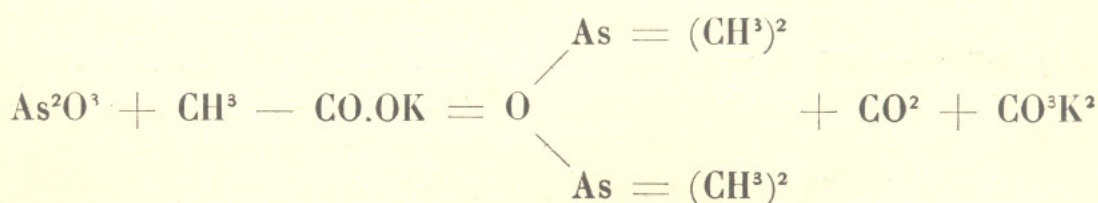


Lecciones de Farmacia Química

por el Prof. Antonio Peluffo

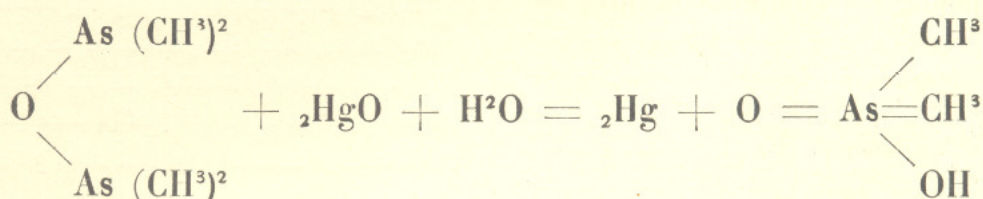
ARSENICALES ORGANICOS

Cuando se somete a la destilación seca una mezcla de anhídrido arsenioso y acetato de potasio se obtiene un líquido humeante al aire, de olor aliáceo, fuertemente tóxico, que se llama "aceite fumante de Cadet". La reacción que lo produce se puede sintetizar en la fórmula siguiente:



OXIDO DE CACODILO

El óxido de cacodilo sometido a la oxidación por medio del óxido de mercurio da lugar al ácido cacodílico.



ACIDO CACODÍLICO

La obtención del ácido cacodílico por Gautier en 1896, marca la primera etapa en la obtención y aplicación terapéutica de los medicamentos arsenicales orgánicos, destacándose entre los caracteres del nuevo cuerpo la cualidad de ser mucho menos tóxico que los arsenicales minerales. La dosis corriente del anhídrido arsenioso es de 1 milígramo al paso que la del cacodilato de sodio es de 50 miligramos. El anhídrido arsenioso es mortal a la dosis de 100 milgs., siendo un cuerpo corrosivo. El cacodilato de sodio se da impunemente y en dosis repetidas en inyección intravenosa a la dosis de 700 miligramos por vez.

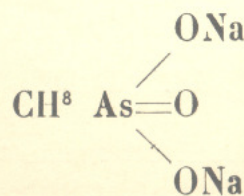
Es claro que en los arsenicales orgánicos no se encuentre el ion As., sino formando parte de un complejo orgánico en el que no puede ponerse en evidencia aquel ion sino después de una oxidación o destrucción de la molécula orgánica.

La saturación del ácido cacodílico por el hidrato de sodio da el cacodilato de sodio, utilizado como reconstituyente globular,

en el tratamiento de las enfermedades cutáneas y contra la tuberculosis. No puede administrarse por la vía bucal, porque en

el intestino, bajo la influencia reductiva de las bacterias intestinales o de otros agentes de la misma acción química, da lugar a óxido de cacodilo que no solamente es venenoso sino que impregna al paciente de un olor aliáceo insoportable.

