

# Algunas Nociones de Quimioterapia

por el estudiante Eduardo J. Miguel



Desde los tiempos más remotos, la Química ha sido, al lado de la Física y de otras ciencias naturales, uno de los más firmes pilares de la ciencia médica; pero en ninguna época la Química ha influido tanto en los problemas de la Medicina, como en la actualidad.

Podemos admitir que es bajo dos aspectos fundamentales que la Química interviene en la ciencia médica: en la faz analítica, determinando la naturaleza de las alteraciones funcionales y, por otra parte, por un camino opuesto, en la síntesis de compuestos químicos, capaces de ser empleados en terapéutica. Es a esta última aplicación de la Química que se relaciona estrechamente la Quimioterapia.

La Quimioterapia considerada en su sentido más amplio, es la ciencia que se ocupa de las relaciones entre la constitución química de las sustancias medicamentosas y su acción terapéutica.

Desde tiempo inmemorial, el hombre ha hecho de una manera más o menos consciente terapéutica química, sea que haya utilizado las especies minerales nativas; los vegetales, o sus principios activos, o finalmente preparando sustancias químicas nuevas, tanto orgánicas como inorgánicas.

Pero esta terapéutica esencialmente empírica, no es la quimioterapia. Recién en la segunda mitad del siglo pasado, con las síntesis de Berthelot, y las ideas geniales de Kekulé, sobre la tetravalencia del carbono y del exágono bencénico, después que la medicina experimental fué fundada en sus métodos y en sus fines por la obra de un Claudio Bernard, de un Marey y de

un Pasteur, recién entonces la quimioterapia ha empezado a constituirse en una ciencia independiente.

**Desarrollo de la Quimioterapia.** — Antes de 1850 no había más que terapéutica química al lado de la constituida por las drogas naturales, animales o vegetales. Era en la época en que se encontraba en pleno auge, la querrela entre unicistas y dualistas; y es a uno de los defensores del unicismo, Augusto Laurent, a quien debemos el primer trabajo en Quimioterapia.

Era la época en que Magendie acababa de evidenciar el origen medular de las convulsiones producidas por la estriquina. Laurent conoció esas experiencias y repitiéndolas con los derivados halogenados de la estriquina pudo probar que la introducción de halógeno en ese alcaloide, no había modificado sus propiedades fisiológicas, porque inyectando al perro el alcaloide así transformado pudo reproducir las mismas convulsiones que con la estriquina pura. Se llegó a la conclusión de que la introducción de halógeno en una molécula, no cambia sus propiedades generales. Sin duda, como fué demostrando más tarde, es posible por acumulación en una misma molécula, o de otros elementos, o también por otras transformaciones en la estructura, que se llegue a modificar las propiedades de esa molécula, pero, por la experiencia de Laurent, se adquiría el conocimiento que la acción fisiológica de la estriquina se debía probablemente a la molécula entera, pues esa acción no cambiaba por la sustitución de un halógeno electro-negativo.

Después de Laurent, se realizan unas célebres investigaciones que pueden ser consideradas como el primer trabajo sistemático de Quimioterapia. Brown y Fraser llegaron a demostrar que la introducción por adición y no por sustitución, de ciertos grupos como los halogenuros de alquilo, en la molécula de los principales alcaloides, era susceptible de modificar las propiedades fisiológicas iniciales de esos alcaloides y conferir a los amonios cuaternarios resultantes de esas reacciones una propiedad común y nueva: la acción curarizante.

Así, mientras que una amina terciaria, por ejemplo  $\text{NR}'\text{R}''$ , posee pocas propiedades curarizantes, las adquiere o las refuerza cuando se convierte en  $\text{NR}'\text{R}''\text{CH}_3$ , por adición de  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ; sucedía lo mismo con otros alcaloides naturales, cualquiera fuesen sus propiedades iniciales. Dos conclusiones de gran importancia surgen del trabajo de los sabios ingleses: se constituía por primera vez la noción del grupo atómico fisiológicamente activo, y en segundo término se admitió, a partir de entonces, que era posible realizar acciones terapéuticas nuevas, modificando los alcaloides proporcionados por la naturaleza.

Por la misma época realizóse un descubrimiento de importancia, que vino a confirmar las ideas precitadas. Liebreich, puso en evidencia que el cloral, que se consideraba como una sustancia inerte, estaba dotado de propiedades hipnóticas notables, de una naturaleza hasta entonces desconocida. Liebreich, suponía la acción del cloral en la siguiente forma: puesto que el cloral libera  $\text{CHCl}_3$  por acción de los álcalis, se podía suponer que la alcalinidad del medio humoral debía liberar en el organismo  $\text{CHCl}_3$  y ejercer una acción sedante. No se tardó en constatar que no es ese el mecanismo de acción del cloral, y se admite actualmente que debe su acción al grupo  $\text{C Cl}_3$ , de donde surge una vez más la noción de grupo atómico activo, con caracteres precisos en quimioterapia.

Algunos años más tarde otro descubrimiento tuvo una importancia capital sobre la evolución de la quimioterapia y la industria química y fué la síntesis del ácido salicílico realizado por Kolbe en 1874.

Kolbe hacía actuar el  $\text{CO}_2$  bajo presión sobre el fenato potásico y comprobó que en esa forma se puede fijar el carboxilo sobre el núcleo bencénico y realizó así la primera síntesis industrial del ácido salicílico. De este modo, el salicilato de sodio pudo entrar en terapéutica y a su vez numerosos derivados salicilados de los cuales, el más importante, es la aspirina o ácido acetyl-salicílico.

El descubrimiento de las propiedades antitérmicas de la fenacetina por Hinsberg, condujo al primer antipirético usado en terapéutica y preparado por la gran industria; desde ese día se produjo la unión entre la industria de las materias colorantes, ya muy desarrollada, y la industria farmacéutica, cuyo desarrollo data de esa época. Se encontraba así una utilización de los paranitrofenoles que la industria de las materias colorantes preparaba en grandes cantidades, como subproductos de la fabricación de los ortonitrofenoles destinados a los colorantes derivados de la anisidina y la fenetidina.

Trabajando también en antipiréticos, