mil unidades diarias.

Es interesante observar el parecido de estas perturbaciones con las que se observan en el escorbuto. Es también importante recordar que la vitamina D se presenta francamente antagónica a estas acciones de la vitamina A, así como la vitamina A protege al organismo contra las dosis excesivas de vitamina D. La combinación A D tal como existe en muchos aceites de hígado de pescado representa pues una combinación vitamínica que complementa tanto su acción en el organismo como sus mutuas actitudes antagónicas en ciertos aspectos del metabolismo. No hay que creer sin embargo que el problema es tan sencillo pues la hipervitaminosis A puede ser también producida con extractos de hígado de pescado muy ricos en ella y que tienen también vitamina D, pero no en la proporción adecuada para suprimir esos efectos perniciosos. En el caso de los aceites de pescado interviene para perturbar el metabolismo, grupos de ácidos grasos saturados y no saturados de largas cadenas que recién están siendo investigados como agentes de alta toxicidad en numerosas reacciones del organismo.

Recordemos simplemente como ejemplo los ácidos grasos altamente tóxicos y relacionados con la tuberculinización.

*Otro anti-vitamina. La vitamina nicotínica:* El estudio de las anti vitaminas es de gran importancia en farmacología porque es entre ellas donde se encuentran gran parte de las sustancias de acción anti biótica. Kodicek investigando este

problema con relación al ácido nicotínico (vitamina anti pelagrosa) halló que el ácido indol-3-acético (auxina sintética) es pelagragénica por su acción anti nicotínica.

Recordemos que Krehl y sus colaboradores habían encontrado que los ratones alimentados con una dieta pobre en proteínas pero con mucho maíz no seguían creciendo; pero que con ácido nicotínico o triptofano el crecimiento continuaba. Se trataba de saber si el crecimiento detenido con la alimentación de maíz era debido a una carencia relativa en estos dos últimos cuerpos o a la presencia en el maíz de una antivitamina. El hecho por otra parte descubierto por Wooley de que la 3 acetil piridina desempeña parcialmente este papel hizo pensar a Kodicek que bien pudiera ser también anti vitamina el ácido indol-3-acético que se encuentra en el maíz en proporción de 100 mlgrs. por kilo.

Las experiencias de Kodicek han logrado hasta ahora mostrar como la agregación a una dieta, de la cantidad de ácido indol-3-acético similar al contenido en el maíz produce en el animal los mismos efectos que la agregación de un 40% de maíz entero a la dieta.

Volvemos sin querer de esa manera a las primeras hipótesis que se establecieron sobre carencias y según las cuales ellas representaban cuerpos tóxicos determinados por cuerpos contenidos en los alimentos.

*Bioquímica de los ácidos grasos no saturados.* Al mismo Kodicek debemos investigaciones de gran interés acerca del efecto de los ácidos grasos no saturados sobre diferentes micro organismos.

La función de estos ácidos grasos no saturados en el metabolismo ha sido revelado últimamente considerándolos como verdaderos elementos accesorios o vitamínicos para el caso de muchas especies, incluida el hombre.

En efecto, es conocida la importancia cada vez mayor que tienen en este sentido en la alimentación del hombre el ácido linoleico, linolénico y araquidónico, que intervienen no solo en el crecimiento sino en el mantenimiento de la integridad de la piel y en el consumo normal de agua elevadísimo en el caso de su carencia.

La importancia de estos ácidos grasos se manifiesta también en relación con la utilización de las demás vitaminas liposolubles como la A, E y D.

Por otra parte, los aceites no saturados oleico y linoleico según las investigaciones de Kodicek inhiben completamente el crecimiento y la producción de ácido por numerosos microorganismos como por ejemplo el «*Lactobacillus helveticus*» presentándose la lecitina, el colesterol, el calciferol y los tocoferoles como antagonicos de esta acción. El mecanismo de esta interesantísima interacción es enteramente físico químico y tiene que hacer con la acción tensioactiva de estas sustancias. Es probable que ciertos ácidos grasos formen capas monomoleculares alrededor del microbio que le impiden su acceso a los alimentos necesarios a su desarrollo.

