

cuentas y llenas de cariño y gratitud a España, por las representaciones de las Universidades de Madrid y Santiago.

Más tarde, por la noche de este mismo día, en la recepción dada por el Excmo. Sr. Rector en la Universidad, quise darle las gracias, de una manera privada, por las frases vertidas en solemne sesión, y conocí entonces al hombre afable y sencillo, al profesor penetrable y acogedor, cosa nada sorprendente ya, pues en toda nuestra estancia en el acogedor y hospitalario país recibimos muestras inequívocas de fraternal cariño.

Los pocos días pasados en Portugal fueron los suficientes para que pudiéramos admirar sus bellos paisajes: el majestuoso estuario del Tajo, la fragosidad de la costa en Cascaes, la sobriedad del Castillo de los Templarios de Tomar, con sus bonitas arquitecturas manuelinas en el interior de su recinto; el venerado Campo de la Virgen de Fátima, los extensos "pinos" que acosan centenarias cupulíferas tan cargadas de años como de plantas epífitas, sus soberbios jardines botánicos, la estufa fría lisboeta, con helechos arbóreos, que se aprecian jardines de ensueño; en fin, la pintoresca Alcobasa y tantas bellezas inolvidables...; pero aunque esto represente mucho en nuestros gratos recuerdos, no son nada en comparación con el que guardamos de los hijos de esa noble tierra; y hoy, al estar de regreso en nuestra querida Patria, nos damos cuenta de haber perdido algo: un trozo de nuestros corazones; ellos quedaron para siempre retenidos en esa nación, así como dos miembros más de la prestigiosa Sociedad Broteriana.

Ensayos biológicos sobre oligoelementos

Sinergismo entre biocatalizadores metálicos y vitaminas

Conferencia

Por LUIS PALACIOS PELLETIER

I

Señores Académicos, Señoras, Señores.

Esta conferencia la doy movido por un interés científico en primer lugar. Pero además hay en mí una inquietud dentro de las aficiones periodísticas que he cultivado siempre, y es el afán de comentar la actualidad, y en esta ocasión dos noticias publicadas por la prensa, y que os voy a leer ahora, me convencieron de que había un movimiento de investigación interesante en torno a los pequeños oligoelementos de que nos habla Bertrand en sus trabajos estos últimos años; creemos que está surgiendo una nueva modalidad en el arte de curar si se siguen investigando los procesos bioquímicos en que intervienen estos biocatalizadores, y que puedan traer al campo de la terapéutica una verdadera revolución.

Las noticias son las siguientes:

El cloruro de magnesio combate el cáncer

PARIS, 2.—El profesor Delbet, cuya labor e investigaciones contra el cáncer son universalmente conocidas, ha hecho las siguientes declaraciones a un representante del *Echo de la France*:

"En el tratamiento de las llagas de guerra hemos tenido ocasión de ensayar el cloruro de magnesio, que produjo, además de resultados es-

perados, efectos insospechados. Así como un cabello blanco contiene menos magnesio que un cabello joven, y para pigmentarlo basta frotar su bulbo con cloruro de magnesio, yo mismo, que tenía excrescencias consideradas como precancerosas, que volvieron a crecer después de ser extirpadas, las vi desaparecer después de injerir sales halógenas de magnesio. Las experiencias hechas sobre ratones han dado resultados análogos. El cáncer se desarrolla cuando hay carencia de cloruro de magnesio, del que nuestra alimentación carece progresivamente. ¿Cuál es la causa? Antes de la guerra se extraía el magnesio de la sal, para hacer sales refinadas, lo cual es un "crimen". En segundo lugar, también es causa de esta carencia el hecho de que el cloruro de magnesio no es utilizado como abono, ya que la síntesis clorofílica puede realizarse sin magnesio. La costumbre de las amas de casa de hacer blanquear las verduras es también una gran falta. Es, pues, posible disminuir el cáncer en la proporción de cuatro a uno no permitiendo que los suelos empobrecidos sean abonados sin magnesio, no arrojando la primera agua de la cocción de las verduras y haciendo conservas sin blanquear las verduras."—EFE.

Nuevo tratamiento del cáncer

PARIS, 24.—Un nuevo tratamiento del cáncer ha sido descubierto por un joven profesor de la Academia de Medicina, miembro del Instituto Antropobiológico de París. Es aplicado en forma de inyecciones de metales, como el cobalto, el cinc y el níquel. Las experiencias realizadas han sido concluyentes, incluso en los casos que parecían desesperados. Algunos enfermos que esperaban la muerte de un momento a otro experimentaron con estas inyecciones una mejoría sensible, que fue seguida después de su curación completa.—EFE.

Estamos en un momento crítico de la historia de la humanidad. El curioso espectador del panorama mundial, a poca perceptibilidad que posea verá sobre el mapa de combate dos grandes frentes en la gran batalla que se está librando.

En uno de los grandes frentes, el ser humano se destruye en apocalípticos combates, con toda clase de armas. Las enormes construcciones que la civilización levantó en un esfuerzo gigantesco, se derrumban para siempre, enterrando seres humanos, tesoros de arte, industrias y riquezas sin cuento. El otro gran frente de combate lo forman legiones de sabios que en la soledad de sus laboratorios, ante sus aparatos de investigación, libran la gran batalla contra la muerte. Levantan ante ella la muralla protectora de la ciencia. La prensa recoge con ansiedad esas noticias científicas para difundir por el mundo el esfuerzo humanitario de los investigadores, sirviendo de contrapeso en el balance de la historia a esos horrores guerreros de la gran contienda mundial.

Y un día es la penicilina, de la que habéis escuchado en la pasada semana una interesante conferencia. Y otro, es el problema de la curación del cáncer, y últimamente, otro adelanto más en la curación de la diabetes, que sustituirá a la insulina. Y rara es la se-

mana que en el periódico dejáis de leer noticias alentadoras para los enfermos.

Yo, que he vivido varios años el movimiento científico dentro de uno de los primeros periódicos que se han publicado en España, sé bien a qué atenerme acerca de estas noticiones sensacionales, llenos de optimismo para las gentes. Vivíamos en aquella época a que me refiero en una angustia política constante, empujados por las corrientes antagónicas de los bandos que más tarde se habían de enfrentar en el campo de batalla. Y recuerdo que la constante preocupación de nuestro director era el buscar asuntos que desviasen un poco la atención de las gentes, atacadas por una psicosis aterradora. En aquellas grandes páginas de cultura que publicábamos los domingos, íbamos desintoxicando a las gentes de la fiebre partidista que envenenaba a nuestra Patria.

