



PL 1

**ORGANO OFICIAL**

**DE LA**

**ASOCIACION**

**ESTUDIANTES DE Q. Y FARMACIA**



**AÑO IV**

**MONTEVIDEO, SETIEMBRE DE 1932**

**N.º 2**

*Ginola*

# ARSENICALES ORGANICOS

Por el Farm. VICENTE M. RUBINO

La publicación de esta clase, no tiene otro fin que el de satisfacer un pedido de los estudiantes.

Hoy entraremos a considerar cierta interpretación de la ciencia de curar que para Uds. es absolutamente desconocida. El tema — por mucho que me esfuerce — no puede tratarse dentro del tiempo en que reglamentariamente debe dictarse una clase. En primer lugar, porque no puedo concretarme al tema en sí; si así lo hiciera no tendría la seguridad de que se me ha entendido; por otra parte, la exposición carecería de valor educativo. En segundo lugar, porque siempre que me sea posible he de abandonar el papel de simple trasmisor. Ya es bastante penoso no poder opinar, aceptando — claro está — aquello de que en ningún problema de orden científico se debe opinar si no se ha trabajado en él. Quiero decir, pues, que trataré otros tópicos y puntos de vista que no están en el programa, pero que todos ellos contribuirán a aumentar la faz interpretativa del asunto.

Estimo además que siempre que sea oportuno, aunque en las clases de nuestra Facultad no se estile, se debe revelar el concepto que tenemos de los hombres de ciencia. Y aunque en este caso particular stoy obligado a referirme a Ehrlich, no diré nada de él, sino que valiéndome de un pensamiento del Prof. Estable, diré lo que podría decirse de todos aquellos que en pro de una verdad más, han entregado su vida entera.

El hombre de ciencia vive un suplicio eterno. El espíritu es incapaz de resolver los problemas que le afectan, y sin embargo va a ellos con fatal gravitación; como cae una piedra. El límite es una espantosa tortura de la inteligencia, y el hombre torturado tentará siempre una

nueva prueba. Y el hombre, cuando interroga al misterio del mundo, está como en la boca de un pozo: no tiene más respuesta que el eco de su propia voz. El por qué de las cosas, si es que lo tienen, se ha ido tan al fondo que no hay buzo que lo encuentre. Pero el hombre, quieran que no, está siempre junto al pozo con la terca ilusión del molino: al cielo se le caen las estrellas al agua, y la redonda cabeza del molino voltea y voltea con la creencia sublime y loca de que podrá subirlas en sus canjilones.

Veinte y cinco años de estudios ininterrumpidos necesitó Ehrlich para encontrar las explicaciones prácticas del principio que sintetizara con estas palabras: **Corpoca non agunt nisi fixata**. Y posteriormente a su Quimioterapia, aparecieron primero el 606 y después el 914, para cerrar un ciclo de investigaciones que tenía toda la apariencia de un ciclo sin fin. La evolución de las ciencias nos demuestra que los grandes descubrimientos, son la consecuencia obligada de ensayos anteriores que no pudieron ser decisivos en su época. Así como los descubrimientos de Pasteur, tuvieron antecesores de la talla de Cagnard de la Tour, Schroeder, etc., cuando Ehrlich dió cuenta de su medicación arsenical y de su nueva teoría, los arsenicales ya habían sido ensayados por Beechamps, Gauthier, Laveran. A pesar de eso la noticia del descubrimiento del 606, se dió con todos los honores, que sólo corresponden a lo realmente extraordinario. A ese chispazo genial de Ehrlich se le otorgó una explosión de entusiasmo y de publicidad; cosa muy natural por otra parte, desde que a la ciencia se le

debe admiración porque es de lo poco que se construye a base de interpretaciones y de hechos.

Pero si fué sorprendente el descubrimiento, mucho mayor fué la sorpresa de ver aparecer en escena un medicamento que tenía la pretensión de curar con una sola dosis. De manera, pues, que desde el punto de vista terapéutico, los trabajos de Ehrlich fijaron la atención sobre dos puntos:

- 1.º La tentativa de la esterilización del organismo.
- 2.º La aplicación del medicamento; en una sola dosis.