Por la vía bucal se usa otro compuesto: el arrenal o metilarsinato disódico:

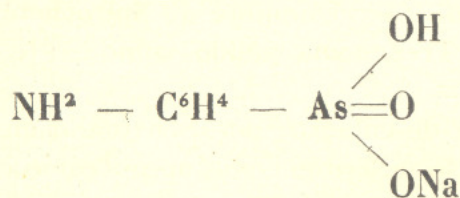


ARRENAL

Este cuerpo posee además de las propiedades generales de los arsenicales, otra nueva: la de ser un medicamento antipalúdico, es decir, específico contra el hemozoario causante de las fiebres palúdicas.

Esta última cualidad fué el punto de partida para el estudio y aplicación de una serie numerosa de arsenicales en las enfermedades causadas por protozoarios, como ser en la enfermedad del sueño, en la fiebre recurrente, espirilosis aviaria, mal de caderas y en la sífilis.

El primer cuerpo ensayado con algún éxito fué el atoxil o sea, para-amino fenil-arsinato de sodio.



ATOXIL

Thomas y Breinl (1905) en el Instituto de enfermedades tropicales de Liverpool fueron los primeros en hacer conocer la acción curativa del atoxil en animales infectados experimentalmente con el tripanosoma o sea con el agente que produce la enfermedad del sueño. Lo limitado de esas experiencias, impidió que se les diera el alcance que realmente tenían hasta que en 1906 y 1907 se conocieron los brillantes resultados obtenidos por Koch en Africa.

Es bueno hacer notar que al mismo tiempo que Thomas, Ehrlich, fundador de la Quimioterapia, llegaba a resultados distintos o sea que el atoxil era inactivo necesitante dosis enormes, para destruir el parásito. Esta contradicción se debe a que Thomas operaba sobre animales infectados o sea *in vivo*, al paso que Erlich se refiere a los cultivos de tripanosomas o sea a experiencias *in vitro*. Esta contradicción, sin embargo, fué fecunda, pues tuvo no poca influencia en el descubrimiento del "606".

ENFERMEDAD DEL SUEÑO

La enfermedad del sueño, tripanosomosis o más sencillamente **tripanosis**, es provocada por la multiplicación en la sangre y

sistema linfático del hombre, de unos parásitos flagelados, de anchas espirales cuya forma especial de taladro (**trypanon**) les dió el nombre de **tripanosomas**.

Se conocen actualmente dos tipos de tripanosis humana: la tripanosis del Brasil y la tripanosis africana. La primera no nos interesa con respecto al punto que estudiamos. Bastará decir que su agente patógeno es el **Schizotripan** o **Tripanosoma Cruzi** (Chagas) el cual es vehiculado por un insecto del género **Conorhinus**.

De la tripanosis africana se conocen dos variedades:

La tripanosis del Ouganda provocada por el **Tripanosoma Gambiense** y vehiculado por una mosca que se llama **Glossina palpalis**. Esta tripanosis se la observa, sobre todo, en el Este Africano, Uganda y Cameroun, aún cuando su procedencia sea el Congo.

La tripanosis de la Rodesia y el Nyasaland, que parece localizarse en estas regiones producida por el **Tripanosoma Rodesiense** y vehiculado por otra mosca distinta llamada **Glossina morsitans**.

Aún cuando la segunda ofrece caracteres más graves rebeldes a los tratamientos arsenicales, las dos ofrecen el mismo cuadro sintomático general; la invasión del parásito se manifiesta por adenopatías, fiebre, además, anemia profunda y síntomas de letargia que han hecho dar a esta afección el nombre de enfermedad del sueño.

La enfermedad del sueño era conocida desde hace muchos años en el Congo y en el Sudan Nigeriano aún cuando no con carácter epidémico. A fines del siglo pasado (1898), los sudaneses transportaron el germen de esta enfermedad a las posesiones inglesas de Ouganda, esparciéndose después por todo el Centro y Este africano. Lo que distinguió principalmente la enfermedad del Ouganda era su carácter fuertemente epidémico y la enorme mortalidad. Las islas Sesé, en el lago Victoria Nyanza, fueron particularmente afectadas, a tal punto que de 30.000 negros que componían la población en aquella fecha 17.000 habían ya fallecido en 1906.