Este problema ha adquirido últimamente una extraordinaria importancia con los estudios de René Dubos y su descubrimiento de un método de cultivo del bacilo de Koch capaz de revelar aspectos desconocidos de la biología de este microbio. Dubos descubrió en efecto que es posible cultivar el bacilo de Koch en profundidad y crecimiento rápido en un medio que contenga sustancias detergentes no tóxicas para el bacilo de Koch. En estas condiciones le fué fácil mostrar como el bacilo de Koch es extraordinariamente susceptible a la acción tóxica de las largas cadenas de ácidos grasos que lo inhiben hasta el punto de que el ácido oleico retarda el crecimiento de este micro-bacterio en medios sintéticos a la dosis de 0,000001%. La esterificación de estos ácidos destruye su toxicidad así como su interacción con sustancias como las lecitinas y las cefalinas estimulantes poderosos en cambio del crecimiento del bacilo tuberculoso. En el caso de este micro-bacterio hay que recordar también que Dubos mostró que las proteínas son desintoxicantes de los ácidos grasos en proporción de 50 partes de albúmina para una parte de ácido oleico.

El problema de la bioquímica de los ácidos grasos de largas cadenas queda abierto y ha principiado a dar frutos interesantes en clínica terapéutica especialmente de la piel. Recordemos que ciertas afecciones cutáneas determinadas por ácidos grasos tóxicos de larga cadena curan con los alfatocoferoles.

Nos encontramos aquí en presencia de un antagonismo de ciertos tipos de ácidos grasos de larga cadena con la vitamina

E punto de partida para la explicación de aspectos nuevos de la fisiología de la esterilidad.

*Desecación de vegetales.* La doctora E. M. Cruikshank tuvo a su cargo durante la guerra las investigaciones que sigue desarrollando sobre desecación de vegetales especialmente de papas. Pude imponerme de importantes trabajos al respecto cuya aplicación en nuestro país serían de gran importancia, especialmente para solucionar el problema económico de la provincia de Chiloé. De todos los métodos empleados, el mejor es aquel según el cual se cuecen las papas ligeramente en un mínimun de líquido de modo a no perder su potencialidad en vitamina C triturándoselas después y desecándolas por evaporación a baja temperatura. Se obtiene así una fina harina capaz de reconstituir el puré primitivo con su mismo sabor. Esta harina se conserva perfectamente bien y tiene la ventaja de su fácil transporte.

Las instalaciones necesarias para la industrialización de la papa en estas condiciones son poco costosas y se prestarían muy bien para ser desarrolladas en el Sur de nuestro país de modo a darle a una provincia entera una fuente reguladora de su principal producción ya que el mercado de esta harina es enorme no sólo en Chile sino en todas partes del mundo.

Recordemos con relación al punto de vista económico de este problema que el almidón de papa tiene un mercado industrial además del mercado alimenticio.

*Estudios sobre salitre.* En la misma sección de la señorita Cruikshank pude imponerme de interesantes estudios relacionados sobre crecimiento de gérmenes in vitro y en medios minerales simples. A pesar de ser un procedimiento muy simple ya clásico y casi centenario he querido referirme a él y a los resultados obtenidos por nuestra distinguida amiga, por estar en relación con estudios que tienen para nosotros un interés vital como son los que se refieren a nuestro salitre.

Comparando el crecimiento de los gérmenes en diferentes medios se observa gran ventaja en el desarrollo de aquellos que tienen nitrato de sodio o de potasio, sobre aquellos que tienen otras sales que también se usan como abonos como por ejemplo el sulfato de amonio.

Pero lo más interesante no es sólo esto, sino el hecho de que el contenido en vitamina A y vitamina C de las plantas allí cultivadas, es mucho mayor en los medios con nitrato que en los medios con sulfatos. La síntesis que predomina es la de la vitamina C la que es seguida por la de la vitamina A. Necesitan estas síntesis un determinado acidez de la savia que parece controlar mejor los iones potasio, sodio y nítrico que los iones amonio y sulfúrico.

Actualmente en el laboratorio de la Escuela de Medicina prosiguiendo antiguas experiencias semejantes, estamos investigando la influencia de nuestro salitre natural con el nitrato de sodio sintético con el objeto de valorizar la influencia que sobre estas síntesis pueden tener los elementos menores que componen nuestro salitre y de los cuales gran parte son catalizadores de estos procesos como sucede por ejemplo con el manganeso, el magnesio y el boro.