La primera condición nació con el conocimiento de los microbios patógenos y con el de los antisépticos; y realmente el 606, fué el primer medicamento químico que curaba una lesión con muy pequeñas dosis; así como fué el primero capaz de detener el avance — en ciertas condiciones experimentales — de los agentes patógenos que infectaban un organismo. Así mismo poseía la propiedad del *máximum poder trepanocida* con el *mínimum de toxicidad*; porque es necesario que se sepa que todas las sustancias utilizadas con el fin de destruir los parásitos, son a la vez venenos para los órganos vitales. Y el 606, no escapa a esta ley.

Lo otro, lo que se refiere a la aplicación del medicamento en una sola dosis, tal como lo pretendió Ehrlich en su espíritu, hasta hoy, sólo ha sido una deducción teórica.

Todo homenaje que se le tribute a Ehrlich, debe extenderse hasta sus colaboradores, Hata, en primer término.

Porque para el experimentar cuyas investigaciones abarcan un vasto dominio, el éxito, por lo general, está condicionado a la armonía inteligente de sus colaboradores. Estas palabras fueron expresadas gráficamente por Ehrlich: "Los pescadores que pretenden pescar en un río inmensamente grande, no lo lograrán si antes no colocan una barrera ininterrumpida de redes que cierre todas las salidas.

El estudio de los arsenicales es desde todo punto de vista, de una gran importancia. Demuestra, en efecto, mejor que cualquier otro, hasta dónde la constitución de un compuesto químico influye sobre sus propiedades fisiológicas y terapéuticas.

El As puro, es insoluble en el agua; no se absorbe; es inocuo y no se utiliza en terapéutica. Combinado a ciertos elementos es un veneno violento para todas las células vivientes; el hidrógeno arseniado, el ácido arsenioso, matan en dosis extremadamente débiles. Pero el As introducido en la molécula orgánica, puede adquirir una especificidad tóxica, para algunos micro-organismos, que por ese hecho pasa a ser uno de los medicamentos más heroicos de la terapéutica moderna. Luego, pues, los arsenicales inorgánicos y orgánicos son muy activos; la actividad se debe a la disociación de ellos, al nivel de las células y su toxicidad se debe a la mayor o menor rapidez con que esa disociación se produce. Dentro de esta similitud existe una diferencia importantísima: los arsenicales inorgánicos, sales del ácido arsenioso y del ácido arsénico, cuya actividad es intensa y por igual sobre todas las células del organismo, — sean orgánicas o parasitarias — son eminentemente tóxicos, porque se disocian fácilmente y porque desprenden con facilidad ión arsenioso; en el caso del ácido arsenioso se produce aún en sus simples soluciones acuosas; los arsenicales orgánicos compuestos en que el As está directamente unido al C en la molécula, son menos tóxicos porque no desprenden directamente ión arsenioso. La descomposición de estos compuestos en el organismo es lenta; su actividad predominará solamente sobre aquellas células que los fijan de un modo electivo, sean células orgánicas o parasitarias, y su disociación se produce solamente al nivel de esas células fijadoras, y después de su fijación. Estos últimos son de una complejidad molecular elevada; el radical arsénico y arsenioso está unido a restos moleculares

— distintos — fenólicos, metílicos, amílicos, etc., que son quienes dirigen la electividad de fijación de una droga sobre una células orgánica — organotropismo — o sobre una célula parasitaria — parasitotropismo. — Y por esta modalidad se presentan dotados de una especificidad de acción — antiparasitaria — que no la poseen los arsenicales inorgánicos porque no se disocian lentamente ni se fijan electivamente. La constatación de estas particularidades — lentitud de disociación intraorgánica y posibilidad de una fijación electiva sobre determinadas células o parásitos, antes que la disociación se produzca — hace que sea posible distinguir diversos grupos de drogas arsenicales. Bien mirado, las diferencias entre ellas, serán solamente de grados, pero entre los términos extremos son tan marcados, que desde el punto de vista terapéutico, son medicaciones muy diferentes.