El estudio de este flagelo preocupó hondamente a las instituciones científicas europeas y a los Estados que poseían colonias, enviándose distintas misiones de estudio al Africa.

Como el agente patógeno era ya conocido por los trabajos de Bruce y Laverán, los esfuerzos se dirigieron más bien a obtener un medicamento capaz de dominar la enfermedad. La seroterapia resultaba para el caso inútil.

De aquellas misiones la más importante fué la enviada por el Gobierno alemán y encabezada por el sabio bacteriólogo doctor Koch.

Las experiencias fueron realizadas en una de las islas Sesé iniciando el tratamiento previo con las sustancias más indicadas para combatir la malaria tales como los cacodilatos, quinina y arrhenal, todo ello sin resultado.

Aprovechando las experiencias de Thomas, el Dr. Koch utilizó el atoxil y entonces pudo comprobar que se trataba de un verdadero medicamento específico, pues los resultados obtenidos eran eminentemente favorables.

El tratamiento atoxílico se asemeja al de la quinina por la rapidez con que actúa en la destrucción del parásito haciendo desaparecer gradualmente los síntomas de esa enfermedad, aumentando las fuerzas y el apetito perdidos y destruyendo ese estado de embrutecimiento que caracteriza la etapa avanzada de la afección.

La influencia del tratamiento atoxílico se observaba por la cantidad de tripanosomas existentes en la sangre y en los ganglios; el líquido de punción de éstos era particularmente cómodo para la observación microscópica.

Los parásitos que abundaban en estos tejidos antes de la inyección desaparecían completamente al cabo de breves días.

Las dosis empleadas en un principio, eran de 0g 08 a 0g 10 en inyección subcutánea. Como éstas no dieran resultado, procedió a dar dosis fuertes de 0g 50 por vez, obteniendo de esta manera la curación completa en individuos recién infectados; en aquellos cuya enfermedad era avanzada, no puede

admitirse que sucediera lo mismo pero el enfermo modificaba notablemente su estado.

PARASITO DE LA SIFILIS

Poco antes de que fueran conocidos los resultados de Koch, sobre la enfermedad del sueño, se produjo otro acontecimiento, cual fué el descubrimiento del agente productor de la sífilis.

La sífilis es provocada por la pululación en el organismo, de un protozoo espiralado cuyos caracteres morfológicos y especialmente su resistencia a la coloración le hicieron dar el nombre de **Spirochete pálido** o **Treponema pálido** como se le llama hoy día.

Fué descubierto por Schaudinn en 1905, quien lo describió como un microbio espiralado, muy móvil, con espiras regulares en número de 6 a 14. Su longitud varía de 4 a 14 microns y su espesor es de 1/2 micron. Se colorea con el procedimiento de Giemsa.

Su presencia constante en las manifestaciones sífilíticas fué comprobada más tarde por Metchnikoff y Roux, en el Instituto Pasteur de París consiguiendo así mismo inocular la enfermedad a los monos. Los mismos autores hicieron resaltar el paralelo que existe entre la sífilis y la fiebre recurrente ambas producidas por espirilos; la primera espirilosis crónica debida al espirilo de Schaudinn; la segunda espirilosis aguda causada por el espirilo de Obermeier. Hay, sin embargo, ciertas formas agudas en la sífilis, que revisten tipos febriles de carácter intermitente, cuya analogía con la espirilosis de Obermeier es más completa.

Esta constatación tiene su interés pues, como veremos, los primeros ensayos de los arsenicales fueron practicados por Ehrlich sobre diversos espirilos, antes de estudiar su acción en la sífilis.