## INVESTIGACIONES INGLESAS SOBRE LOS PROGRESOS FARMACOLOGICOS Y QUIMICOS ALEMANES DURANTE LA GUERRA

El servicio de inteligencia inglés en unión con el norteamericano, han realizado últimamente una ardua labor de investigación atentos a los progresos químicos y farmacológicos realizados en Alemania durante la guerra y sobre los cuales tuve la suerte de ser informado gentilmente en mi estada en Londres.

Me voy a referir muy brevemente a los principales aspectos de este problema en lo que se refiere a la farmacología.

*Tiroxina y Pitosina.* La carencia de materia prima animal obligó a los alemanes durante la guerra a reemplazarlos por productos sintéticos. Entre ellos lograron perfeccionar y aumentar el rendimiento de la producción de tiroxina por yodación de proteínas, incubando por ejemplo caseína con yodo, en fuerte aereación. El manganeso en estos casos es empleado como catalizador para aumentar el rendimiento. No insistimos en este punto que nos ha interesado mucho en nuestro laboratorio y al cual nos hemos referido al hablar de las investigaciones del Profesor Harrington.

También se reemplazó en Alemania durante la guerra el extracto pituitario posterior de empleo oocitótico por el dime-toxi fenilamino etanol, cuerpo llamado Varon y que tiene una actividad semejante a la pituitrina siendo empleado a la dosis de miligramos.

La ventaja que tiene esta substancia sobre los extractos naturales reside en su menor costo y en su indefinida conservación. Se trata de un cuerpo de grandes analogías con la adrenalina pero con oxidrilos nucleares metilados y en posición alterna.

*El Peristón.* La carencia de plasma para los casos de hemorragia y shocks traumáticos estimuló fuertemente el estudio de cuerpos químicos que pudieran reemplazarlo. Entre estos el más importante es sin duda el peristón que no es otra cosa que una polivinil pirrolidona polimerizada. Se trata de una substancia que en solución al 2½% puede ser inyectada endovenosamente con perfecta tolerancia para el hombre y la mayor parte de los animales con excepción del perro. En los animales con shock hemorrágico la inyección de este plasma artificial reduce la permeabilidad capilar, aumentó la presión coloidal, lo mismo que la viscosidad y la hidremia, permaneciendo en circulación hasta después de tres días de la inyección.

La experiencia de la guerra ha demostrado que en 200,000 casos en los cuales se experimentó este sustituto en el ejército sólo en un caso se observó fiebre de droga.

El interés que tiene esta substancia que por muy semejante al plasma natural que sea no podrá en tiempos normales hacerle competencia, es que es un agente antishock que ha permitido el hallazgo de estructuras químicas más simples que conservan esta cualidad, como lo está haciendo el doctor Bovet con éxito, abriéndole así la puerta a una serie de nuevas substancias farmacológicas de importante acción en terapéutica.

*El Dibromosalicil.* Siempre buscando sustituto a los productos naturales de difícil obtención, los investigadores alemanes se empeñaron en hallárselo a la penicilina. Se deben a Kuhn importantes experiencias en este sentido que lograron por fin un producto, el 2,2 dioxidibromobenzil (Cuerpo 3065).

Se ha discutido mucho la eficacia de esta substancia que sólo vino a ser descubierta y experimentada en el último período de la guerra cuando se presentaban muchas dificultades para una investigación objetiva y cuidadosa. Las investigaciones inglesas y norteamericanas no han dado todavía su fallo definitivo sobre la importancia de este cuerpo que fué celebrado cuando se descubrió, como un reemplazante de la penicilina mucho más económico y aun más activo en no pocas afecciones. Su acción anti biótica in vitro frente a los cocos alcanzaría a una actividad de  $1 \times 1.000.000$ . Se trata de un cuerpo poco tóxico cuyos estudios estuvieron también a cargo de Domagk el descubridor de las sulfanilamidas.

*Bladan.* Es el hexaetileter del ácido tetrafosfórico que fué descubierto como insecticida especialmente activo sobre los afidios.

El interés del bladan consiste en que se le encontró muy luego una acción nicotínica excepcionalmente intensa y más tarde una acción anticolinoesterásica aún más enérgica que los propios fluorofosfatos, lo que le dá un importante porvenir en terapéutica.