Y aparte de los trabajos del profesor Delbet, debemos citar lo que expuso el profesor francés Javillière sobre la influencia del magnesio en los procesos vitales, en la Sociedad de Química Biológica de París, en varias conferencias magistrales. Hablaba el profesor Javillière de "El magnesio y la vida", "El magnesio, abono, y el magnesio, alimento". A grandes rasgos enfocaba el problema sobre el universal reparto del magnesio en los seres vivientes, su necesidad para el crecimiento de los organismos y su equilibrio fisiológico, su intervención en una serie de procesos bioquímicos, su utilización eventual a título de abono para aumentar las cosechas, mejorar su calidad y enriquecer en magnesio los alimentos del hombre y del animal.

No queremos dar a esta conferencia demasiada extensión, y menos tratando de llamar la atención exclusivamente hacia el magnesio, cuando tenemos que hablar de todos los oligoelementos.

Llamaba la atención a los ingenieros agrónomos sobre el análisis de las tierras y la conveniencia de investigar sobre las carencias en magnesio de los cereales, principalmente para abonar los terrenos con sales de magnesio insolubles, que obrarían como biocatalizadores, mejorando las cosechas y la calidad de los granos, pues después de las poderosas razones de orden bioquímico del profesor Javillière, quedaba demostrada la influencia del magnesio en la mejor vitalidad de las plantas. Sobre todo al describir su influencia en la función clorofílica.

II

El año 1930, y en esta misma Corporación, presentábamos nuestra comunicación, primera de las estudiadas en España sobre las sales halógenas de magnesio. De entonces acá hemos seguido con un interés extraordinario todo cuanto se relacionaba con la importancia de

los metales y metaloides en los fenómenos biológicos. Y repasando en estos momentos aquellos estudios, vemos cómo siguen un camino cada día más interesante, pues entonces se decía con duda: ¿Pueden esos elementos, que entran en cantidades pequeñísimas en la materia viviente, influir en la vida vegetal o animal? Seguían muchos autores afirmando que se trataba de una impureza.

Pero ya Bertrand hablaba de la lacasa oxidasa, encontrada en numerosos vegetales (remolachas, zanahorias, trébol, patatas, etcétera), y que contiene manganeso en pequeñas cantidades. Y que privada del manganeso es inactiva.

Y Delezenne, estudiando el veneno de las serpientes, demuestra que es tanto más venenoso cuanto más cinc contiene, no pudiendo obrar en manera alguna como veneno químico, sino como catalizador, que activa la ponzoña. Existe un paralelismo en la función enzimática del manganeso con la del cinc en este caso.

Se habla también, por Dubard y Voisin, de la relación entre las enzimas digestivas y su contenido en magnesio. Otro catalizador.

En el último Congreso Internacional de Química, celebrado en Bruselas, se presentó un *rapport* notabilísimo, del profesor Bertrand, uno de los más tenaces defensores de esta curiosa teoría de la influencia de indicios de metales y metaloides en la materia viviente. He recogido lo más interesante de su trabajo para dároslo a conocer, pues estoy casi seguro de que en España son desconocidas, o conocidas por contadísimas personas, estas últimas investigaciones de Bertrand. También citaré *rapports* interesantísimos de los profesores Sir William Pope, Mr. Karrer, Szent-Gyorgy, Pinkus, Polonowski y Youmans.

Me encuentro en estos momentos en un período de una curiosa experiencia sobre estos trabajos, y de la que os daré cuenta en su día.

Se trata de ensayos realizados con vitaminas asociadas a metales y sin ellos. Estos ensayos son paralelos a los que se realizan en la actualidad en los Estados Unidos y otros países, habiendo adquirido la seguridad de que por este camino vamos a encontrar cosas curiosísimas de un enorme interés terapéutico.

De que ya existen productos, en dosis pequeñísimas, de metales asociados a vitaminas, tenemos una buena prueba en España, donde ya todos conocéis las asociaciones hierro-cobre a la vitamina C, donde se buscan fenómenos reversibles de óxidoreducción, y en ellas entra el hierro en cantidades muy pequeñas, pero mucho más infinitesimales en el cobre, por diezmilésimas de miligramo, no pudiendo obrar de otra manera que como biocatalizadores.

No estamos conformes con la presentación de estos productos hierro-cobre asociados a la vitamina C en una gragea, pues todos

conocemos la acción antagónica del cobre sobre el ácido ascórbico. Acción verdaderamente destructiva.

Las nuevas teorías vitaminas asociadas a metales se han llevado de modo más racional en los Estados Unidos. Conocemos un producto perfecto, preparado bajo la dirección del ilustre profesor Funk, como todos sabéis, descubridor de las vitaminas. Van separados en distintas grageas las vitaminas y metales biocatalizadores. Y así, solamente se reúnen en el momento de ser ingeridas, cuando empiezan a actuar en los procesos biológicos. Contiene, por una parte, vitaminas A, B, C, D y E, y por otra, los minerales calcio, fósforo, hierro, cobre, yodo, manganeso, magnesio y cinc.

Y éste es el camino que debemos seguir al estudiar nuestros compuestos vitamínicos. Protegerlos contra la oxidación, para que actúen con toda su potencia si los libramos de la acción destructora de los metales.

Vamos a leer seguidamente lo que hemos podido reunir acerca de los trabajos de Bertrand y sus colaboradores, así como algunas experiencias nuestras sobre oligoelementos, y querríamos que esta conferencia fuese un punto de partida para despertar en España una curiosidad científica para seguir investigando. Hemos de felicitar a los Dres. Santos Ruiz y Comenge, que sabemos laboran en este sentido con gran acierto.

III

Aprovechando los resultados del análisis por combustión en el oxígeno, que Lavoisier imaginó hace un siglo y medio, llegó a la siguiente conclusión: el cuerpo de las plantas y de los animales está formado por la unión del carbono, hidrógeno y oxígeno con el nitrógeno, y probablemente con el fósforo.

Las numerosas investigaciones seguidas por químicos y fisiólogos desde esta época, han confirmado este concepto fundamental de Lavoisier, pero ha sido ampliado al descubrir poco a poco en los organismos la presencia de un gran número de metaloides y de metales. A pesar de todo, los progresos en este sentido han sido muy lentos.

Tanto es así, que a principios de este siglo la mayoría de los sabios que se interesaban por esta cuestión afirmaban que 12 a 15 elementos, combinados en diversas formas, eran suficientes para constituir el cuerpo de las plantas, de los animales y del hombre. Esta opinión era corriente, y se la encontraba expresada en las obras clásicas. En realidad había investigadores que señalaban en algunos casos un pequeño número de otros elementos. Pero se tenían estos resultados por accidentales y sin importancia para los procesos fisiológicos.

Hoy el aspecto de la cuestión ha cambiado. Una revisión crítica de los trabajos relativos a la composición elemental de la materia viviente nos permite admitir como demostrada la existencia en todos los organismos actualmente estudiados, vegetales y animales, de 13 metaloides y de 16 metales, que son los siguientes:

Metaloides

Carbono, Flúor, Hidrógeno, Bromo, Oxígeno, Yodo, Nitrógeno, Boro, Azufre, Arsénico, Fósforo, Silicio, Cloro.