QUIMIOTERAPIA DE EHRLICH

La quimioterapia constituye un nuevo método terapéutico, creado por Ehrlich, que tiende al empleo de medicamentos de acción específica, esto es, capaces de actuar sobre

la causa de la enfermedad y no sobre los síntomas. La sueroterapia tiene ya sus medicamentos específicos que son los sueros; pero no todas las enfermedades causadas por agentes infecciosos pueden combatirse con ellos; de aquí la utilidad de la quimioterapia. En especial las afecciones que tienen su origen en los protozoarios no pueden curarse sino con agentes químicos; tales son la sífilis, el paludismo, la tripanosis y todas las infecciones a espirilos.

Hay muchos cuerpos químicos que podrían ser reputados como específicos, desgraciadamente son tóxicos, esto es, no actúan solamente sobre el sistema orgánico que se quiere combatir (parásito) sino también sobre el organismo que lo contiene.

En la terminología de Ehrlich se dice que esos medicamentos son **parasitotrópicos** y **organotrópicos** a la vez. Está admitido que los compuestos químicos tienen una acción electiva (afinidad o **tropía**) sobre determinadas agrupaciones químicas de un organismo. Hay sustancias que se fijan sobre el tejido nervioso (**neurotrópicas**), otras sobre las grasas (**lipotrópicas**), sobre los parásitos (**parasitotrópicas**) etc.

Buscar un medicamento que sea lo más parasitotrópico y lo menos organotrópico posible es el fin de la quimioterapia experimental.

Para explicar el mecanismo íntimo de esa afinidad, Ehrlich ha sentado su "**hipótesis de la cadena lateral**".

Ehrlich supone que las moléculas del protoplasma están constituidas por un núcleo central y una serie de grupos químicos—quimioceptores—que constituyen otras tantas cadenas de unión por las cuales se unen a las agrupaciones químicas de un alimento que con ellos tengan afinidad, obteniéndose las sustituciones que mantendrán la actividad vital. Estas cadenas laterales o de unión son las que contribuyen a la nutrición del edificio molecular del protoplasma. Cada cadena al unirse con el grupo afin alimenticio pierde por ese hecho su afinidad, pero la actividad vital del protoplasma que renueva constantemente sus elementos, hace surgir una nueva cadena por cada una que se satura, sin que este metabolismo se detenga.

Si, por el contrario, en vez de una sustancia alimenticia, lo que se pone en contacto en la célula es un elemento extraño a ella o sea una sustancia tóxica, las cadenas laterales de la célula serán saturadas y como el nuevo elemento no nutre la célula ésta perecerá, si la saturación ha sido completa.

Tanto en uno como en otro caso, nos referimos a la célula en general, pero ésta tanto puede pertenecer a un organismo complejo y multicelular tal como el hombre, como a un organismo unicelular tal como una bacteria.

Se deduce, pues, de lo dicho que para que una bacteria pueda ser destruída, es necesario ponerla en contacto con una sustancia no alimenticia por la cual posea afinidad y que esa sustancia se encuentre en cantidad suficiente para saturar sus grupos quimioceptores.

Pero esta afinidad del parásito hacia la sustancia extraña parasitotrópica puede ser modificada si los grupos quimioceptores no han sido totalmente saturados, esto es, cuando la cantidad de esa sustancia (medicamento) introducida en el organismo que posee el parásito, es insuficiente. Como el parásito no es destruído éste se reproduce y da lugar a una nueva generación resistente a la misma sustancia, esto es, la nueva generación posee quimioceptores cuya afinidad ha sido disminuída. Si el tratamiento en dosis insuficientes se prosigue se llega a tener razas de parásitos que resisten dosis excesivas de sustancia parasitotrópica sin ser destruídos. Este fenómeno se observa muy bien en los tripanosomas tratados en dosis insuficientes por un compuesto arsenical; se dice que los tripanosomas han adquirido en esas condiciones la arseno-resistencia.

Como los parásitos insuficientemente saturados no han perdido su propiedad de reproducirse ni su virulencia, se comprende la ventaja que ofrece el destruírlos de una sola vez antes que su afinidad se modifique. De allí que Ehrlich aconseje siempre su "**Therapia magna sterilisans**", esto es la esterilización del organismo con una sola dosis.