*Otros insecticidas y repelentes.* Citamos únicamente el Lau-ceto nuevo que es un derivado clorado de la clorofenil sulfona y que es cinco veces más activo que el DDT contra piojos y chinches pero de menor valor contra las moscas y las arañas.

En cuanto a repelentes los eulanes que fueron estudiados en 1927 contra la polilla fueron ampliamente desarrollados descubriéndose nuevas formas entre las cuales el llamado el Eulan Al soluble en gasolina fué muy utilizada durante la guerra y el Eulan NK soluble en agua considerado el mejor de todos por resistir en la ropa hasta diez lavados consecutivos sin pérdida de su actividad.

*El ciclo-deka pentaeno.* Este subproducto de la manufactura del butadieno fué investigado por Kuhn durante la guerra y considerado como una substancia de gran actividad contra los colibacilos que como se sabe no son realmente atacados por ningún anti biótico. Faltan sin embargo, experiencias que comprueben su eficacia en clínica.

*Amidón.* Es conocida la importancia que se atribuyó con razón al dolental antes de la guerra, llamado en Norte América Demerol y en Inglaterra Petidina. El Dolental se manifestó sin embargo muy luego como una substancia que producía tanto acostumbamiento como la morfina.

Reemplazando el grupo carbetoxi por un CO alkilo y sustituyendo un OH en el núcleo fenilo, se observó un aumento de la actividad del Dolental (cuerpo Hoescht 10446). Por medio de nuevos reemplazos se llegó a este nuevo cuerpo, el amidón (Hoescht 10820) cuya actividad analgésica es diez veces mayor al Dolental y que está siendo objeto actualmente de importantes estudios.

*Aspasan.* Es un cloro difenil piperidin propano. Se trata de un anti espasmódico bronquial de acción prolongada y sinérgico con la efedrina y descubierto por Schauman en 1942. Es considerada como una de las substancias más interesantes descubiertas hasta ahora para el tratamiento del asma bronquial.

*Las Wofatitas:* Son resinas sintéticas con capacidad de adsorción selectiva para iones de diferente naturaleza que pueden ser eluidos de su superficie con facilidad con solventes adecuados.

Estas substancias fueron también muy desarrolladas durante la guerra en Inglaterra, y en Estados Unidos con el nombre de resinas de intercambio iónico.

Fueron utilizadas para modificar las aguas duras; producir agua potable a partir del agua de mar; producir agua destilada y realizar toda clase de investigaciones de adsorción.

Este grupo de cuerpos nos interesaba extraordinariamente porque habíamos sido los primeros, en nuestro Laboratorio de Química Fisiológica, en investigar este problema y publicar en Estados Unidos las posibilidades de simplificar muchos procedimientos químicos industriales utilizando estas resinas. Es así como propusimos un método que permite la purificación de la penicilina haciendo atravesar el caldo de cultivo en el cual se encuentra impura, por la resina catiónica y aniónica sucesivamente. Asimismo, logramos purificar la hipertensina.

Los alemanes desarrollaron un número abundante de estas resinas. Son principalmente útiles en el ablandamiento del agua, en la recuperación del cobre, en la manufactura de rayon por el método del cuproamonio; en la purificación del azúcar, en la preparación del cobalto y del níquel puro, en la recuperación de la plata, en el aprovechamiento de los residuos de films fotográficos; en la purificación de la gelatina; en recuperación del fenol de los residuos en los procesos de carbonización del carbono; en la recuperación del ácido acético de los licores madres, en la manufactura de acetato de celulosa, etc.

Actualmente este grupo de cuerpos es empleado con éxito como agente de elección en el tratamiento de las hipercloridrias y úlceras gástricas pues adsorbe el ácido en exceso, así como los fermentos sin adsorber el cloro, y no dañando la mucosa, ni determinando constipación.

## PROGRESOS EN LOS ALIMENTOS ARTIFICIALES EN ALEMANIA

La escasez de proteínas y de grasas en Alemania y los países invadidos durante la última guerra puso a trabajar a los investigadores en la producción de estas materias a partir de fuentes ajenas a las corrientes. Es así como adquirieron gran importancia los nuevos métodos de producción de levadura alimenticia de fácil cultivo, alimentadas con fuentes ternarias de nitrógeno sintético y con fuentes de hidrato de carbono obtenidos por medio de un proceso de sacarificación de la madera.