Metales

Calcio, Cobre, Estaño, Magnesio, Níquel, Molibdeno, Potasio, Vanadio, Cobalto, Sodio, Manganeseo, Titanio, Hierro, Aluminio, Cinc, Plomo.

Se han encontrado además, empleando el método espectral, los siguientes metales:

Rubidio
Cesio
Litio

Bario
Estroncio

Plata
Cromo.

Si en lugar de buscar simplemente la presencia de elementos nos aplicamos a valorar sus proporciones, trabajo laborioso, sobre todo cuando se trata de obrar sobre organismos de gran volumen, se encuentra que, representando casi el 100 por 100 del peso total del cuerpo, tanto en los vegetales como en los animales, el 99,95 por 100 de los metales y metaloides que entran en la materia viviente son los siguientes:

Carbono
Hidrógeno
Oxígeno
Nitrógeno

Azufre
Fósforo
Cloro

Calcio
Magnesio
Potasio
Sodio

En ese 0,05 por 100 hay que buscar los otros elementos que hemos citado más arriba.

IV

En todas las especies vivientes el carbono, el hidrógeno, el oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo entran, como se sabe, en la composición de las membranas celulares del protoplasma y de los núcleos, de las sustancias de reserva. En el hombre, y en gran número de animales, el calcio y el magnesio, principalmente bajo la forma de carbonatos y fosfatos, mineralizan y consolidan el esqueleto

interno y el caparazón o la concha. En las plantas, el calcio, en parte al menos, está combinado a las materias pécticas, unidas ellas mismas a la celulosa en ciertos tejidos. El cloro, el potasio y el sodio, disueltos en el jugo celular y los líquidos del organismo, contribuyen al mantenimiento de la presión osmótica y a la turgescencia de los tejidos blandos. Estos elementos ejercen así una función que podemos calificar de "plástica".

No sucede lo mismo con los demás elementos, cuyo conjunto no puede alcanzar más que el 0,05 por 100; en consecuencia, no pueden existir de ellos más que proporciones muy pequeñas. Hay que hacer excepción con el flúor y el silicio en algunos casos particulares.

El flúor está acumulado en los huesos; en el esmalte dentario, bajo la forma probable de "apatita", da al diente una gran resistencia química y llena plenamente su papel de protección.

El silicio se comporta de una manera análoga, aunque al estado de sílice o silicato mineraliza el caparazón de los infusorios, de las diatomeas, las espículas de ciertas esponjas o la epidermis de las gramíneas, ciperáceas y equisetáceas.

El yodo está a menudo combinado con complejos proteídicos, y entre ellos, bajo la forma de yodoqueratinas, en el esqueleto de diversos animales inferiores, esponjas, etc.

En los tejidos orgánicos del organismo: esmalte dentario, caparazón de infusorios o diatomeas, epidermis de diversos vegetales, esqueleto orgánico de la esponja, etc., el flúor, el silicio, el yodo están presentes en proporciones notables e intervienen como elementos plásticos. No toman forma de microelementos, o mejor de oligoelementos, más que cuando se los dosifica con referencia al peso total del cuerpo.

V

El interés se concentra, a fin de cuentas, sobre los otros metaloides y metales, que no se los encuentra más que en proporciones muy reducidas, aun en cantidades infinitesimales.

El más antiguamente conocido de estos elementos, el primero del cual nos hemos dado cuenta de su importancia biológica, es el hierro. Es en realidad el más abundante. En el cuerpo de un hombre adulto, por ejemplo, hay aproximadamente 3,5 gramos, o sea, en números redondos, 0,005 gramos por 100. No hay mucho menos en las plantas verdes.

Por debajo del hierro, por la proporción, se coloca el cinc; en el hombre esta proporción alcanza aproximadamente la mitad del hierro, unos 0,002 gramos por 100. Después viene el cobre, con 0,0004 gramos por 100.

Las proporciones bajan para la mayor parte de los otros oligo-

elementos. No hay en el hombre más de 0,00005 gramos de manganeso por 100. Las proporciones disminuyen para el níquel, cobalto, aluminio, titanio, boro, yodo, arsénico, etc., de los cuales no existen más que décimas de centigramo, y hasta milésimas de miligramo por kilogramo.

La escala cuantitativa de decrecimiento de los oligoelementos no es la misma en las plantas que en los animales. De una manera general, las primeras son más ricas en manganeso, en níquel, en aluminio, titanio, boro, y más pobres en hierro, cinc y cobre.

Respecto a su reparto en los diversos órganos, hay que retener el hecho de que en el hombre y en los animales es el hígado, con otras glándulas, el más rico en oligoelementos. También se fijan en los tejidos queratínicos. La glándula tiroidea presenta, como es sabido, el carácter excepcional de localizar gran parte del yodo.

En las plantas se fijan especialmente en las hojas verdes, en las semillas, y sobre todo en los embriones.

VI

Es preciso averiguar ahora si los metaloides y metales, en proporciones tan pequeñas, que se han encontrado al lado de los elementos plásticos son solamente impurezas que han pasado del suelo a las plantas, y después a los animales en virtud de las leyes de ósmosis, o bien, al contrario, forman parte realmente del organismo, interviniendo en los cambios nutritivos.

Para responder a esta cuestión esencial es preciso recurrir a varios métodos. El análisis elemental, aun aplicado a la localización relativa de los elementos en los órganos, no es suficiente. Para obtener pruebas es preciso asociar a los resultados del método analítico, elemental o inmediato los del método fisiológico. Si tenemos por cierto hoy que el hierro es un elemento constitutivo del organismo de los vertebrados, y que el cobre entra en la constitución de los moluscos y los crustáceos, no es porque el análisis ha logrado separar de la sangre de estos animales bien sea hemoglobina o hemocianina, sino porque las experiencias de los fisiólogos han demostrado que estos principios inmediatos, de los cuales la hemoglobina contiene hierro y la hemocianina cobre, son acarreadores de oxígeno, interviniendo de una manera indispensable en la función respiratoria de los animales. Una prueba análoga se ha hecho respecto al vanadio en otros animales.

A la asociación de los métodos analíticos a los fisiológicos se debe el que se pueda encajar el yodo en la glándula tiroidea de los animales superiores, y el bromo en la glándula purpúrea de ciertos moluscos.

En fin, a la misma asociación de métodos se debe la primera de-

mostración de la importancia biológica del manganeso y la razón de incluir también el cinc, el níquel y el cobalto en la lista de los materiales elementales de la materia viviente.

Se puede también recurrir al método sintético para obtener la prueba biológica de la importancia de un elemento. En este método se constituye, con compuestos químicos determinados, perfectamente puros, una mezcla nutritiva con cuya ayuda una planta o un animal pueden alcanzar su máximo desarrollo. Suprimiendo en seguida uno a uno de aquellos elementos de la mezcla, se juzga, por el medio de reaccionar la planta o el animal, el grado de utilidad de los elementos de la experiencia. La aplicación de este método es difícil, particularmente en el caso de los animales. Consagrando mucho tiempo y cuidados, se ha llegado a obtener felices precisiones. Algunos ejemplos lo podrán demostrar.

