

# Los inicios de la fagoterapia en Chile: los doctores Mercedes Perez Matus y Hugo Vaccaro Kosovich

## The beginnings of phage therapy in Chile: the doctors Mercedes Perez Matus and Hugo Vaccaro Kosovich

Carlos G. Osorio Abarzúa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 27 de mayo de 2022

### Resumen

Mercedes Pérez Matus y Hugo Vaccaro Kosovich fueron destacados médicos y microbiólogos de la cátedra ordinaria de Bacteriología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. En 1931, ambos médicos fueron contratados por la Facultad de Medicina para reorganizar la convulsionada Cátedra de Bacteriología luego de la crisis política de 1931. En el mismo período el destacado investigador del instituto Pasteur Eugène Wollman vino a Chile a dirigir el Instituto Sanitas (1929-1931), incorporando en nuestro país el conocimiento sobre los bacteriófagos y las técnicas para su aislamiento. La prolongada labor docente y de investigación de Vaccaro y Pérez se extendió por casi 40 años (1931-1970). Publicaron numerosos artículos científicos, siendo uno de sus temas preferidos, en los primeros años, el estudio de los bacteriófagos que aprendieron junto a Wollman. En la década de los 40, bajo el liderazgo de los Dres. Vaccaro y Pérez, se inició la fagoterapia en Chile.

**Palabras clave:** bacteriófagos; bacteriología; Wollman; Historia de la Microbiología.

### Abstract

Mercedes Perez Matus and Hugo Vaccaro Kosovich were distinguished doctors and microbiologists from the ordinary chair of Bacteriology at the Faculty of Medicine of the University of Chile. In 1931, both doctors were hired by the Faculty of Medicine to reorganize the convulsed Chair of Bacteriology after the political crisis of 1931. In the same period, the prominent Pasteur Institute researcher Eugène Wollman came to Chile to direct the Sanitas Institute (1929-1931), incorporating in our country the knowledge about bacteriophages and the techniques for their isolation. The long teaching and research work of Vaccaro and Pérez spanned almost 40 years (1931-1970). They published numerous scientific articles, being one of their favorite topics, in the early years, the study of bacteriophages that they learned together with Wollman. In the 1940s, under the leadership of Drs. Vaccaro and Pérez, phage therapy began in Chile.

**Key words:** bacteriophages; Wollman; Bacteriology; History of Microbiology.

### Introducción

Los bacteriófagos fueron descubiertos casi simultáneamente en 1915 y 1917 por el médico militar inglés Frederick Williams Twort y el microbiólogo francocanadiense Félix Hubert d'Herelle, respectivamente, siendo este último quien los bautizara como bacteriófagos<sup>1,2</sup>. El mismo d'Herelle planteó en sus escritos la posibilidad de tratar las enfermedades bacterianas con estos virus, denominando a este tratamiento "terapia fágica o fagoterapia". Actualmente, hay un renacer de la terapia fágica en el mundo occidental, pues este tratamiento se plantea como una terapia

alternativa al tratamiento antibiótico que enfrenta desde hace décadas el problema de la resistencia a los antimicrobianos<sup>3</sup>. En 1928 llegó invitado a Chile el destacado profesor e investigador Eugène Wollman, profesor del Instituto Pasteur, contratado como director por el nuevo y pujante Instituto Sanitas. Este instituto privado había sido fundado en 1920 y tenía por objetivo primordial poner al alcance del área médica nacional los más modernos métodos bioquímicos y bacteriológicos en el mundo para el mejor diagnóstico de las enfermedades. Entre sus fundadores se encontraban los destacados médicos Dr. Mamerto Cádiz, Eduardo Cruz Coke, Teodoro Muhm, Emilio Aldunate, y otros.

### Correspondencia a:

Carlos G. Osorio Abarzúa  
carlososorio@uchile.cl

## Eugène Wollman y los fagos

El profesor Eugène Wollman había nacido en Minsk en 1883 (Bielorrusia, parte del imperio ruso)<sup>4</sup>. Se doctoró en Medicina en 1909 en la Universidad de Lieja, Bélgica. Obtuvo luego una beca para estudiar en el Instituto Pasteur, siendo asistente del célebre investigador Élie Metchnikoff, que obtuvo el premio Nóbel (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908) por el descubrimiento del fenómeno de la fagocitosis.

