EL ANALISIS FARMACO BIOLOGICO

Conferencia pronunciada por el Profesor doctor Juan A. Capra en el Anfiteatro de la Facultad de Química y Farmacia, el 16 de junio de 1938.

Yo, para no desentonar con el compañero, voy a agradecer a los estudiantes la oportunidad que me dan de poder aportar a esta casa que tanto quiero, algo de lo que yo he podido aprender modesta y humildemente durante las horas de vida profesional. De manera que es a la Asociación de Estudiantes de Química hacia quien van encaminados mis más merecidos y mis más profundos reconocimientos. Quiero también destacar la presencia del Decano de la Facultad, que honra y estimula la labor de los que vienen aquí a presentar lo poco que han aprendido en el camino de su vida, modesta y tranquilamente, pero conscientemente. Podrán haber estado equivocados algunas veces, pero tienen la base de la sinceridad. También agradezco a mis compañeros y discípulos la atención que me dispensan al asistir a esta conversación.

El tema que vamos a desarrollar es el análisis farmacobiológico. No quiero hacer ni cátedra ni una clase dogmática, sino presentarles el análisis farmacobiológico, como lo merece, como coadyuvante de la investigación científica. Estamos quizás, saturados en nuestra actividad profesional, de lo que es análisis químico: investigar, hurgar, buscar; usando los medios químicos pero nos apartamos de lo invisible, desde que sería una lucha desconmensurada, una lucha fatal contra lo invisible para ponerlo de manifiesto y a veces volverlo a enterrar en las páginas del olvido, como pasa en muchos casos.

Lo infinitamente pequeño —no me refiero así a lo pequeño en dimensiones sino a lo pequeño en invisibilidad— siempre tiene un lugar de acechanza en el camino de la ciencia. La Química, que es la madre de todas las enseñanzas, y de la farmacobiología también, no tiene a veces una profundidad exquisita, por así decirlo, buscando un término amable, para manifestar lo que en pequeñas cantidades se suele ocultar en los productos y en los líquidos que frecuentemente llegan a los laboratorios de los investigadores. No podría decirles, porque no lo he hecho, pero si yo pusiera un gramo de cloruro de sodio en seis millones de litros de agua, haciendo luego directamente sobre esa solución las reacciones de los cloruros, sin operar con ningún método de concentración, quizás dejará en nuestro espíritu un poco de duda acerca de si en esos seis millones de litros de agua existe cloruro de sodio o no existe. Pero si pongo en seis millones de litros de agua un gramo de adrenalina, sustancia que en esa pequeñísima concentración es indescifrable por el método químico, usando un procedimiento farmacobiológico yo puedo demostrar la existencia de la adrenalina en esa gran dilución. Puedo más: es posible hasta dosificarla, y decir bastante aproximadamente la cantidad de adrenalina que hay en esa disolución.

"Farmacobiología" es una conjunción de dos palabras. "Fármaco" significa "medicamento", y "biología", la acción biológica del medicamente. Indudablemente que si se va a hacer el análisis de sustancias aplicando el fenómeno mecánico de las sustancias sobre la biología, el nombre de análisis farmacobiológico queda limitado; pero aun no hay la palabra exacta que pueda comprender el análisis biológico, la modificación biológica de la sustancia que sea medicamente y de la sustancia que no sea medicamento.

Esta pequeña exposición es para demostrarles cual es el fin del análisis farmacobiológico como coadyuvante. Hasta hace muy poco, y no quiero decir muchos años atrás, diez o doce años, —eso ya lo he dicho desde este lugar,— cuando llegaba al laboratorio de análisis de un químico una orina, por ejemplo, no quedaba nada más que la impresión de todas las sustancias químicas que entraron en la formación de ese litro de orina, las sustancias bien clasificadas, bien dosificadas. Se hacían los extractos, se llegaba a un 99, 90 %, o a un 99, 98 % de la composición de los extractos. Y entonces la labor del investigador quedaba perfectamente paralizada; allí no había nada más que hacer; estaba todo hecho; la Química había puesto de manifiesto todo lo que contenía esa orina. Pues bien: desde esa época a ahora las cosas han cambiado fundamentalmente. Con la orina, que es la que nos puede servir de ejemplo, las cosas se han modificado profundamente. Nosotros en la orina, por medio del análisis farmacobiológico, encontramos sustancias de asombrosa actividad, en cantidades infinitamente pequeñas, pero que producen reacciones profundas, como voy a tener el gusto de presentarles dentro de un momento.