VII

Raulin, en sus clásicas experiencias sobre el moho negro *Aspergillus niger* o *Sterigmatocystis nigra*, había reconocido los buenos efectos de una adición de hierro, así como de cinc y de silicio, a sus medios de cultivo. Pero no había encontrado acción alguna en el manganeso. Por un estudio metódico del problema adquirimos la convicción de que el fracaso de Raulin con el manganeso era debido, de una parte, a que las necesidades en manganeso del *Aspergillus* son extremadamente reducidas, y por otra, a que él tenía bastante manganeso como impureza en el medio nutritivo para cubrir sus necesidades. La reacción del moho al metal es tan sensible que no pueden utilizarse ni siquiera aparatos de vidrio para purificar las sustancias nutritivas o para realizar el cultivo; el vidrio cede manganeso en cantidad suficiente para falsear los resultados de la investigación.

Sirviéndonos de material en platino y en cuarzo fundido, se purificaron suficientemente las sales y los productos orgánicos nutritivos, para demostrar que una cienmillonésima de manganeso asegura la evolución del moho; que una dosis diez veces, y hasta cien veces más pequeña, acusa todavía su presencia por aumento del desarrollo. En fin, que en los 7 centigramos de sulfato ferroso añadidos por Raulin, 1,5 de su medio nutritivo podía tener ya como impureza de cien a mil veces la dosis de manganeso capaz de producir los mismos efectos favorables que en mis experiencias.

Un hecho de gran importancia ha sido observado en el curso de las experiencias sobre el manganeso. Cuando se añaden dosis crecientes, partiendo de pequeñísimas cantidades de metal, al medio de cultivo, se encuentra una concentración que permite un magnífico desarrollo del "micellium", pero que no es suficiente para la

formación de los órganos reproductores. Si se añade entonces una nueva cantidad de manganeso, el "micellium", que permanecía blanco, y, por consiguiente, estéril, ennegrece, cubriéndose de conidias. Así, el manganeso obra sobre el *Aspergillus* al menos de dos maneras diferentes, según su concentración. Es preciso mayor cantidad de metal para asegurar la reproducción que para permitir el desarrollo de su organismo. Un hecho análogo ha sido reproducido más tarde empleando el cobre.

VIII

El método sintético aplicado a los animales ha dado respecto al cinc algunos resultados de gran interés.

La experiencia llevada a cabo hace unos quince años por Bertrand ha consistido en comparar dos lotes de ratones, nutridos los unos con alimentos desembarazados de cinc y los otros con los mismos alimentos adicionados de una cantidad conocida y muy pequeña de este metal.

Después de realizar algunos análisis, se comprobó que un ratón adulto no contiene más que algunas décimas de miligramo de cinc, de las cuales el 10 por 100, aproximadamente, las tienen a su nacimiento; se ve que las necesidades en cinc de este animal son pequeñas, y se comprende que la primera dificultad que hemos tenido que resolver es (como en las experiencias del *Aspergillus*) el preparar alimentos bastante puros para no proveer de proporción apreciable de cinc al lote carenciado durante la duración de la experiencia.

Una tal purificación consistió en la sustracción casi total de esos factores alimenticios, de naturaleza entonces desconocida (era en 1922-1924), que se los designa con el nombre de vitaminas.

Nosotros no podemos añadir estos factores a los alimentos purificados sin introducir al mismo tiempo una cantidad apreciable de cinc. El salvado, relativamente rico en vitamina B, es con el germen la parte del grano que contiene más parte de este metal; la levadura de cerveza y su extracto acuoso, considerados como muy buenas fuentes de la misma vitamina, contienen cinc en cantidad considerable.

Hay asimismo fuentes de vitaminas de origen animal, como el hígado, el cerebro y el corazón, que son los órganos más ricos en cinc.

El aceite de hígado de bacalao y la manteca de vaca, bien conocidos por su riqueza en vitaminas A y D, contienen también notables proporciones de cinc. Nosotros hemos encontrado una cifra media de 6 miligramos de este metal por kilogramo de aceite de

hígado de bacalao, y hasta 8 miligramos por kilogramo de manteca de vaca.

Nos hemos decidido a someter los animales a un régimen particularmente carenciado, con todos los riesgos de terminación fatal, que es ineludible. Después de un período variable—según el stock de vitaminas heredado de la madre—los ratones mueren, cualquiera que sea el lote al que pertenecen, con los mismos síntomas de parálisis progresiva ascendente que se observan, cuando se experimentan regímenes desprovistos de vitaminas. Felizmente, a pesar de esta dificultad, el objeto que perseguíamos fué plenamente alcanzado.

Los ratones se acomodan fácilmente a un régimen formado de granos de trigo y agua. Hemos tomado este régimen como tipo y hemos constituido aparte una mezcla en la cual las principales sustancias nutritivas, especialmente las que se colocan hoy en la serie de los glúcidos, lipoides y proteídos, existen con las sales y el tramo intestinal casi en las mismas proporciones que en el grano de trigo.

Esta mezcla tenía la composición siguiente:

Fécula de patata	73	gramos.
Caseína de leche de vaca	13	"
Celulosa del algodón	5	"
Lactosa	5	"
Manteca de coco	2,50	"
Lactato de calcio	2,60	"
Fosfato monopotásico	0,30	"
Fosfato bisódico crist.	0,75	"
Cloruro de calcio anhidro	0,10	"
Sulfato de magnesio crist.	0,25	"
Alumbre férrico amónico	0,020	"
Alumbre alumínico potásico	0,004	"
Fluoruro de sodio	0,004	"
Sulfato de cobre crist.	0,002	"
Sulfato de manganeso crist.	0,002	"
Yoduro de potasio	0,0005	"
Bromuro de potasio	0,0005	"

La purificación de todas estas sustancias fué muy minuciosa y exigió bastante tiempo. Cuando la consideramos suficiente, tanto que no se podía encontrar 0,05 mgs. de cinc en 100 grs., se mezclaron y amasaron, haciendo pequeños panes que se cocieron al horno. Se ha preparado paralelamente otra serie de pequeños panes conteniendo en otra mezcla un centigramo de sulfato de cinc cristalizado, dosis correspondiente a 2 mgs. de este metal, por 100 gramos de panecillos. Es aproximadamente la cantidad de cinc que en-

contramos en los granos de trigo que servían para la alimentación habitual de los animales de laboratorio.

A fin de colocarnos en las condiciones más favorables, los ratoncitos se separaron de sus madres a la edad de tres semanas. Es porque en este momento, según nuestras investigaciones, su contenido en cinc alcanza el mínimo. Además se han elegido ratones de la misma época de nacimiento y del mismo peso.