Una de las principales áreas de investigación del Dr. Wollman fueron los bacteriófagos recientemente descubiertos<sup>5-9</sup>. Ya en 1925, Wollman propuso la revolucionaria hipótesis que planteaba que ciertos genes [i.e. fagos] podrían tener un mayor grado de estabilidad y ser transmitidos a través del medio externo entre células, llamando a este fenómeno paraherencia (hoy lisogenia). Además, propuso que se debía distinguir entre los verdaderos virus, es decir, entidades independientes de la célula hospedera, y los bacteriófagos que podían ser transmitidos ya sea por herencia o a través del medio<sup>5</sup>. Recordemos que en 1929, tan sólo cuatro años después de su visionaria hipótesis, el Dr. Wollman se embarcó hacia Chile invitado a dirigir el Instituto Sanitas. Estuvo tres años en Chile (1929-1931) dirigiendo esta institución, junto a su esposa e investigadora Elisabeth Wollman y su célebre hijo genetista Élie Wollman, uno de los pioneros de la genética moderna (Figura 1). Wollman trajo a Chile las primeras técnicas para trabajar con bacteriófagos y bajo su alero se formaron y realizaron sus tesis de licenciatura varios microbiólogos que luego pasaron a ocupar importantes cargos. Entre ellos, destacan el médico microbiólogo Felipe González Antolín, quien fue nombrado posteriormente profesor titular de Microbiología en la Universidad Católica



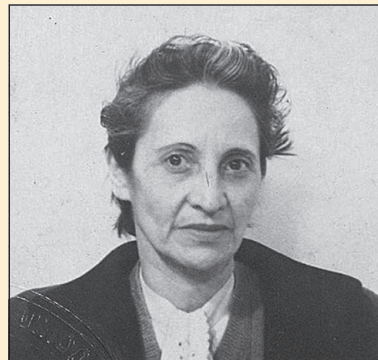
**Figura 1.** Eugène Wollman y su esposa Elisabeth Wollman. Foto 1905. Fuente: <https://phototheque.pasteur.fr/>.

(1945-1955) y el Dr. Hugo Vaccaro Kosovich, de quien hablaremos más adelante<sup>10</sup>. El matrimonio Wollman tendría un trágico destino, pues ambos esposos serían asesinados en el campo de concentración de Auschwitz en diciembre de 1943<sup>4</sup>.

## Dra. Mercedes Pérez Matus

María Mercedes Pérez Matus nació en la ciudad de Curicó en 1898 (Figura 2). Se graduó de Bachiller en Humanidades en 1917, ingresando inmediatamente a la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile en marzo de ese mismo año. En 1921 obtuvo su grado de Bachiller en Medicina y luego su grado de Licenciada en octubre 1923 con su tesis denominada “Secreción láctea en la mujer”<sup>11</sup>. Finalmente recibió su título de médico-cirujano, como un esperado regalo de navidad, el mismo 24 de diciembre de 1923.

Sus primeros años de profesión son poco conocidos. Sólo se tiene antecedentes de que se desempeñó en esos años como ayudante en la Maternidad del Hospital San Borja y como médico de la Escuela Normal N°1. Es probable que muy pronto su interés se haya orientado hacia la disciplina de la Microbiología. En esos años, el catedrático de Microbiología era el Dr. Mamerto Cádiz Calvo, segundo catedrático de Microbiología en la Facultad de Medicina, luego de la creación de la Cátedra por el Dr. Alejandro del Río Soto Aguilar en 1896<sup>12,13</sup>. En ese mismo período ocurren dos eventos fundamentales para el futuro de la Dra. Matus. La llegada, ya comentada, del Dr. Wollman a Chile en 1929 y la crisis política de 1931. Recordemos que la Gran Depresión de 1929 impactó profundamente a Chile. Las exportaciones cayeron de manera violenta, la deuda pública se incrementó enormemente, las salitreras debieron cerrar, el movimiento estudiantil se movilizó violentamente, provocando todo esto una ola interminable de protestas sociales en el