Por ejemplo, la orina de mujer embarazada presentaba el aspecto de todas las orinas, con esas modificaciones especiales del mo-

mento con relación a las orinas normales, y el químico cerraba su página de investigaciones; el análisis estaba terminado. Sin embargo, en las orinas de mujer embarazada tenemos, para que sirva de ejemplo, una sustancia que más o menos está en cantiodades de un miligramo por litro de orina, y que escapa a todo control químico en esa dilución. Sin embargo, el análisis farmacobiológico la encuentra en grandes cantidades; la encuentra de una manera tan profunda que ha tenido que dividir la medida que usa para determinarla, en fracciones muy pequeñas. Y así, ese miligramo en el análisis farmacobiológico ha sido dividido en diez mil unidades, porque es una cantidad muy grande para ser medida de una sola vez por un análisis farmacobiológico. De manera que donde los químicos habían perdido su sensibilidad, el análisis farmacobiológico la adquirió y hubo que dividir esa sensibilidad para poder hacer factible la dosificación.

No quiero decir con esto, que el análisis farmacobiológico reemplace a la Química en los momentos en que la Química actúa sobre lo desconocido, es decir, que actúa sobre una molécula cuya composición no conoce, no pudiendo tomar, desde luego, los reactivos necesarios para dosificarla. Los primeros ensayos, puede ser que hayan sido así; pero hoy se conoce perfectamente cuál es la composición molecular de esos elementos. En el mismo caso de la orina de la mujer embarazada, se conoce perfectamente la sustancia, y se conocen también sus reacciones principales, pero en esa dilución tan grande y perdida en esa masa tan grande de componentes, es imposible aplicar el método químico para poderla dosificar.

Cuando se encontraron esas primeras sustancias, que no es del caso enumerar ahora porque no es el motivo especializarse sobre un solo punto, se pensó que había otras cosas que fluctuaban alrededor de lo que podía encontrar la Química, y entonces se lanzaron los investigadores en gran número, a buscarlas, encontrándolas. Y si hoy aparecen en la orina de mujer embarazada una serie de sustancias que indican el proceso especial de la mujer grávida, se ha pensado que podía haber en la composición de esas orinas, otras sustancias aun invisibles, no puestas de manifiesto, que expresarán también otras condiciones particulares de la vida, no sólo en la mujer sino también en el hombre. Y es así que en la orina de los hombres se han encontrado también una cantidad de sustancias que van indicando estados especiales de la vida del hombre. Por ejemplo, para poder sacar un gramo de una de las principales, el androsterón, se necesitan dos millones de litros de orina de hombre. De manera que calculen ustedes la dilución formidable que tiene una sustancia como el androsterón y la actividad que representa dentro del organismo humano.

A veces se piensa, sin presentar más casos que puedan hacer visible el interés del análisis farmacobiológico, que el análisis farmacobiológico tiene que ser una cosa difícil y complicada por esa minuciosidad, por esa penetración y por esa necesidad de buscar —puede decirse— lo casi imponderable; puede creerse que se necesitan armazones muy grandes, aparatos muy finos y precisiones muy afinadas. No es así. Para poder trabajar con el análisis farmacobiológico se necesita nada más que un poco de orientación fisiológica, y mucho criterio; y entonces, los aparatos se improvisan y se arman de la misma manera como se arman y se improvisan los aparatos en el ejercicio de la Química o del análisis químico. Yo quiero darles esa impresión exasta, y lo voy a demostrar dentro de un instante por medio de algunas proyecciones,, porque la necesidad de esta conversación de divulgación es llevar al ánimo de todos los que escuchan, que las cosas no son difíciles, que las cosas son fáciles, y que cada uno de nosotros puede convertirse, si tiene para ello la médula necesaria, en un investigador eficiente y de gran valor, no digo para nuestra Facultad, que lo merece todo, sino también para nuestro país, que lo merece mucho más.