Estos grupos son:

**Arsenicales inorgánicos**, casi siempre organotrópicos y parasitotrópicos a la vez; muy tóxicos; su fijación y su disociación, ocurre frente a cualquier elemento orgánico. Pertenecen a este grupo, el ácido arsenioso y sus sales y el ácido arsénico y las sales que le corresponden.

**Arsenicales orgánicos con arsénico pentavalente**, difícilmente organotrópicos, aunque con frecuencia parasitotrópicos; lentamente disociables y no se fijan — electivamente — a ningún tejido orgánico. Arrenal y cacodilato de sodio.

**Arsenicales orgánicos con arsénico trivalente**, fuertemente parasitotrópicos y escasamente organotrópicos; su fijación es electiva y se produce antes de ser fijados. Salvarsán y Neosalvarsán.

Desde el año 1896, a raíz de los trabajos de Armand Gauthier, fué que la medicación arsenical tomó vuelo, afirmándose las posibilidades terapéuticas del arsénico. Pero corresponden a Ehrlich y a su escuela, las notables investigaciones que culminaron con el descubrimiento de medicamentos dotados de enérgicas propiedades espirocidas y trepanocidas. Lo más

interesante de estos trabajos, es que todos ellos fueron la consecuencia de deducciones razonadas, fundadas sobre la constitución química de los cuerpos ensayados.

Siempre, aún en las épocas más lejanas de la medicina, el problema del mecanismo de las actividades tóxicas y medicamentosas preocupó a los hombres de ciencia. Cada escuela ha concebido ese mecanismo de una manera particular, y algunos de los aforismo más o menos lapidarios que nos legaron nuestros antepasados, son la fiel expresión de la idea que ellos tenían, de cómo actúan los medicamentos y venenos. Sin embargo, es de toda evidencia que las oposiciones sobre este asunto — que siguieron su marcha con el correr del tiempo — son el reflejo de las doctrinas médicas reinantes, a pesar de que estas no están confirmadas por hechos experimentales. El problema podrá abordarse solamente a la luz de los hechos que nos han sido revelados por el estudio de la constitución química de la materia organizada y de la materia viviente. Considerado desde este punto de vista el problema que nos ocupa, ha tomado, desde hace algunos años, un aspecto verdaderamente nuevo; y los medios experimentales y las consideraciones teóricas que sirvieron de base para su estudio, engendraron una ciencia nueva, que es la Quimioterapia.

Podríamos definir la Quimioterapia, como la ciencia que se propone investigar las causas que determinan la acción de los medicamentos, a la vez que estudia la creación de los medicamento, particularmente o específicamente adaptables a la realización de tal o cual finalidad terapéutica.

Mucho antes de pensarse en la posibilidad de llegar a obtener medicamentos, cuya naturaleza y constitución fueran, a priori, adaptables a determinada finalidad terapéutica, se debieron haber observado hechos que configurasen la posibilidad de establecer relaciones entre la naturaleza de algunos medicamentos y la naturaleza de las actividades que esos

medicamentos ejercerían sobre el organismo.

Los medicamentos difieren en su composición química bruta, y en su constitución. A la química orgánica se le llama química del carbono. En efecto: todos los compuestos orgánicos poseen carbono. Podríamos decir que el átomo de carbono es el átomo primordial. Además del carbono, el hidrógeno, el oxígeno, el nitrógeno, el fósforo, el arsénico y el azufre, concurren a formar parte de los compuestos orgánicos. Y el hecho de que un número tan reducido de elementos puedan, asociándose, engendrar un número infinito de combinaciones diferentes, no podría concebirse sin admitir que es posible una variedad infinita también de maneras de enlazarlos y una variedad también infinita, de ubicaciones de esos mismos elementos; los unos con respecto a los otros y todos con respecto al átomo de carbono. Luego, es necesario considerar a los compuestos orgánicos como edificios moleculares de muy distintas masas y de muy distintas arquitecturas. En estos edificios no se conoce el plano ni la forma verdadera y real de sus líneas arquitectónicas, pero por concepciones teóricas, reafirmadas por los hechos experimentales, se permite esquematizar la arquitectura de las moléculas orgánicas, sospechar su andamiaje y reducir este armazón a un pequeño número de formas esqueléticas fundamentales. Estas formas esqueléticas sólo poseen carbono e hidrógeno y por la sustitución de estos hidrógenos por otros radicales, es posible crear moléculas que fundamentalmente difieran unas de otras. En concreto: la manera de ser de una molécula orgánica depende esencialmente de dos factores: de la forma esquelética inicial y de los grupos que han sustituido al hidrógeno, en la molécula inicial.