Nos encontramos así con un verdadero alimento que podríamos llamar sintético, ejemplo magnífico de la extraordinaria capacidad de adaptación del hombre a las dificultades que le presentan las contingencias de su vida económica y social. Otro tanto podríamos decir de los procesos destinados a producir grasas asimilables y aún mantequilla sintética partiendo de productos ajenos hasta ahora a la alimentación y más abundantes y económicos que las substancias naturales.

*Producción de levadura alimenticia.* Los organismos más interesantes para producir una levadura alimenticia son la *Tórulea utilis* y la *Cándida arbórea*; la primera empleada por los

ingleses y la segunda preferida por los alemanes. Un tercer tipo, la *Monilia cándida*, fué usada exclusivamente como levadura de panadería por la razón técnica de su más difícil cultivo y separación en grandes masas.

Los investigadores alemanes prefirieron trabajar con la *cándida arbórea* por dar ésta un producto mucho más blanco que aquel obtenido con la *Tórula útilis*, que es de color amarillento. La superioridad de la *cándida* sobre la *tórula* se manifiesta, además, por su mayor tolerancia a cambios de PH y de concentración salina, por su mayor resistencia a las infecciones y su mayor facilidad, por lo tanto, para crecer en forma pura en escala industrial. Se trata además, de un organismo que trabaja satisfactoriamente a temperaturas de 42°, lo que no sucede con la *tórula* que no se desarrolla bien sino hasta los 33°.

La forma mecánico industrial de llevar a cabo la producción de estas levaduras se resumieron en el llamado proceso Waldhof que los industriales alemanes lograron poner en marcha en el verano de 1945 y que representa el más importante desarrollo logrado hasta ahora en la producción de levadura en masa. Este proceso permite el crecimiento de la levadura y su producción en forma continua y ofrece una solución mecánica al problema de los substratos espumosos. Fué puesto en práctica por primera vez en Mannheim Waldhof, en la época indicada.

Los informes al Servicio de Inteligencia Inglés de los datos anteriores fueron principalmente proporcionados por el profesor Rieche, de la I. G. Farben Industries, así como por el doctor Siegfried Windisch de la alta escuela técnica de Munich.

La escasez de materias alimenticias para la levadura llevó a los alemanes a buscar en la madera una materia prima posible que sirviera como tal. La sacarificación de la madera se realizó por el proceso Bergius en Regensbur, en una planta construída en 1939, que estuvo trabajando desde 1940 hasta el final de la guerra y costó veinte millones de marcos oro.

La madera recibida en esta planta después de ser triturada era sometida a un tratamiento con ácido clorhídrico frío al 30% y por una serie de aparatos de difusión con proporciones crecientes de ácido hasta llegar a los 55% de concentración durante

un tiempo medio de 55 horas. Después de este primer proceso los carbo-hidratos eran invertidos a 130° y neutralizados con cal y amoníaco, obteniéndose un rendimiento en substancias cupro reductoras de un 60%, del peso seco de madera original.

El análisis de la levadura alimenticia obtenida por este proceso dió como resultado en promedio un contenido de 8% de nitrógeno, lo que representa un 50% de proteínas ricas en amino ácidos indispensables menos en metionina; 2% de lecitina; 3½% de ácido fosfórico.

*Grasas.* Así como la levadura contiene un alto porcentaje de proteínas, existen organismos que tienen, a su vez, un muy alto porcentaje en grasas. Entre ellos los alemanes escogieron para la producción de este alimento una cepa de *oidium lactis* (*oóspora lactis*). Este micro organismo tiene la ventaja de ser resistente a las infecciones y de poder metabolizar pentosas, a pesar de no crecer con azúcar de madera como es el caso para las levaduras. Se trata, además, de un organismo algo exigente en sales y en el cual el nitrógeno necesita estar presente como amonio y nó como proteína, por carencia de sistemas proteolíticos.

La proporción de grasas que en buenas condiciones de crecimiento se obtiene en promedio con este hongo es de un 20% a 30%, grasa constituida en un 45% por ácidos saturados y un 41% por ácido oleico.