Les hablé, por ejemplo, de la adrenalina. Hay que tomar un punto para poder hacer una demostración. A grandes rasgos, la adrenalina, —para puntualizar más, pues son estudiantes los que me escuchan— es una sustancia especial. Es una hormona. En el ciclo de conferencias hay un tema de hormonas que desarrollará un compañero, donde ustedes podrán ver lo que son hormonas. Es una sustancia especial que existe en unas pequeñas cápsulas que están colocadas sobre el riñón, llamadas por eso cápsulas suprarenales. Esas cápsulas suprarenales están formadas de dos partes: una cortical, que tiene una hormona especial llamada cortina, y otra medular, de donde se saca la adrenalina. La adrenalina está en esas glándulas más o menos en la proporción de un gramo a grs. 1.10, por kilo, sacándola de glándulas limpias.

Esta hormona es vertida en el torrente circulatorio y tiene por objeto, hablando en términos sencillos, mantener la vasocontracción o sea el calibre normal de los vasos sanguíneos. De manera que es un vasocontrictor. Quiere decir eso que si se inyectara en gran cantidad produciría la contracción de los vasos sanguíneos del organismo. Es una sustancia perfectamente conocida, un derivado de la pirocatequina. Se puede obtener hasta por síntesis, de

manera que es una cosa que frente al aspecto químico no ofrece dificultad alguna. Se tienen unas reacciones químicas para buscarla. Hay una reacción llamada reacción de Vulpian, que consiste en poner donde se va a investigar la adrenalina, unas gotas de solución de percloruro de hierro; se obtiene una hermosísima coloración verde esmeralda, un poco fugaz, pero que alcanza para verla y hasta permite hacer un poco de colorimetría. Hay también otro medio para investigarla. Con una mezcla de ácido nítrico y clorhídrico se oxida, dando un color amarillo más resistente, que puede también permitir su dosificación por medio de la colorimetría. Pero las dos reacciones tienen un límite de sensibilidad, y es el que dijimos al principio: un gramo de adrenalina en cien mil litros de agua. Colocando un gramo de adrenalina en cien mil litros de agua se puede demostrar la presencia de la adrenalina por cualquiera de las dos reacciones de coloración; pero de allí para adelante las reacciones de coloración son tan atenuadas que no dan, y dejan la imprecisión. Entonces, la necesidad de encontrar la adrenalina en mayores diluciones, frente al contenido sanguíneo, frente a observaciones de adrenalina en otros animales, ha hecho aguzar el ingenio y se ha recurrido al análisis farmacobiológico para poderla descifrar.

Yo voy a tener el gusto de presentarles, para ver la sencillez de los aparatos que usan los farmacobiológicos, un aparato que fué ideado por Tredelenburg.

Se emplea una rana. Es necesario tomar un tipo siempre igual de rana, para que las medidas sean en todas partes de la misma intensidad. Esta rana se inmoviliza por el procedimiento general de inmovilización de las ranas, o sea, se le da vuelta al dorso, se le hace con un bisturí una incisión en la columna y después se introduce en la médula un alambrecito afinado para destruír la médula, de manera que queda completamente paralizada. Después se saca toda la masa intestinal, todo lo que molesta, pudiendo tener así libremente el sistema circulatorio de la rana, que es un sistema completamente sencillo. De la parte inferior del aparato sale un tubo con un pequeño orificio calibrado con cuatro décimas de milímetro; es una cuestión de convención internacional. Se dispone así al animal en un aparato que ahora lo vamos a ver.

Hemos hecho la proyección para dar exacta cuenta de como era la disposición de la rana frente al aparato. Ahora, a la cánola de entrada se le adapta por un extremo, un tubo con un frasco de Mariotte, y en otro extremo un aparato medidor de gotas. Es una cuestión completamente sencilla, que puede hacer cualquier analista dentro de su laboratorio, sin gran desventaja.