Si se quiere comprender el problema de la Quimioterapia en su lucha contra el agente infeccioso, es necesario compenetrarse de estos tres puntos principales:

1.º El MICROBIO o agente patógeno. Organismo generalmente monocelular, pe-

ro cuya aparente simpleza morfológica — relativa desde luego — encubre una extraordinaria complejidad química. Esta unidad celular, está constituida por una infinidad de moléculas químicas, que por su estructura propia y por su arquitectura, hace que cada especie de microbio tenga una autonomía que lo caracteriza. Además, la célula microbiana acentúa más su complejidad, por el estado físico-químico bajo el cual se presenta. El estado coloidal, por la naturaleza de las miscelas, por su carga eléctrica, distinta, y por el sustrátum químico que las constituye, se presta a una infinita diversidad de acciones, que explican las reacciones tan variables de cada especie microbiana. Pero este conjunto, por razones de su propia complejidad, presenta una especificidad para cada microbio. La experiencia demuestra que cada microbio reacciona a su modo, sobre determinado compuesto químico. Este hecho es tan capital que constituye la base de la Quimioterapia.

2.º El ORGANISMO, domicilio del parásito y del microbio. Los tejidos, sustancia viviente, reaccionan a su vez, por su propia cuenta, frente a la acción del medicamento. Y el medicamento ejercerá sobre ellos y sobre el agente patógeno su actividad.

Como todos los que han tratado de penetrar los misterios de la vida sin lograrlo, no obstante haberse acercado bastante, Ehrlich, estableció que la célula no podía ser considerada como la unidad viviente, porque se compone de dos partes muy desiguales y cuyas funciones son diferentes. A estos elementos constitutivos de la célula, más allá de los cuales no puede penetrar el análisis — en el estado actual de la ciencia — les dió el nombre de moléculas vivientes o moléculas protoplasmáticas, porque representan la **unidad viviente**.

Para Ehrlich, precisar la composición y la estructura química de la molécula viviente, fué en extremo difícil, porque es compleja al infinito y porque está en un continuo estado de cambio. ¿Acaso, no es

una propiedad de ella, crecer, asimilar, desasimilar continuamente, de tal modo que parece disponer de concesiones incessantes y de sentido inverso: una, seguida por las sustancias exteriores relativamente simples, que gracias al juego de las fuerzas vitales, se elevarán a la categoría de materia orgánica, para formar parte — durante algún tiempo — de la molécula protoplasmática; otra, que arrastra las materias usadas y todos los detritus de la actividad vital? Es decir, que el carácter esencial de la molécula viviente es la inestabilidad o la mutabilidad química; y esto es una verdad tan grande, que a partir del momento en que se fija su composición, esta molécula ya no es más que materia orgánica muerta.

3.º EL AGENTE MEDICAMENTOSO, compuesto químico definido, que posee en su molécula cierto número de grupos o funciones químicas diferentes, que le confieren una personalidad propia. Para no prolongar demasiado nuestras consideraciones en este apartado, dejaremos para el medicamento, lo que ya dijimos en el comienzo de esta disertación; agregaremos solamente que, los medicamentos que poseen una acción farmacológica semejante, poseen cierta homología en su estructura química o contienen las mismas agrupaciones atómicas características, aunque en el primer momento parezca que esos medicamentos difieren totalmente. La actividad farmacodinámica, no se debe ni a su fórmula bruta, ni al número de átomos reunidos en una u otra molécula; sino solamente a la distinta manera de agrupación de esos átomos y a la estructura molecular más íntima a que se debe

recurrir para investigar la causa determinante de la acción de los medicamentos que intervienen en una parte dada del organismo.