Otro camino por medio del cual se obtuvo grasa durante la guerra fué el procedimiento sintético de Fischer Tropsch oxidación catalítica de cadenas hidró carbonadas fusionadas entre 320° y 450°. Unas de las formas usadas para separar los hidrocarburos no oxidados de los demás productos es la de convertir los ácidos en jabones. Por métodos semejantes se logró obtener mantequilla sintética, en cantidades de cinco toneladas diarias en la Deutsche Fettsaure Werke en Witten (Ruhr). El proceso envuelve la manufactura de cadenas de ácidos alifáticos de C. 11 y C. 12, las que son esterificadas con glicerina. La mezcla de ésteres resultantes es refinada y purificada. La producción de ácidos grasos se realiza por el proceso Fischer Tropsch ya citado a una temperatura de 130° F. y usando como catalizador el permanganato de potasio. A esa temperatura la simple corriente de aire produce una conver-

sión del 35% de las parafinas en ácidos antes que las reacciones secundarias principien a ocurrir. La mezcla oxidada es tratada con carbonato de sodio a 210 grados F. a fin de convertir los ácidos grasos en jabones de sodio.

En seguida las parafinas se separan y eliminan elevando la temperatura a 300° F. y 30 atmósfera de presión. Calentados después los jabones a 720° son echados en agua y los ácidos libres liberados con ácido sulfúrico. Se separan en seguida por destilación fraccionada en vacíos diferentes las cadenas C. 11 y C. 12 que son las que dan con glicerina los ésteres útiles, para producir la mantequilla. La esterificación con glicerina es catalizada con estaño o zinc finamente dividido.

Se emulsiona todo con 20% de agua salada a la cual se agrega vitamina A. El gusto de esta mantequilla es agradable y tuvo durante la guerra gran prestigio en el ejército y en los hospitales. Le hizo gran competencia a la margarina tanto en calidad como en precio, resultando éste un 60% más bajo que el precio de la mantequilla natural.

## BELGICA

### INSTITUTO DE TERAPEUTICA DE LA UNIVERSIDAD LIBRE DE BRUSELAS

El tiempo del cual pude disponer en Bélgica, me permitió pasar revista sólo en forma muy rápida, a los Laboratorios de la Universidad de Lovaina y de Bruselas, habiéndome detenido el mayor tiempo en el Instituto que dirige el Profesor La Barre uno de los hombres de ciencia belga que prosiguió durante la ocupación alemana sus trabajos científicos con mayor rendimiento a pesar de las grandes dificultades que tuvo que sobrellevar.

Me voy a referir sólo brevemente a los principales aspectos de las investigaciones que entonces realizó y que se prosiguen en su laboratorio.

*Tratamiento de los espasmos vasculares. Enfermedad de estados gangrenosos por afecciones vasculares.* La importante adquisición realizada recientemente en los Estados Unidos relati-



## P R O L O G O

*Aunque en el lenguaje escrito de los habitantes del largo territorio chileno no hay apreciable disconformidad, no sucede igual cosa con el lenguaje oral, pues cada provincia o por lo menos cada zona tiene sus modismos, y sin lugar a dudas, es la provincia de Chiloé la que se distingue por su profusión de locuciones y vocablos genuinos.*

*A la formación de tan importante vocabulario han contribuído las siguientes causas:*

*Chiloé es una región insular que a la llegada de los españoles estaba habitada por los indios huilliches que hablaban el Beliche, idioma rico en vocablos correspondientes a nombres de las numerosas islas, lugarejos, plantas, animales, objetos de uso corriente, fenómenos, etc.*

*Eran los huilliches individuos que tenían cierta cultura, pues andaban vestidos, vivían en chozas construídas de madera y paja ratonera; construían canoas para cruzar los canales; fabricaban ollas, botijas y platos de greda; cultivaban la papa y eran diestros en la pesca y la mariscada como en la conservación de los productos de estas actividades. Además debemos agregar que eran pacíficos y hospitalarios.*

*Tal fué la gente que encontró don Martín Ruiz de Gamboa al fundar la ciudad de Castro en 1567. No se derramó ni una sola gota de sangre al establecerse los extranjeros en el archipiélago, ya que siendo tan pacíficos y hospitalarios los aborígenes,*

no sólo no manifestaron ninguna protesta, sino que congeniaron inmediatamente con los blancos.