¿Cómo funciona el aparato? ¿Cómo se hace la medida de la adrenalina? De una manera muy sencilla. Primero se pone en el frasco una solución de suero de Ringer, constituído por grs. 0,20 de cloruro de potasio, grs. 0,20 de bicarbonato de sodio, 8 gramos de cloruro de sodio, un gramo de glucosa, un litro de agua y oxígeno a saturación. Se hace pasar por el trayecto circulatorio de la rana una cantidad de este líquido. Es un líquido que lava perfectamente bien ese trayecto durante media hora. En esas condiciones las paredes de los vasos toman la distensión característica de acuerdo con el líquido que pasa, y se llega a un momento en que la distensión es completamente fija. Eso ya se obtiene después de cinco minutos de pasaje del líquido. Hecho eso está el aparato dispuesto para hacer el análisis farmacobiológico. Sacamos entonces ese líquido, colocamos el líquido a investigar, en la dilución que creamos conveniente, y entonces se le hace efectuar al líquido el mismo trayecto. Como la adrenalina es vasocontrictora en esas diluciones de uno en seis millones de litros de agua, el calibre del sistema de circulación de la rana disminuirá, y como consecuencia, tendremos en la parte inferior la salida de gotas más pequeñas y en menor cantidad. Si los canales conductores disminuyen de diámetro, la cantidad de líquido que va a salir será menor; será una salida en menor número de gotas y en gotas más pequeñas. Eso se va observando en un aparato anexo que vamos a proyectar.

El análisis se hace así: al poner la solución se obtiene la disminución del número y del tamaño de las gotas. Eso nos indica entonces la presencia de la adrenalina, única sustancia capaz de realizar esa acción.

Ahora, con este aparato también se puede llegar a hacer una determinación bastante aproximada. Si sabemos que un gramo de adrenalina en seis millones de litros de agua es el límite de la reacción, nosotros, diluyendo más de un gramo en seis millones, poniendo, por ejemplo, un gramo en diez millones, la reacción de Tredelenburg no da. Si nosotros hacemos una reacción en esas condiciones y después le vamos agregando adrenalina por décimas, llegará un momento en que nos dará positiva. Entonces por un sencillo cálculo se puede saber la cantidad de adrenalina que existía, pues la cantidad agregada es lo que faltaba para llegar a la concentración de uno en seis millones.

El aparato se utiliza con un detalle muy sencillo. Lo he traído a propósito para que ustedes se den cuenta como es un aparato para hacer un análisis farmacobiológico. Tie-

ne dos politos con una pila, y después unido a un pequeño electroimán. La gota pasa hacia afuera; al pasar, como es electrolito cierra el circuito, y entonces a cada gota que pasa corresponde un movimiento de esa aguja que se apoya en un cilindro giratorio con carbón. A cada gota que cae deja una marca en el cilindro. Si la gota tarda mucho en pasar, nos indica que hay poca. De manera que es un aparato muy fácil de construír con un rendimiento muy grande.

Estos son los métodos que usa el análisis farmacobiológico para sus dosificaciones. Todas estas determinaciones de la farmacobiología tienen una ingenuidad que asombra y tienen una seguridad perfecta; nunca ofrecen duda. Parece al principio que es un análisis de matiz, que hay que tener el espíritu, y la vista y la psicología ya especialmente preparados para poder hacer la apreciación del fenómeno que se presenta. No es así; es una cosa clara, evidente, sin ninguna duda al respecto. Después de hecha una vez esta operación queda fijada en el espíritu para siempre y se hace en cualquier momento que pueda necesitarse.

Al principio hablamos de la presencia de sustancias que escapan al contralor químico, por ejemplo, en las orinas de mujer embarazada. Ahora vamos a ver bien cual es el sistema que usa el químico para poder encontrar esa sustancia.