Las vías sanguíneas son las encargadas de hacer que el medicamento circule por todo el organismo, una vez que el medicamento ha sido absorbido. Y los diferentes tejidos del organismo — en su eterna disputa con la sangre — se encargarán de que el medicamento se deposite en ellos, lógicamente distribuidos, en mayor o menor cantidad y más o menos rápidamente. Ehrlich demostró, terminantemente, que la distribución del medicamento en el organismo, está regida por afinidades químicas o físico-químicas y que por lo tanto las combinaciones entre el medicamento y los plasmas celulares, son electivas. Si el medicamento es fijado por un solo tejido u órgano, se trata de un medicamento **monótrofo**; si es fijado por varios a la vez, **polítrofo**. De esto se desprende que no es uniforme la distribución del medicamento en el organismo; además, la cantidad que cada órgano fija, es independiente de su volumen y de su peso.

Considerando indistintamente a todo organismo infectante como a una célula o a un grupo de células que llevan dentro de nuestro cuerpo una vida análoga a la de nuestros órganos vitales, es lógico que el tratamiento de las enfermedades ocasionadas por él, pueda ser encarado tratando de hallar una sustancia dotada de propiedades fuertemente parasiticidas o bactericidas. Pero, desgraciadamente, la mayoría de los antisépticos conocidos que podrían destruir los agentes infectantes, son tóxicos, que obran a la vez sobre

Señor Farmacéutico:

A Ud. le interesa nuestra causa que es la suya;

Sea socio protector

nuestros órganos; es decir, que son parasitótopos y organótopos a la vez, dificultad digna de tenerse en cuenta al emplearlos, ya que en el momento de su empleo pueden plantear cuestiones fundamentales, porque o se da en dosis muy pequeñas, para que no sea tóxico, pero que por la propia pequeñez de la dosis no es eficaz, o se da una dosis alta para que sea enérgica, pero corriendo el riesgo de provocar lesiones orgánicas.

La relación entre la dosis curativa C y la dosis máxima tolerada T, muy vecina de la dosis tóxica C/T, es a la que se le llama índice quimioterápico.

Para explicar el mecanismo íntimo de la afinidad o de la acción electiva que los compuestos químicos tienen sobre determinadas agrupaciones químicas de un organismo, sentó Ehrlich su hipótesis de la **cadena lateral**.

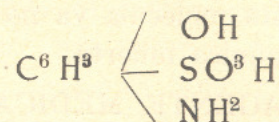
Supuso que las moléculas del protoplasma están constituidas por un núcleo central y una serie de grupos químicos —quimioceptores— que constituyen otras tantas cadenas de unión por las que se unen a las agrupaciones químicas de una sustancia que tenga afinidad con esos quimioceptores. Cuando estas cadenas de unión o cadenas laterales se unen a las agrupaciones químicas de un alimento que tenga afinidad con sus quimioceptores, pierden por esa misma razón su afinidad; pero como la sustancia alimenticia nutre a la célula, ésta, que en esas condiciones puede renovar constantemente sus elementos, genera una nueva cadena por cada una que se satura; luego el metabolismo de la vida no se detiene. Pero, si en lugar de una sustancia alimenticia, lo que llega al contacto de la célula es un elemento extraño a ella, o sea una sustancia tóxica, las cadenas laterales de la célula se saturarán como en el caso anterior, pero como esta sustancia no nutre a la célula, esta perecerá si la saturación ha sido completa.

Buscando la manera de representar la arquitectura de semejantes moléculas protoplasmáticas, que aunque ofrecen una

variación continua guardan siempre sin embargo su especificidad, llegó Ehrlich a la conclusión de que son comparables a los cuerpos orgánicos complejos, pertenecientes a la serie del benceno, que están formados por un núcleo central fijo, que caracteriza a la molécula — y por cadenas laterales soldadas a este núcleo, poseyendo cada una funciones químicas diferentes, susceptibles de modificaciones múltiples, variables según sus propias funciones.