**Figura 2.** Dra. Mercedes Pérez Matus. Fotografía de 1950. Fuente: FamilySearch.org.

invierno de 1931, las cuales desencadenaron la renuncia del presidente Carlos Ibáñez del Campo el 26 de julio de 1931 (período 1927-1931). Esta crisis arrastró consigo inevitablemente a la Universidad de Chile. Unos meses antes, el 20 mayo de 1931, fue promulgado por el gobierno un nuevo estatuto orgánico de la Universidad de Chile, con el fin de tranquilizar el creciente malestar estudiantil. Este nuevo estatuto en su artículo 33 se refiere a los nuevos institutos universitarios, estableciendo que estos “tienen por objeto estimular el estudio e investigación de las ciencias puras sin finalidad utilitaria y propender al perfeccionamiento de la preparación científica necesaria para los estudios profesionales o para la docencia superior y colaborar con el conocimiento, utilización y desarrollo de la riqueza nacional”. En este contexto se crean en la Facultad de Medicina tres institutos de investigación: el Instituto de Biología dirigido por el profesor Juan Noé (1931), el Instituto de Fisiología dirigido por el profesor Francisco Hoffman (1938) y el Instituto de Bacteriología e Inmunología dirigido por el Dr. Hugo Vaccaro (1947)<sup>14</sup>.

### Dr. Hugo Vaccaro Kosovich

El Dr. Mamerto Cádiz se había retirado de la cátedra de Bacteriología en 1927. Fue sucedido por uno de sus destacados discípulos, el Dr. Enrique Onetto Aguilar<sup>7</sup>. El Dr. Onetto, hijo de un comerciante italiano inmigrante, nació en Iquique en 1896. Ingresó a la Facultad de Medicina en 1914, debiendo suspender por un par de años sus estudios, por haber contraído tuberculosis. Obtuvo su grado de licenciado en medicina en 1922 con la tesis “El líquido cefaloraquídeo en la sífilis” y se tituló de médico cirujano en 1923. En 1927 fue contratado como profesor extraordinario de Bacteriología de la Escuela de Medicina con una brillante memoria sobre *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo. Es importante recordar, que además de la cátedra liderada por el Dr. Onetto, se formó en 1928 una cátedra extraordinaria paralela dirigida por el microbiólogo Dr. Eugenio Suárez Herreros y luego por su sucesor el Dr. Eduardo Dussert Jolland (esta cátedra funcionaba en el local del Instituto Bacteriológico de Chile en calle Borgoño 1470). La crisis de la Universidad en 1931 llevó a la mayoría de los académicos, incluido el Dr. Onetto, a renunciar a sus cargos. No se conocen los detalles de esta crisis en la Cátedra de Bacteriología, pero el hecho concreto fue que la renuncia del Dr. Onetto fue aceptada el 14 de agosto 1931. Se nombró rápidamente como profesor interino de Bacteriología al destacado bacteriólogo Dr. Carlos Garcés Baeza (5 de octubre 1931). Sin embargo, tan sólo unos días después se contrató como profesor titular de la Cátedra ordinaria de Bacteriología a un médico recién egresado, el Dr. Hugo Vaccaro Kosovich de tan sólo 29 años (16 de octubre 1931) (Figura 3).

El Dr. Vaccaro había nacido en Valparaíso, barrio del Almendral, en 1902. Sus padres fueron el comerciante italiano Francisco Vaccaro Vaccaro y la comerciante austriaca Antonia Cosovich. No tenemos datos sobre su formación temprana. La tesis de licenciado del Dr. Vaccaro de 1928 se tituló “Complicaciones pulmonares de la cirugía gástrica: vacunación preventiva”<sup>15</sup>, graduándose como Licenciado en Medicina en junio 1928. En el mes de septiembre de ese mismo año recibió finalmente su título de Médico Cirujano. En la segunda página de su tesis rindió un homenaje a su maestro de microbiología, el Dr. Mamerto Cádiz, diciendo lo siguiente: “A quien debo mi dedicación y entusiasmo por la bacteriología, con profunda admiración y gratitud”. Se debe recordar, como ya fue mencionado antes, que Vaccaro trabajó intensamente bajo el alero del Dr. Wollman en el período 1929-1931. En forma paralela, la Dra. Mercedes Pérez Matus fue nombrada Jefe de la segunda clase de la cátedra ordinaria dirigida de Bacteriología en agosto de 1931.