Los ratones pesados se colocaron en grandes frascos bocales provistos de cubierta perforada de vidrio para facilitar su respiración. El agua se les suministraba mediante una pipeta. El empleo de recipientes de hierro galvanizado o madera hubiera falseado los resultados al roer los animales las paredes.

Se emplearon 20 ratones, divididos en cinco series.

Gracias a las precauciones tomadas el resultado general de esta investigación sobrepasó las esperanzas. En cada serie los animales que recibieron cinc en su alimentación han vivido más tiempo que los que se les privó de cinc. Su vitalidad en los que recibieron cinc fué de 25 a 50 por 100 más larga que los carenciados de este metal.

Después de la época de estas experiencias, muy importantes progresos se alcanzaron en el campo de las vitaminas. Gracias a las investigaciones de Willstätter, Drummond, von Euler, Karrer, Steenbock, Rosemheim, Heess, Windaus, Furrk y Szent-Gyorgy, todas estas sustancias han sido obtenidas en estado definitivo, o al menos en forma muy concentrada de alta actividad fisiológica. No había, pues, inconveniente en introducir cinc con ellas en los regímenes sintéticos.

Se descubre, por otra parte, que el níquel y el cobalto entran a formar parte de la materia viviente vegetal y animal, y que tanto el níquel como el cobalto intervienen con el cinc, el hierro y el manganeso en la alimentación.

Teniendo en cuenta estos progresos hemos pensado que sería interesante reproducir las experiencias de 1922. Pero introduciendo vitaminas, níquel y cobalto en la fórmula del alimento sintético. Entonces era de suponer que alcanzaríamos resultados mucho más demostrativos todavía que los que se obtuvieron con la anterior experiencia sobre la influencia del cinc en la nutrición de los animales.

Se tomaron: 1.º Como vitamina A, o mejor como fuente de vitamina A, el caróteno cristalizado a partir de la zanahoria; este caróteno lo hemos disuelto en aceite de oliva, administrándole a la dosis diaria de 0,00001 gr. 2.º Como vitamina D, el ergosterol irradiado en solución en aceite de olivas; una microgota de esta solución correspondía a la dosis diaria de 0,00001 de sustancia activa. 3.º En fin, como vitamina B₁ y B₂, un extracto de levadura de cerveza n.º 34 H, preparado por Seidell, y que habíamos enriquecido por el procedimiento de M. I. Smith. Este extracto concentrado ha sido

distribuido disuelto en agua a la dosis de 0,001 gr. por día. No hemos añadido vitamina antiescorbútica al ratón porque no tiene necesidad de esta sustancia.

El níquel y el cobalto han sido introducidos a razón de 0,00025 gramo del primero al estado de cloruro y de 0,0001 del segundo en forma de sulfato, por 100 de mezcla nutritiva.

Estas nuevas experiencias han sido efectuadas sobre 22 animales procedentes de cinco paridas. Doce de estos animales han sido sometidos al régimen alimenticio sin cinc y diez al régimen alimenticio conteniendo cinc.

Los ratones sin cinc han vivido de catorce a veintitrés días, o sea por término medio dieciséis días y nueve décimas, y los ratones con cinc, de cincuenta y cuatro a setenta y cuatro días, o sea un término medio de sesenta y cuatro días y cuatro décimas.

Al fin de las experiencias se dosificó el cinc contenido en los cadáveres de las animales después de haber vaciado el tubo digestivo. Los doce ratones del lote alimentado sin cinc encerraban, por término medio, 0,23 mg. de este metal, y los diez del lote que recibieron cinc; 0,44 mg. Así, sobre 1 mg., lo sumo de metal presente en el pan que había consumido cada ratón del último lote, se habían fijado en sus tejidos 0,21 mg. por término medio.

Es, pues, suficiente que los animales asimilasen dos décimas de miligramo del cinc contenido en los alimentos para que la vida haya sido de dos a tres semanas en los animales que se les suprimió el cinc, y de dos a dos meses y medio cuando a este mismo régimen se le añadió una cantidad mínima de este metal.

No es posible hacer una demostración más clara de la influencia del cinc en el proceso global de la alimentación.

En los Estados Unidos, varios profesores en Bioquímica han realizado experiencias paralelas a éstas con resultados variables. Pero al fin se ha llegado últimamente a reconocer que el cinc es un elemento esencial para el desarrollo de los animales y sus carencias pueden ocasionar trastornos muy graves.

IX

¿Cómo intervienen el cinc, manganeso, cobalto, níquel, hierro, etcétera, en las experiencias que acabamos de exponer? No puede ser más que a título de catalizadores. Sus proporciones son tan pequeñas que no pueden obrar en los fenómenos vitales más que de un modo transitorio, no entrando, por ejemplo, en ciertas reacciones químicas más que para intervenir mientras se realizan y encontrarse nuevamente en disposición de prestar servicio nuevamente.

Se ha demostrado anteriormente que el manganeso se comporta

así en las oxidaciones provocadas por la lacasa, es decir, en un gran número de fenómenos naturales. La lacasa está representada esquemáticamente por la fórmula $R Mn$, en la cual R es un ion orgánico débilmente electronegativo y coloidal; su acción oxidásica resultaría de un proceso cíclico, comprendiendo tres reacciones principales.

Cuando se disuelve la lacasa en una solución acuosa de hidroquinona, de guayacol, de tanino, de pirogalol o de una sustancia orgánica análoga, sufre una hidrólisis y el metal se separa al estado de protóxido.

Reacción 1.^a $R Mn = H_2O = R H_2 = Mn O$.

Este protóxido, obrando sobre el oxígeno molecular, se transforma en seguida en bióxido. Si no hubiera otra sustancia presente la reacción pasaría entre dos moléculas de protóxido de manganeso, $Mn O$, y una molécula de oxígeno; pero en presencia de uno cualquiera de los polifenoles indicados más arriba puede limitarse a una sola molécula de protóxido de manganeso.

Reacción 2.^a $Mn O = O_2 = Mn O_2 = O$.

Esta nueva reacción provoca la separación de la molécula de O_2 en dos átomos de O , de afinidad mucho más grande; el uno está captado por el protóxido de manganeso y el segundo se halla sobre la sustancia orgánica, que solamente resistiría a la acción del oxígeno molecular.

El líquido en el cual se han verificado las dos reacciones encierra ahora: bióxido de manganeso, el coloide electronegativo procedente de la hidrólisis de la lacasa y un exceso de sustancia oxidable.

Bajo la influencia de esta última, con el calor de oxidación se llega a la formación de la sal manganosa, según la reacción siguiente:

Reacción 3.^a $Mn O_2 = R H_2 = R Mn = H_2 O = O$.