Parece que la información de tan favorable acogimiento como la de que las islas del lejano archipiélago eran fértiles y sus mares y playas abundantísimas en peces y mariscos, indujo a numerosos españoles, agricultores honrados y laboriosos, a venir a establecerse definitivamente en Chiloé, a colonizar el archipiélago, podemos decir. Y esta inmigración de pujantes y bien inspirados agricultores peninsulares fué reforzada con la llegada de varios hidalgos que también se radicaron en Chiloé, desempeñando algunos cargos de confianza del Monarca, dedicándose otros al comercio o a la agricultura.

Como se ve, no eran tercios conquistadores ni simples aventureros los españoles que ventan a radicarse en la apartada región austral de Chile, sino gente de orden, de trabajo y generosa como la aborígen. Debido a tan bellas cualidades y a su conducta en el trato con los nativos, no les fué difícil conquistar rápidamente la simpatía de éstos, de tal modo que pronto pudieron fraternizar. Fué así como los indígenas, en pocos años aceptaron la cultura y religión española, mientras los españoles aprovechaban las experiencias que sobre navegación, pesca, cultivo de los campos y arte culinaria poseían los naturales. Y si los huilliches gozaron con los beneficios de las herramientas de fierro, con la explotación de los animales domésticos, plantas y semillas suministradas por los europeos, no es menos cierto que éstos se sirvieron, con el mayor contento, de las embarcaciones, los platos y ollas fabricados por sus buenos y leales amigos.

En el curso de este entendimiento empezó el enlace del Castellano con el Beliche. Podemos decir que el idioma indígena vació en el peninsular un gran número de vocablos, especialmente sustantivos. Merced a esto el lenguaje de los extranjeros, y principalmente el de sus descendientes, se vió enriquecido por este valioso aporte. Pero a medida que se acrecentaba el Castellano, decaía el Beliche como lenguaje de las nuevas generaciones de indios. Así se explica el hecho de que en nuestros días, aunque viven en Chiloé varios indígenas centenarios, ninguno de ellos habla el idioma de sus antepasados. Es el Castellano con algunos arcaísmos y conservando la pureza de la construcción y la correcta conjugación de los verbos, y aumentado con una gran cantidad de términos aborígenes, el idioma que se habla en la provincia,

especialmente en los campos. Y es oportuno dejar constancia de que, si el chilote desbarra poco en la conjugación de los verbos y en la Sintaxis, ello se debe a la cultura de los inmigrantes españoles, quienes legaron a sus descendientes, juntamente con sus virtudes de honradez, laboriosidad, generosidad y caridad cristiana, su anhelo de instrucción. Por eso en esa apartada provincia, abandonada de los Poderes Públicos, hay muy pocos analfabetos y puede ella ostentar el mayor porcentaje de establecimientos de instrucción, en los que han hecho sus estudios primarios y secundarios ciudadanos que han dado brillo a las Letras, la Medicina, la Marina, la Jurisprudencia, el Sacerdocio y el el Profesorado de nuestra Patria.

Pero como lo que llevamos expresado es ignorado por algunos viajeros que, pasando a paso acelerado por Chiloé, se asombran al oír hablar a los campesinos de las pequeñas islas, y al regresar al centro o norte del país, comentan en forma desfigurada lo que malamente han oído, hemos estimado conveniente dar a la publicidad esta recopilación de vocablos peculiares de esa provincia, recomendando su lectura a los extraños que quieran visitar a la encantadora región de islas siempre verdes y de canales tranquilos y azulados.

No incluímos en este glosario el valioso número de nombres geográficos de Chiloé, porque el viajero puede encontrar gran parte de ellos en GUÍA DEL VERANEANTE, obra que anualmente publica la Empresa de los Ferrocarriles del Estado.

EL AUTOR

## ABREVIATURAS

adj.	adjetivo
adv.	adverbio
exp. v.	expresión verbal
f. v.	frase verbal
interj.	interjección
loc.	locución
mod.	modismo
n. gent.	nombre gentilicio
s.	sustantivo
s. y loc.	sustantivo y locución
v.	verbo