Este es el sistema de una rata. Está la vagina, el útero, los ovarios y los oviductos. Indudablemente, es un diagrama sacado de un libro.

Con ese sistema, el que hace análisis farmacobiológico está en condiciones de hacer el análisis de esas hormonas que existen en la orina de mujer embarazada.

Hay dos hormonas principales en esas orinas, una que la llamamos la foliculina y otra que llamamos hormona del lóbulo anterior de la hipófisis. Esta hormona del lóbulo anterior de la hipófisis, viene de una pequeña glandulita, la glándula hipófisis, colocada sobre la silla turca, de manera que está situada en el punto menos vulnerable del organismo. Es una glándula muy pequeña, dividida en tres secciones, lóbulo anterior, lóbulo posterior y parte intermedia. Pueden figurarse que es una glándula que en el género humano pesa alrededor de 80 a 85 centígramos, aproximadamente, un gramo. Y una parte de ese gramo, el lóbulo anterior, que es una parte alícuota de ese gramo, expele una sustancia que hace el recorrido sanguíneo y en los estados de gravidez el excedente se expulsa por la orina. Pueden figurarse que la cantidad no puede ser muy abundante; ¡por más que la imaginen abundante, son sólo fracciones de milígramo. Esa hormona del lóbulo anterior de la hipófisis es vertida en la orina, y es investigada por este sistema.

En cuanto a la foliculina, es segregada por un sistema fisiológico especial del ovario, que escapa al resorte de esta lección, porque si no habría que demorarse mucho en ello. Baste decir que esta sustancia también pasa a la orina.

De manera que tenemos dos hormonas que van a ser identificadas por este sistema, una de ellas por su acción simultánea sobre los ovarios y el útero y otra por su acción sobre el útero.

Esto, que parece exigir un aprendizaje grandísimo de anatomía animal, es una cosa muy sencilla, y se lo voy a demostrar con los dispositivos que vamos a pasar.

Aquí tenemos ya una presentación natural del trayecto de la vagina. Está el útero, y los ovarios colocados un poco por debajo del riñón. Hay una cantidad de grasa que sirve de soporte a los ovarios. Esto es interesante porque lo vamos a aplicar más tarde.

BROMO MERCURIO
(dibromoxymercurifluoresresceína sódica)
FARMACO URUGUAYO

Ovulos
Bujías
Tópico
Solución acuosa
Solución hidroalcohólica

Laboratorio Farmaco Uruguayo
EASTON Y Cía.
YI 1132 Montevideo

Esta es una lámina sacada de un libro, donde se ve sin necesidad de la pinza el trayecto del útero, de los ovarios, de la vagina, etc.

De manera que los animales que nos sirven para hacer estas investigaciones son los roedores. Pueden servir los ratones, las ratas y también los conejos. Depende de la intensidad de la reacción que quiera hacerse.

Los roedores nos dan el problema de la investigación de la hormona del lóbulo anterio de la hipófisis y de la hormona llamada foliculina; la acción se realiza sobre el ovario y sobre el útero. Pero si nosotros no queremos hacer anatomía del animal, con una sola investigación microscópica, aun sin coloración, podemos afirmar o negar la presencia de las hormonas mencionadas.

Estos animales tienen un período de celo de cuatro a cinco días —depende de la raza— y períodos especiales de reposo. El período de celo es el llamado período de estro. De manera que hay un período previo al estro que se llama dioestro, y después, un período de regresión posterior que se llama metaestro. El animal castrado sirve aquí como contralor. De manera que es una evolución que simplemente toma esos nombres para poderse entender en las conversaciones especiales.

Si tomamos una de estas ratas, le levantamos un poco la cola y con un ansa de platino le sacamos de la vagina un poco del exudado que tiene, lo extendemos sobre un portaobjeto, ponemos un cubre y miramos- vemos este cuadro :

	Leucocitos	Células epiteliales	Moco	Sust. amorfa.	Témpanos.
Dioestro	++	++	++	—	+
Proestro	—	++++	—	+	—
Estro	—	—	—	—	++++
Metaestro	++++	++	—	—	++
Castrados	++	++	++	—	—

Hay dos leucocitos, dos células epiteliales, fibras de moco, singuna sustancia amorfa, y un elemento cuyo nombre es témpano; es una mala traducción de una palabra alemana que significa células esclerosadas. Son esas células que todos conocemos, poligonales, de capa dura.

A medida que se aproxima el período de su celo, todo ese aspecto se modifica. Los leucocitos desaparecen, las células epiteliales aumentan, el moco desaparece y no hay células esclerosadas.

Ahora, cuando el animal está en pleno período de celo, hay ausencia de leucocitos y de células epiteliales; no hay fibras de moco, ni sustancia amorfa, y hay cantidad de células esclerosadas, células típicas, poligonales, gruesas, sin núcleo.

Cuando vuelve a la normalidad, vuelven los leucocitos, las células epiteliales y disminuyen las esclerosadas.

Este es el cuadro que ofrecen rítmicamente esos roedores. Y es una cosa sencilla de determinar, porque consiste nada más que en hacer un frotis sin colorear, con un cubre, y mirar al microscopio sin gran aumento. Indudablemente, si se quiere hacer más prolijamente, se hacen coloraciones.

Esto es lo que se le produce a un animal entero. Llamamos animal entero en este caso, al animal hembra que tiene sus ovarios, sus oviductos, etc. Pero un animal castrado, desprovisto de ovarios, hace siempre el mismo ciclo : leucocitos, células epiteliales y moco.

No tiene por qué modificarlo, porque esas modificaciones provienen del ovario, de la función fisiológica del ovario dentro de ese pequeño animal. Como el ovario ha desaparecido, la función fisiológica no se produce, la modificación tampoco se produce y entonces permanece constante en esa forma.

Este es un cuadro interesantísimo porque tenemos la presentación del fenómeno en el animal entero y en el animal castrado. El animal castrado es el reactivo que va a usar el farmacobiólogo para determinar la presencia de foliculina en la orina, por ejemplo. Ahora, para determinar la presencia de la hormona del lóbulo anterior, necesita el animal entero.

Aquí tenemos la presentación de como vemos los elementos que decíamos en ese cuadro. Tenemos los leucocitos, las fibras de moco, nada de células esclerosadas y alguna células epiteliales.

En esta proyección, sacado de un libro, donde vemos los leucocitos.

Aquí tenemos la desaparición de los leucocitos y la desaparición de moco. Ya viene el período del estro del animal.

Aquí tenemos ya completamente el período de estro. Está todo formado por células esclerosadas, esas células tan comunes que nosotros conocemos en Micrografía. El animal en estas condiciones está en celo.

De manera que esas tres observaciones microscópicas se producen fatalmente durante toda la vida del animal hembra. Habría que descartar quizás algún animal anormal que realmente puede existir.

Después viene el período de regresión.

Aquí observamos unas células esclerosadas aisladas, para poderlas ver con más claridad. Son células inconfundibles.

Aquí también tenemos otra lámina sacada de un libro, también con células esclerosadas en la forma de témpanos, no separadas, sino agrupadas.

Aquí tenemos una comparación: una observación con gran aumento y otra con pequeño aumento, para ver la diferencia que hay aumentando y disminuyendo.

También aquí hay otra comparación, en estado de reposo —es una mala fotografía— tomada de un libro y en estado de celo, donde se ven perfectamente las células esclerosadas. Los que ni se ven bien son los leucocitos y las células epiteliales, pero a pesar de ser una mala preparación se ve perfectamente la relación entre el estado de celo y el estado de reposo.

Esto no lo vamos a dar. Esa observación microscópica que hacemos al exterior responde a grandes modificaciones sustanciales dentro de la anatomía del animal. Se modifica el ovario, se modifica el útero, se modifica la vagina, y esas modificaciones traen como consecuencia la modificación de la secreción vaginal. De manera que la secreción vaginal no hace nada más que medir las modificaciones que se realizan en el ovario, en el útero y en la vagina. Realmente esto ya es un poco más observación técnica del operador; es más bien para estudiar la influencia de determinados medicamentos sobre cada una de esas partes; escapa un poco al análisis farmacobiológico. Al analista le interesan esas modificaciones que le van a traer la impresión objetiva de su análisis.