### La nueva cátedra ordinaria de Bacteriología

Ambos microbiólogos, Vaccaro y Pérez, pasaron a liderar la cátedra ordinaria de Bacteriología de la Facultad de Medicina. El Dr. Vaccaro y la Dra. Pérez se rodearon luego de un destacado grupo de colaboradores, destacando entre ellos: Julio Meneghello, Roque Kraljevic, Abraham Horwitz, José Perroni, Hernán Urzúa y otros. Otro grupo de jóvenes médicos conformó el núcleo docente de la cátedra ordinaria (transformada en 1947 en el Instituto de Microbiología e Inmunología), que funcionaba en el segundo piso (esquina norte-poniente) del primer patio de la antigua Escuela de Medicina de la Cañadilla (devorada por un incendio en 1948) y luego en el segundo piso del edificio ubicado en la calle Borgoño 1470 (antiguo Instituto Bacteriológico de Chile). Este grupo humano y académico fuertemente cohesionado estaba formado por



Figura 3. Dr. Hugo Vaccaro Kosovich. Fotografía cerca de 1950. Fuente: archivo personal.



**Figura 4.** Grupo de académicos del Instituto de Microbiología e Inmunología. (Unidad Borgoño 1470). Década 1950. De izquierda a derecha (sentados): Drs. Mario Pino, Eneas Valenzuela, Marcos Antonio de la Parra, Leonardo Paredes, Hugo Vaccaro (centro), Mercedes Pérez, Pedro Canales, Gonzalo Alonso y Juan Cabezas (extremo derecho). De pie al fondo de izquierda a derecha: Drs. Sergio Pozo (extremo izquierdo), Joaquín de Pablo (rostro de frente, atrás de Dr. Paredes) y el Dr. Julio Steading (al fondo, chaqueta oscura). Fuente: archivo personal.

los siguientes profesores (período 1931-1982): Mercedes Pérez Matus (mano derecha de Vaccaro), Leonardo Paredes Pedreros (sucesor de Vaccaro en la cátedra en 1970), Julio Steading Valenzuela, Mario Pino Correa, Gonzalo Alonso Fernández, Juan Cabezas Vásquez, Luis Ferrada Urzúa, Sergio Pozo Aguirre, Carlos Barrientos Lobos, Eneas Valenzuela Gonel, Aristides Giavelli Iturriaga, Luis Courtain de la Fuente, Marcos Antonio de la Parra Enríquez, José Gilardino Luzzoro, Pedro Canales Tapia, Víctor Araya Acosta, entre otros (Figura 4).

El Dr. Vaccaro junto a la Dra. Mercedes Pérez Matus y luego el Dr. Leonardo Paredes Pedreros lideraron la cátedra ordinaria de Bacteriología por casi 50 años (1931-1982). Uno de los temas de investigación en los primeros años de la cátedra fue el de los bacteriófagos de d'Herelle, legado científico del Dr. Eugène Wollman. Al menos, hemos encontrado dos publicaciones del Dr. Vaccaro y la Dra. Pérez sobre este tema: "Contribuciones al estudio de la conservación del bacteriófago y la influencia del pH" (1936) y "Distribución en el organismo y permeabilidad placentaria del bacteriófago" (1937)<sup>16,17</sup>. En el primero se concluye que en un período de 14 meses

la vitalidad lítica de los bacteriófagos se conserva mejor en el rango de pH 7-9. En el segundo trabajo, se utiliza el modelo animal de los cobayos y se concluye que la placenta constituye una barrera infranqueable para los bacteriófagos. Por información personal proporcionada por algunos profesores de la cátedra, hemos podido conocer que en la década de los 40-50, también se realizaron algunos ensayos clínicos inyectando bacteriófagos en pacientes infectológicos hospitalizados con resultados muy variables (información personal entregada al autor). Estos ensayos clínicos no hicieron más que continuar una amplia experiencia internacional en este campo, iniciada por el mismo d'Herelle<sup>1</sup>. En retrospectiva, luego de casi 80 años, se puede destacar que dichos ensayos fueron los inicios de la fagoterapia en Chile.