El segundo átomo de oxígeno queda así liberado, a expensas de la sustancia orgánica y la lacasa queda regenerada. El catalizador organomanganesiano puede, pues, entrar nuevamente en el ciclo de reacciones sucesivamente infinitas de veces.

Se observará que el protóxido y el bióxido de manganeso nacen en el seno de una solución coloidal y son a la vez coloidales, lo que favorece extraordinariamente la velocidad de las reacciones del ciclo oxidásico.

En el curso de estas experiencias han permitido establecer el fundamento de esta interpretación de los fenómenos naturales registrados en el contacto del aire con la lacasa: ennegrecimiento del látex del árbol de laca, oscurecimiento de los frutos, manzana, pera, castaña de Indias. Se comprobó que una preparación de lacasa conteniendo una parte de manganeso por 1.000 de materia seca da, después de veinticuatro horas, una coloración rosa muy neta, debido a la formación de tetraguayacoquinina, cuando se añade una solu-

ción de guayacol al 1 por 100 a la dosis de 1/250.000, es decir, 0,00004 gramo en 10 c. c.

En esta dilución no había bajo la forma de lacasa más que 1/250.000.000 de manganeso disuelto, o sea 0,00004 en 10 c. c. o un gramo en 250 metros cúbicos.

Es interesante señalar que en los mamíferos, tan pobres en manganeso, la concentración media es mucho más grande que en esta experiencia colorimétrica. En el cuerpo de un ratón de 10 gr., por ejemplo, hay aproximadamente 500 veces más manganeso que en los 10 c. c. del tubo de ensayo donde la reacción de oxidación se ha verificado de una manera tan clara.

Creo útil recordar estos resultados porque Otto Wurg, al que tan bellos trabajos se deben y que ha publicado una teoría según la cual el hierro se comportaría en el organismo como un catalizador de oxidación, no ha creído admitir, en 1924, un factor fisiológico al manganeso ni al cobre, porque él no sabía si estos metales eran necesarios para la vida y porque, teniendo en cuenta las cifras que se habían publicado, se estimaba que sus proporciones eran demasiado débiles para darles importancia como factores de reacción. Yo espero que informados de una manera más completa querrán reconocer ahora que el manganeso, y sin duda también el cobre, deben ser contados entre los catalizadores de la materia viviente.

X

En cuanto a la capacidad posible de reacción de estos metales, es preciso recordar un cierto número de ejemplos tomados de la Química mineral y orgánica, que prueban que la velocidad de acción de varios catalizadores que intervienen en una reacción a la vez puede ser más grande que la de cada uno de ellos y aun de la suma de sus velocidades respectivas.

Así, en la transformación del naftaleno en ácido orlonaftálico por calentamiento con ácido sulfúrico en presencia de diversos metales, la mezcla de mercurio y de cobre presta una actividad superior a la suma de las actividades de los dos catalizadores añadidos separadamente.

Lo mismo, el protóxido de cobre y el bióxido de manganeso mezclados en proporciones convenientes (Hopcalita) aseguran la oxidación casi instantánea y sin calentamiento del óxido de carbono contenido en el aire, mientras que carecen totalmente de acción cuando están solos, a menos que se sometan a una fuerte calefacción.

En 1912 se preguntaban Bertrand y Javillière si el cinc y el manganeso, añadidos juntos al medio cultivo del *Aspergillus niger*, se comportarían de otro modo que cuando se les añadía separadamente. De cada cien partes en peso de medio de cultivo de *Aspergillus*

se elevaban las materias construidas en presencia del manganeso sólo a 170, en presencia del cinc sólo a 242 y en presencia de los dos elementos a 284. Nosotros hemos comprobado en otras experiencias que el *champignon* había fijado más manganeso y otras materias minerales en presencia que en ausencia del cinc.

El "micellium" del *Aspergillus* encierra numerosas sustancias orgánicas, y no se sabe todavía si el cinc y el manganeso intervienen en síntesis diferentes o combinan sus actividades en la construcción de una entre ellas, pero hay ya una primera indicación sobre el papel acoplado de varios catalizadores minerales en los procesos de biosíntesis.

Observaciones análogas se han hecho recientemente en los Estados Unidos. Las investigaciones emprendidas en este país hace unos diez años, especialmente por Cave, Hart, Hughes, Elvehjem, Steembook, Titus, etc., sobre la regeneración de la hemoglobina en las anemias, han demostrado que la introducción de hierro en el organismo no es suficiente para realizar la biosíntesis esperada, sino que es preciso añadir otros metales, como el cobre o el manganeso.

El edificio molecular de la hemoglobina es complicado, y se admitirá que yo piense el que no puede ser construido más que después de una serie de reacciones; falta saber, como en el caso del *Aspergillus*, si los diversos metales que intervienen en la regeneración del pigmento sanguíneo obran separadamente en algunas de estas reacciones o bien asociados en una sola de entre ellas. Nuevas investigaciones son necesarias para resolver este problema.

XI

Me parece muy interesante decir desde ahora que el manganeso, el cinc, el hierro, el cobre, el cobalto, el magnesio, y de una manera general los elementos catalíticos, pueden, cuando se encuentran los unos con los otros con ciertas sustancias orgánicas, tales como las vitaminas y las hormonas, que yo considero también como catalizadores, constituir sistemas sinérgicos de una actividad de altísima potencialidad.

En las experiencias efectuadas sobre los ratones, el cinc ha reaccionado de una manera particularmente activa con las vitaminas, especialmente con una de las vitaminas que habíamos utilizado. Comparando estas experiencias a las realizadas anteriormente, se ve que si el cinc no ha tenido más que una acción muy limitada en la ausencia de las vitaminas, éstas no han tenido tampoco acción en ausencia del cinc. Pero se ve que si se añaden vitaminas y cinc juntamente a la vez a los alimentos se hace pasar la sobrevivencia de los animales de varias semanas a varios meses. Es un ejemplo bien

claramente demostrativo de la sinergia que debe existir entre los factores de los cuales dependen los fenómenos químicos de la vida.

Experiencias que demuestran que el cinc y otros metales o metaloides pueden conjugar sus acciones no solamente como nosotros lo sabemos ahora, con las diastasas, sino también con las vitaminas y las hormonas. Operando sobre una levadura rosa clasificada con el nombre científico de *Rhodotorula glutinis*, hemos puesto en evidencia una intervención conjugada de la foliculina y de varios elementos empleados al estado de indicios (1 mg. por litro de solución nutritiva) en el desarrollo del vegetal. La sinergia del catalizador orgánico y de un catalizador mineral ha sido particularmente elevada en el caso del cinc.

Así, mientras que una adición de foliculina sola al medio primitivo de cultivo no aumentaba la recolección de un 12 a un 16 por 100, y la del cinc sólo en 10 por 100, la adición de los dos catalizadores a la vez ha alcanzado el rendimiento de 100 a 179 en un cultivo de cincuenta y tres horas y a 250 en un cultivo de sesenta y siete horas.