Estas son células tendientes a la esclerosación. Es una forma de trancisión que ha quedado allí.

Ahora, eso es a lo que queríamos llegar, porque es importante. Para hacer el análisis de la foliculina es necesario utilizar animales castrados, y la castración, como vemos, se hace de esta manera: se palpa un pequeño hueso que hay en los roedores; debajo de ese hueso está el riñón. Se hace un corte longitudinal y al abrir el músculo sale un pequeñi soporte de grasa que trae el ovario. Se saca el ovario, se cose y queda preparado el animal, reactivo que usan los farmacobiólogos para la investigación de la foliculina.

Este es el método que se usa. La sustancia a analizar puede ser introducida por distintas formas en el animal reactivo. Puede darse por vía oral; es la forma menos indicada, porque puede sufrir durante el proceso de la digestión modificaciones que pueden perturbar la marcha del análisis. Puede emplearse la vía de la inyección, que es la mejor, o, si no, la vía de colocar entre los tejidos, por ejemplo, en un músculo, la sustancia que se quiere analizar. Basta con hacer un pequeño corte en esa forma, colocando una pinza con la sustancia, y después observar al animal. Pero el procedimiento más recomendable es la inyección.

Una vez inyectado o introducido el producto a analizar en el animal, ya sea por vía gástrica o inyectable por medio de esa pequeña inclusión que se hace para colocar el medicamento, se observan las modificaciones sobre los ovarios o sobre el útero.

Esta es una rata testigo. Se le han sacado todas las partes para poderla presentar. Vemos cómo hay un ovario y un útero normal. En cambio, en el caso de reacción positiva, observemos la intensidad de la reacción: tiene un ovario grande y en cada ovario hay dos puntos rojos que corresponden a dos puntos de sangre. Si se corta con un bisturí sale una sustancia roja. Observemos bien el útero y la vagina, el tamaño considerable que han alcanzado. A ese animal se le ha inyectado una unidad de foliculina. Una unidad de foliculina podemos calcularla perfectamente si sabemos que un gramo de foliculina cristalizada purísima tiene diez millones de unidades. De manera que podemos hacer el cálculo. Véase si no es una reacción de una sutileza admirable y de una seguridad también admirable. Nadie puede confundir un panorama con otro.

Ahora, esa reacción que vemos es la reacción del lóbulo anterior de la hipófisis, porque el lóbulo anterior de la hipófisis actúa sobre el ovario haciéndole producir una secreción abundante de foliculina, y entonces la foliculina actúa sobre el útero. Para hacer esta reacción es necesario usar animales enteros; si usáramos animales castrados se escaparía de nuestro contralor la hormosa del lóbulo anterior de la hipófisis, porque el animal castrado no tiene ovarios y esa hormona actúa exclusivamente sobre los ovarios, produciendo, como reflejo secundario, una congestión del útero y de la vagina. De manera que ésta es una reacción del lóbulo anterior de la hipófisis.

Ahora, podría ser que junto con la hormona del lóbulo anterior de la hipófisis hubiera foliculina; en ese caso, ¿cuál es el recurso del farmacobiólogo? Apelar a la química: una hormona es termoestable, y la otra no lo es; la foliculina se puede calentar amás a 100º y la otra se destruye a 80c. De manera que tomamos otra vez el líquido y lo calentamos. Si la hormona es la del lóbulo anterior de la

hipófisis, se destruye por el calor, de tal manera que inyectada nuevamente la reacción es completamente negativa, porque la reacción resulta de la acción sobre el útero y la vagina, y no sobre los ovarios. De modo que esto puede separar los cuerpos que están mezclados. Por ese pequeño procedimiento se ha denotado la presencia de una mezcla de foliculina y del lóbulo anterior de la hipófisis.