## Epílogo

Los bacteriófagos fueron descubiertos en 1915 y 1917 por Twort y d'Herelle. El Dr. Eugène Wollman, destacado investigador del Instituto Pasteur, importó esta nueva

ciencia y tecnología a Chile en 1929. Los bacteriólogos Dres. Hugo Vaccaro y Mercedes Pérez Matus aprendieron esta nueva tecnología y crearon una línea de investigación sobre el tema en la cátedra ordinaria de Bacteriología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Se puede destacar que este fue el comienzo de la Fagoterapia en Chile.

**Agradecimientos:** Quisiera agradecer a varios profesores de la antigua cátedra ordinaria de Microbiología por su cordial acogida y por entregarme valiosa información respecto de nuestra antigua cátedra. Mis especiales agradecimientos al Dr. Julio Steading, Dr. Luis Ferrada, Dr. Mario Pino, Dra. María Fernández Páez, Luis Thompson, entre otros.

### Referencias bibliográficas

1. Chanishvili N. Phage Therapy-History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches. *Adv Virus Res* 2021; 83: 3-40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3>.
2. Domingo-Calap P, Delgado-Martínez J. Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era. *Antibiotics* 2018; 7: 66. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>.
3. Van Helvoort T. The Construction of Bacteriophage as Bacterial Virus: Linking Endogenous and Exogenous Thought Styles. *J History Biol* 1994; 27: 91-139.
4. Fondos Eugène Wollman. *Repertoire de fonds pour l'histoire et la philosophie des sciences et des techniques*. Disponible en sitio web: <https://rhpst.huma-num.fr/gob.cl/> (Fecha acceso: 10 mayo 2022).
5. Loison L, Morange M. L'invention de la régulation génétique - Les Nobels 1965 (Jacob, Lwoff, Monod) et le modèle de l'opéron dans l'histoire de la biologie. Edition Rue d'Ulm, Paris, Francia. 2017. Disponible en sitio web: <http://www.researchgate.net/> (Fecha acceso: 15 octubre 2021).
6. Lwoff A. Lysogeny. *Bacteriol Rev* 1953; 17(4): 269-337.
7. Wollman E. Regeneración de bacteriófagos en lisógeno de *Bacillus megatherium*". *CR Soc. Biol*; 1936; 122: 190-2.
8. Wollman E. El fenómeno de Twort-d'Hérelle y su importancia. 1935. *Lancet* 226 (5858): 1312-4.
9. Wollman E. Bactériophagie (autolyse hérédontagieuse) et bactériophages (facteurs lysogènes). *Bull. Inst. Pasteur* 1934; 32: 945-55.
10. Rodríguez M. La microbiología en Chile: su desarrollo a la luz de un siglo de existencia. *Rev Med Chile* 1992; 120: 463-70.
11. Pérez M. Secreción láctea en la mujer. 1923. Tesis de Licenciatura en Medicina. Museo Nacional de la Medicina.
12. Osorio Carlos G. Sobre el origen de la bacteriología experimental en Chile. *Rev Med Chile* 2010; 138: 913-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000700019>
13. Osorio Carlos G. Historia de la enseñanza de la microbiología en Chile: centros formadores. *Rev Chil Infectol* 2015; 32 (4): 447-52. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000500012>.
14. Mellafe R, Rebolledo A, Cárdenas M. Historia de la Universidad de Chile, Ediciones de la Universidad de Chile, Santiago, Chile, 1992. Disponible en sitio web: <http://www.memoriachilena.gob.cl/> (Fecha acceso: 12 septiembre 2021).
15. Vaccaro H. Complicaciones pulmonares de la cirugía gástrica. Vacunación preventiva. 1928. Tesis de Licenciatura Medicina. Museo Nacional de la Medicina.
16. Pérez M, Vaccaro H. Contribuciones al estudio de la conservación del bacteriófago: influencia del pH. *Rev Inst Bacteriol Chile* 1936; V (3/4): 35-47.
17. Pérez M, Vaccaro H. Distribución en el organismo y permeabilidad placentaria del bacteriófago. *Bol Soc Chil Obst Ginecol* 1937; II (8): 377-435.