XII

Los hechos y las consideraciones teóricas expuestas en este *rapport* han conducido a dividir los elementos de la materia viviente en dos grupos: el de los elementos plásticos, de los cuales existen proporciones más o menos elevadas en los organismos, y el de los elementos catalíticos, que se lo encuentra en cantidades muy pequeñas.

Esta división, como casi todas las que conciernen a la Biología, no es absoluta. Lo mismo que varios oligoelementos llenan en ciertos casos un papel plástico, se ha visto cómo el flúor, el silicio o el yodo y otros metales de carácter francamente plástico pueden intervenir también como catalizadores.

Cuando el calcio mineraliza y consolida el esqueleto interno o externo de los animales, o forma parte en combinación con sustancias pécticas de la membrana celular de los vegetales, llena claramente un papel plástico. Se conocen, sin embargo, fenómenos en los cuales el calcio interviene como catalizador, por ejemplo, en la transformación de la pretripsina en tripsina o de la pretrombasa en trombasa. El magnesio es plástico en los huesos y juega el papel de catalizador en varios procesos de transformación de los glúcidos y en la asimilación del carbono en las plantas. El sodio al estado de cloruro es un elemento plástico de los animales. Excretado en forma de bicarbonato por el páncreas, interviene en la digestión tripsica.

Pero en todos estos casos el número de átomos que son activos es muy pequeño con referencia a la masa enorme a los cuales la

función plástica les está encomendada. Desde el punto de vista de su concentración en los medios reaccionales se los considera, pues, al lado de los átomos de tipo catalítico.

XIII

Cuando se creía, a principios de este siglo, que una docena de metaloides y metales solamente entraba en la constitución de las especies vegetales y animales, era fácil pretender que la reunión de estos elementos en condiciones favorables podía ser suficiente a producir una célula viviente como a formar una "argile".

El alto grado de complicación química elemental que estamos obligados a admitir hoy no permite razonar así, y la generación espontánea constituye un problema difícil de explicar, lo mismo por la Química biológica que por la Microbiología. Al menos que admitamos una evolución de la composición elemental de las especies como una especie de transformación química de la materia viviente. Por consiguiente, por la asimilación de nuevos elementos que hiciesen posible un gran número de reacciones químicas, las especies primitivas se hubieran elevado poco a poco al triple punto de vista de la composición química, del funcionamiento fisiológico y del organismo morfológico.

La distinción basada en las experiencias de los elementos de la materia viva en elementos plásticos y elementos catalíticos sugiere, por otra parte, una interpretación química de la vida.

Los elementos plásticos están encajados en el organismo bajo formas muy diversas, especialmente glúcidos, materias grasas, proteidos, para no citar sino los más abundantes. Es probable que si estas formas estuviesen solas la vida no existiría. No se puede concebir cómo una mezcla de almidón o de glicógeno, de grasas, de albúmina, de caseína o gluten en presencia de cloruro de sodio o potasio, de sales calcáreas o magnesianas, pudiera entrar en reacción dando a la temperatura ordinaria, con esta facilidad que conocemos en las plantas y en los animales, nacimiento a múltiples transformaciones, las unas endotérmicas y las otras exotérmicas. Pero al lado de los compuestos plásticos y pasivos hay en la materia viva esos otros elementos químicos que son infinitamente pequeños y cuya misión no puede ser otra que la de "catalizadores", y cuya importancia en los procesos vitales es extraordinaria.

Estos elementos son numerosos y variados, y por lo que nosotros conocemos de sus propiedades debemos también reconocer su intervención en el maravilloso y extraordinario conjunto de transformaciones que se realizan en el seno de la materia viviente.

Considerado desde el punto de vista químico, un organismo vegetal o animal aparece—en resumen—como una especie de oligar-

guía en la cual una masa inmensa compuesta de elementos plásticos está gobernada por una minoría de átomos catalíticos.

XIV

OPINIONES DE ALGUNOS INVESTIGADORES SOBRE OLIGOELEMENTOS

SIR WILLIAM POPE.—Hace treinta años aproximadamente una enfermedad misteriosa hizo su aparición en los rebaños de ovejas de ciertas regiones de Nueva Zelanda. Se trataba de una especie de anemia que ocasionaba la muerte a un 30 por 100 de los animales atacados, dejando a los supervivientes tan débiles y sin valor que no servían para ser sacrificados en los mataderos. Hecho notable; la enfermedad aparecía en las granjas mejores instaladas y se iba agravando de año en año. Después de largas investigaciones se llegó a comprobar que era debida a la ausencia completa de cobalto en las tierras y vegetación de las regiones atacadas. Se pudo entonces remediar añadiendo a la nutrición de los rebaños cantidades mínimas de cobalto (cloruro), y por su acción profiláctica y terapéutica los animales volvieron a un estado de plena salud. La adición de la sal de cobalto no ha pasado de un miligramo por res y por día, y es probable que una dosis más débil hubiese sido suficiente.

MR. BERTRAND.—El empleo de pequeñas dosis de cobalto en el tratamiento de la enfermedad llamada en Nueva Zelanda "Morton Main disease", y debida a una insuficiencia del metal citado en el suelo y por consiguiente en las plantas de las cuales las ovejas se nutrían. Yo añadiré que un tratamiento análogo se ha experimentado con éxito contra una enfermedad que ataca no a un animal, sino a una planta, con tal intensidad, que amenazaba destruir esta gran riqueza de la agricultura. Se trataba de la enfermedad llamada "del corazón de la remolacha". Después de la intensificación del cultivo de remolacha, y a pesar de aportar los abonos necesarios, se perdía aquélla. Esta enfermedad es debida a la aparición de un hongo parásito llamado *Phoma betae*. Se hicieron estudios, demostrándose que era debida a la deficiencia del suelo en boro. Fué suficiente añadir una mínima cantidad de ácido bórico o de bórax para detener el mal. La planta, pobre en boro, no podía resistir al hongo. He aquí la importancia que puede tener para romper el equilibrio de la salud la carencia en cantidades mínimas de elementos indispensables para la vida orgánica.

Hay también otras enfermedades vegetales debidas a deficiencias minerales que pueden curarse por un tratamiento oligosinérgico. Tal es la enfermedad holandesa de la avena, que puede com-

balirse agregando al suelo pequeñas cantidades de manganeso, y la del limonero, que cede a la acción del cinc.

M. KARRER.—Las cantidades muy débiles de metales cuya importancia en Biología ha sido reconocida por Mr. Bertrand, gozan de un papel importante en los procesos de fermentación. Así, el manganeso, el hierro, el calcio, el cinc, etc., pueden activar ciertos fermentos (la catalsina, la arginasa, etc.) y producir sobre otros una acción inhibitrice; es posible que en ciertos casos esta acción de las sales metálicas consista en modificar los potenciales de óxidorreducción, lo que no quiere decir, por otra parte, que estos potenciales deben ser siempre reversibles. En otros casos la activación de los fermentos por los metales podría resultar de la formación de combinaciones más activas.