Aquí está un poco más aumentado. Tenemos el cuerno, un útero y un ovario normales. Véase la diferencia que existe.

Aquí están el ovario normal y los oviductos. Hay un punto hemático, un punto de sangre, y un punto oscuro. Es un caso evidentísimo.

Estos son diagramas sacados de un libro, donde se puede ver un ovario y un útero normales. Luego, un animal que ha reaccionado con la foliculina: no hay acción alguna sobre los ovarios y hay acción sobre el útero. Luego, un animal que ha reaccionado con el lóbulo anterior de la hipófisis: ninguna acción sobre el ovario, y acción sobre el folículo. Luego, el lóbulo anterior de la hipófisis que ha reaccionado solamente con los ovarios y aun no ha tenido tiempo para prepararlos a la acción de la foliculina para provocar la acción sobre los cuernos del útero. Y por último, una foliculina actuando solamente sobre los cuernos del útero.

De manera que presentado el problema dentro de estas perspectivas, por ejemplo, ¿cómo hace un farmacobiólogo si le traen un líquido o una orina para determinar si tiene foliculina o si tiene lóbulo anterior de la hipófisis? Vamos a desglosar el problema. Si quiere investigar foliculina simplemente, toma el animal castrado. El animal castrado le va a dar siempre el mismo panorama cuando haga el exudado vaginal: los leucocitos, algunas células epiteliales, nada de mucus ni de células esclerosadas. Le inyecta el líquido a analizar durante tres o cuatro días, a razón de tres inyecciones por día, y entonces, si el líquido tiene foliculina, al cuatro día, en el segregado vaginal va a encontrar las células esclerosadas típicas del estro. El animal ha hecho su celo, su estro, porque el líquido que se le ha inyectado le ha aportado los elementos necesarios para que se produzca la evolución de esa parte vaginal y se produzca el estro. El animal no sentía los efectos del estro, naturalmente, porque se le habían sacado los ovarios por castración; si el líquido tiene foliculina le ha ido a aportar los elementos que le aportaban normalmente los ovarios, de manera que es una cuestión muy fácil de definir.

¿Cómo se hace para saber cuánto hay de foliculina? La foliculina se mide por unidades, como todas estas cuestiones, y las unidades están establecidas por el Consejo de la Sociedad de las Naciones. Hay laboratorios especiales que preparan los "tests"; en este caso es un test que manda Londres, y una unidad es lo que corresponde a la diezmilésima parte de un centígramo de foliculina. De manera que se hacen ensayos en serie, un centígramo cúbico, dos, tres, cuatro o cinco, hasta encontrar coincidencia entre el animal inyectado con el líquido e investigar y el animal inyectado con el líquido standart.

Ahora, si tuviéramos que investigar el lóbulo anterior de la hipófisis, haríamos lo mismo, pero con animales enteros. El lóbulo anterior de la hipófisis actúa sobre el ovario provocando la hipersecreción de la foliculina, produciendo el estro artificial y, además, la congestión de los cuernos del útero.

Está hoy sobre el tapete la investigación de las hormonas masculinas en la orina del hombre. Esto se hace de una manera sencilla. Se toman gallos castrados, de una raza especial, y se les inyecta durante cinco o seis días el líquido a analizar, la orina, en condiciones especiales, haciendo previamente una medida planimétrica de su cresta. Si al animal le crece la cresta bajo la influencia del líquido inyectado, el líquido tiene hormona masculina, porque los gallos castrados estabilizan su cresta, dado que la cresta está en relación con su función sexual. Es un líquido que tiene hormona masculina.

La unidad de la hormona masculina es la cantidad de líquido que es necesario inyectar para que esa cresta aumente cuatro milímetros. De manera que todos los procedimientos farmacobiológicos son así.

Como la hora se ha pasado, doy por terminada mi conversación, agradeciendo una vez más la atención que me han dispensado al escucharme.

N. de R. — Esta conferencia fué ilustrada por medio de proyecciones que por causas de orden técnico, ajenas a nuestra voluntad fueron imposibles de publicar.