Como ejemplos concretos citó el del ácido fenol-sulfúrico y el del ácido amino-fenol-sulfúrico.

El primero,



posee un núcleo central, el núcleo bencénico  $\text{C}^6\text{H}^6$ , al que se le han soldado dos cadenas laterales, sustituyendo a dos hidrógenos; una representa la función fenol OH y la otra la función ácida  $\text{SO}^3\text{H}$ .

En el segundo,



hay añadida una tercera cadena caracterizada por la función  $\text{NH}^2$ . Y bien: por sus sustituciones sobre estas cadenas laterales, es como se verifican las reacciones y cambios que constituyen las propiedades químicas de estos cuerpos orgánicos; y el núcleo central no sufre ninguna modificación. Lo mismo le ocurre a la molécula protoplasmática; el núcleo central permanece fijo; y es quien asegura la especificidad de la molécula, y que hace en suma, que a pesar de sus incesantes variaciones, una molécula hepática siga siendo la misma, y no se confunda con una molécula conjuntiva o una molécula nerviosa. Luego, pues, cada una de estas moléculas, por su propia personalidad y gracias a las cadenas laterales que posee, puede fijar del exterior distintas sustancias; o por el contrario, eliminarlas, por modificación de estas cadenas, pues cada una tiene funciones diferentes.

En la molécula viviente algunas de estas cadenas tienen una importancia primordial, pues ofrecen una doble afinidad: una para los cuerpos indispensables para los cambios nutritivos que se encuentran en el medio ambiente; la otra, para las diastasas encargadas de la elaboración de las materias nutritivas. En resumen: estas cadenas son las que uniendo los compuestos alimenticios a los fermentos, realizan una de las condiciones exigidas por las acciones diastásicas necesarias para el entretenimiento de la vida.

Evidentemente, la comparación de Ehrlich es, si se quiere, imperfecta, porque hay una gran diferencia entre sus ejemplos y la molécula protoplasmática, cuyo peso y complejidad es considerable; sin embargo es apropiada para que se comprenda la concepción de Ehrlich, referente al esquema de constitución química de la molécula protoplasmática y para demostrar además que esta está en perfecto estado de cambio, gracias a sus cadenas laterales, sin que por esto pierdan su personalidad, que se la deben por entero a su núcleo central. De acuerdo con Ehrlich, para que una bacteria pueda ser destruida, deberá estar en contacto con una sustancia no alimenticia y para la cual posea afinidad; además, 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 quimio-

ceptores no han sido totalmente saturados, esto es, cuando la cantidad de esa sustancia — medicamento — introducida en el organismo del parásito es insuficiente. Como por esta razón el parásito no es destruido, este se reproduce y da lugar a una nueva generación resistente a la misma sustancia; o de otro modo, la nueva generación posee quimioceptores cuya afinidad con ese medicamento ha disminuido. Si el tratamiento en dosis insuficientes se prosigue, se llegan a obtener razas de parásitos que resisten dosis elevadas de esa sustancia parasitotrópica sin ser destruidos. Queremos decir que si la sustancia empleada es un arsenical, por ejemplo, esos parásitos han adquirido la arseno-resistencia o que se han mitridatizado.

Y frente a la realidad de tan ruidoso fracaso, que implicaba nada menos que la impracticabilidad de su método, fué que en el espíritu de Ehrlich hiciera carne la pretensión de curar con una sola dosis, aconsejando por lo tanto su **terapia magna sterilisans**, esterilizar el organismo con una sola dosis.

La resistencia adquirida, relacionada a la sustancia que la ha motivado, es a su vez específica. Un parásito resistente al Atoxyl, lo es con relación a todos los arsenicales, pero en cambio no lo es con relación a los derivados del antimonio, ni con ciertos colorantes conocidos como trepanocidas.

Montevideo, Setiembre de 1932.

**Estudiantes:**

**No seáis indiferentes a vuestra causa**

**Asociáos**