M. SZENT-GYORGY.—El hecho de que indicios de ciertos metales son indispensables a las especies vivientes contemporáneas, ¿no estará en relación con la composición química de la mar arcaica de donde las especies tienen su origen? En cuanto al modo de acción de las sustancias minerales, se trata necesariamente de un verdadero sinergismo. Se conocen ejemplos de sustancias importantes desde el punto de vista biológico que no pueden ejercer su acción en ausencia de otras sustancias determinadas. Así, en ausencia de vitamina A, las vitaminas B y C son casi inactivas y esta última es indispensable para que tenga actividad la vitamina P. Puede también ser indispensable la presencia de metales para que tengan mayor actividad casi todas las vitaminas.

MR. BERTRAND.—Hay que examinar con ciertas reservas todas estas variaciones posibles de la composición del medio y de las especies vivientes a través de los tiempos. Esto en cuanto se refiere a la composición química del agua de mar. En cuanto a lo que concierne al mecanismo de las acciones sinérgicas que he señalado a propósito de ciertos catalizadores minerales en presencia de vitaminas u hormonas, yo no puedo dar una explicación concreta. Se está en un período de experimentación que nos llevará a un porvenir que explicará dichos mecanismos. Por lo pronto no podemos reconocer más que los hechos comprobados de activación y reacciones reversibles entre ciertos catalizadores metálicos y las vitaminas (ácido ascórbico y hierro o cobre).

M. PINKUS.—Nos ha hablado Mr. Bertrand de una enfermedad de la remolacha debida a un hongo parasitario, que puede ser combatido añadiendo al suelo pequeñas cantidades de ácido bórico o de bórax. Querría preguntar si se poseen datos experimentales suficientes para afirmar con certidumbre que el boro ejerce una acción positiva en este sentido, de modo que estimularía las fuerzas defensivas de la planta contra este parásito, o bien ejerce una acción directa sobre el parásito impidiéndole prosperar. Se co-

nocen ya ciertas acciones tóxicas de metales en cantidades pequeñas sobre los hongos y bacterias (por ejemplo, el cobre).

MR. BERTRAND.—Habiendo citado las dosis pequeñas de boro empleadas, no parece posible considerar una acción tóxica del boro sobre el hongo. Hay que pensar, más lógicamente, en que siendo la remolacha una planta rica en boro, juega un papel alimenticio de este elemento, aumentando la resistencia de la planta.

M. POLONOWSKI.—Son muy interesantes las aportaciones de Sir William Pope y Mr. Bertrand sobre el papel catalizador de los elementos minerales en las carencias que provocaron la epizootia de las ovejas de Nueva Zelanda, la enfermedad del corazón de la remolacha y la enfermedad holandesa de la avena; debemos ser muy circunspectos sobre la validez de la definición misma de las vitaminas tal como se han dado en el *rapport* de Mr. Karrer. Podemos conservar en todo su rigor una distinción absoluta entre "sustancias cuya carencia provoca una alteración del estado normal del organismo" (que solamente entrarían en el cuadro de las vitaminas, y aquellas "que pueden curar una enfermedad provocada por infección, veneno o manifestación senil". Pero hay que considerar que vemos ahora elementos minerales capaces de responder a estas dos condiciones.

XV

Muy escasa es la bibliografía médica que encontraréis sobre oligoelementos. Y es que hasta ahora, fuera del producto de Funk en los Estados Unidos, y de algunos ensayos en España, con hierro, cobre y vitamina C, donde más se trabaja es en el terreno de la bioquímica experimental.

Lo más reciente es del año 43, en una obra del profesor norteamericano Youmans, traducida del inglés al español, por cierto de una manera muy pintoresca. Se titula la obra *Deficiencias nutritivas*, y nos habla en la sección correspondiente, de "elementos trazas", traducción del inglés *traces*, "indicios", "vestigios". Cuando tan fácil hubiese sido, de haber estado enterado el traductor, que debe ser totalmente profano en la materia, haber hablado de oligoelementos o microelementos.

YOUMANS.—*Elementos trazas*.—Se incluyen entre éstos treinta y cinco o cuarenta minerales, la mayor parte de los cuales se encuentran en cantidades insignificantes en los alimentos y en los tejidos de ciertos animales y del hombre, y cuyas deficiencias dan lugar a estados carenciales con definido cuadro clínico.

El flúor ha sido de gran interés clínico como sustancia tóxica cuando se halla en gran concentración en el agua de bebida, por producir manchas en el esmalte dental o fluorosis. Una insignifi-

cante cantidad, como es la de uno por millón en el agua de bebida, produce la enfermedad si el agua se toma de continuo desde que se establece la dentadura permanente. Por otra parte, recientes estudios sugieren la idea de que son indispensables ciertas mínimas cantidades de flúor para la formación del esmalte dental.

El cobre se halla relacionado con el mecanismo íntimo fundamental de la oxidación intracelular, por lo que no cabe duda que es indispensable para la salud y para la nutrición. Este punto de vista se halla fundamentado en la elevada concentración en que se encuentra el cobre en el hígado del niño poco antes de su nacimiento, y en el paralelismo metabólico que existe entre éste y el hierro. Los estudios realizados acerca de las necesidades del cobre demuestran que éstas oscilan de 1 a 2 miligramos en la infancia y de 3 miligramos en el adulto.

Manganeso.—Se habla de su influencia en la esterilidad masculina. Es un elemento necesario en la dieta humana, si bien no se conoce ningún síndrome atribuible a su deficiencia.

El cobalto es un elemento importante en la alimentación y se conoce una enfermedad del ganado lanar y vacuno debida a su carencia.

La disminución en el organismo de su contenido en magnesio, demostrada por el estado de su concentración en la sangre, cuando llega a límites determinados produce irritabilidad, taquicardia, convulsiones, y puede llegar a producirse la muerte.

Ciertas variaciones en las cantidades de cinc, estaño y arsénico en algunos órganos, así como en determinadas secreciones, sugieren ciertas funciones específicas de estas sustancias en la nutrición animal.

Y así sigue citando los demás oligoelementos, sin que hayamos encontrado nada notable en las citas dadas en esta obra.

Y aquí termina mi conferencia, que ha sido provocada por la interesantísima comunicación de nuestro compañero Dr. Comenge, en colaboración con el profesor Dr. Santos Ruiz, sobre oligoelementos en las plantas, que yo he querido ampliar con estos ensayos, casi desconocidos en España, y en los que estamos en estos momentos trabajando en nuestro laboratorio.

Invito, pues, a nuestros queridos compañeros académicos a que nos amplíen estas experiencias, pues vale la pena de ocuparse de ellas, ya que han llegado al campo de la terapéutica con todos los honores, llevadas por el genial investigador profesor Funk.