La resistencia adquirida es a su vez específica, esto es, relacionada a la sustancia que la ha motivado. Un parásito resistente al atoxil lo es con relación a los derivados arsenicales pero en cambio no lo es con relación a los preparados del antimonio, ni con ciertos colorantes usados como tripanocidas. Las razas resistentes a los colorantes azoicos, no lo son con respecto a los colorantes básicos y viceversa.

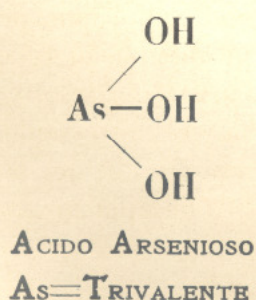
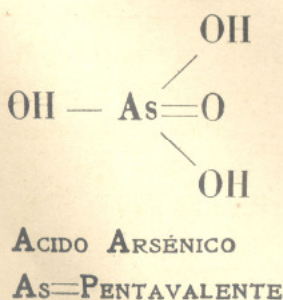
GENESIS DEL "606"

El atoxil fué el compuesto arsenical que sirvió de punto de partida para obtener el "606".

Este cuerpo ya había sido ensayado en 1903 por Ehrlich, contra el tripanosoma pero fué abandonado enseguida a causa de que *in-vitro* no ejercía acción destructiva sobre el parásito.

Habiéndole chocado la contradicción entre los resultados *in-vitro* e *in-vivo*, supuso que el atoxil no obraba directamente, sino que bajo la influencia de los tejidos se transformaba en otra sustancia que era la que actuaba como tripanocida. Dependiendo de esta transformación la actividad de una sustancia y no estando conformados todos los organismos para que la reacción sea igual en todas los casos, la acción organotrópica tenía que variar con los individuos. Así es que en algunos ensayos sobre animales, unos morían en soluciones débiles de una sustancia y otros resistían cantidades fuertes.

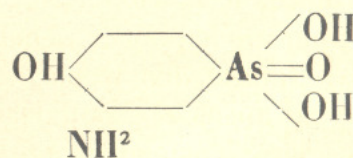
Esta diferencia la explicó Ehrlich haciendo notar que los compuestos del arsénico se agrupan al rededor de dos tipos de combinaciones: unas en que el arsénico se comporta como pentavalente y otras en las que actúa como trivalente, representadas ambas respectivamente por el ácido arsénico y el ácido arsenioso:



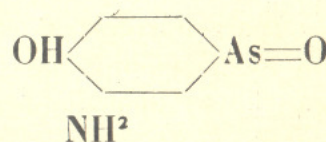
Los compuestos parasitotrópicos *in-vivo* e *in-vitro* serían aquellos que contuvieran el arsénico bajo su forma trivalente; los que contuvieran el arsénico pentavalente lo serían solo *in-vivo* por la reducción que los tejidos provocarían sobre ellos.

Estudiando compuestos arsenicales trivalentes, Ehrlich comprobó que esa regla era exacta lo que le permite afirmar que una de las condiciones necesarias para tener preparados arsenicales activos es que el arsénico de la molécula actúe como trivalente.

En donde más se nota la influencia de la trivalencia del arsénico es en los compuestos de reducción del ácido m-amidopoxifenil arsénico. Si comparamos por ejemplo estos dos cuerpos vemos que el último difiere por la ausencia de dos oxhidrilos funcionando el arsénico como trivalente.



ACIDO M-AMIDO-P-OXIFENILARSÍNICO



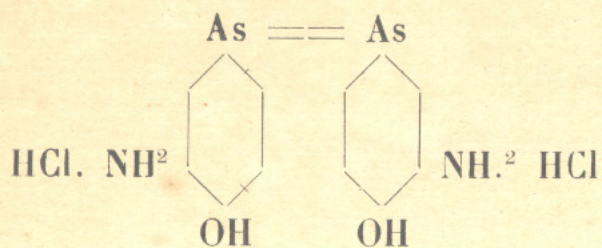
META AMIDO PARA OXIFENILARSENÓXIDO

Comparados los efectos fisiológicos, se nota una enorme diferencia.

El primero es un cuerpo poco tóxico, poco activo y que exige su empleo en dosis grandes para obtener efectos parasiticidas apreciables; *in-vitro* se necesitan dosis masivas.

El segundo, en cambio, es muy tóxico pero está dotado de propiedades espirilicidas y tripanocidas enérgicas. El arsenóxido en solución al 1/1000.000 destruye inmediatamente los tripanosomas en tubo de ensayo; en solución al 1/1.000.000 los destruye en media hora.

Pero el arsenóxido es fuertemente organotrópico. Combinando dos de sus moléculas con pérdida del oxígeno se llega a la fórmula del dioxi diamido-arseno-benzol o N.º 596 de Ehrlich. El clorhidrato de esta base constituye el 606 o Salvarsán,



En este cuerpo el arsénico funciona como trivalente. Es una sustancia dotada de un poder espirilocida energético, poseyendo una débil organotropia.

De todos los compuestos ensayados ninguno ofreció las ventajas del salvarsán, como realizando el ideal de un medicamento específico. Para llegar a este, no obstante, hubo necesidad de efectuar un número infinito de ensayos, obteniéndose los resultados más diversos pues basta una ligerísima modificación de la molécula para que las propiedades de la sustancia se modifiquen fundamentalmente.

En el estudio de los arsenicales orgánicos Ehrlich puso en evidencia también la influencia de la posición de los grupos funcionales en el núcleo bencénico, con relación a la actividad y estabilidad del preparado.

Después de la función trivalente del arsénico, el grupo interesante es el oxidrilo en posición **para** con relación al As; este oxidrilo influye en la propiedad espirilo-

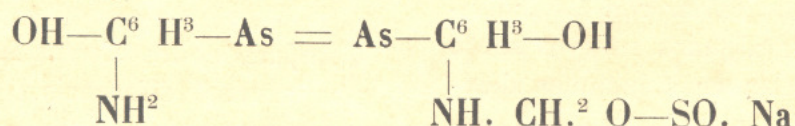
funcional, amidógeno de preferencia, el cual debía estar colocado en posición **orto** con relación al grupo capaz de formar sales (OH). Con el amidógeno se aumenta la estabilidad del preparado.

La introducción de un halógeno, el iodo, en posición **orto** con relación al grupo oxidrilo, produce la desaparición del poder tripanocida y un aumento notable de la función espirilocida. Este fenómeno puede ser explicado según Ehrlich en la siguiente forma: La introducción del halógeno disminuye la afinidad del radical arsénico, de tal manera que éste no es absorbido por el arsenoceptor sino en cantidad insignificante o nula. En cuanto a los espirilos estos absorben el compuesto porque es fijado por un halógenoceptor, cuya presencia hace presumir el resultado de la iodoterapia en la sífilis.

El salvarsán, no obstante, posee algunos defectos. Es algo oxidable; la presencia de dos H Cl le dan reacción ácida siendo su inyección, por consecuencia, irritante. La base libre es insoluble en el agua.

Estos defectos los ha reparado Ehrlich con su preparado N.º 914 o sea el llamado Neo-salvarsán.

La fórmula del nuevo preparado es la siguiente:



914—NEO-SALVARSAN

cida. Pero estos compuestos fenólicos se oxidan fácilmente y dan lugar a cuerpos cáusticos. Guiándose por lo que pasa con muchos otros derivados de la serie bencénica dedujo la utilidad de agregar un grupo

La fórmula muestra que este cuerpo es asimétrico contrariamente a lo que pasa con el salvarsán y los demás compuestos arsenicales. Es un cuerpo de reacción neutra, soluble en el agua y estable al aire.

(Continuará).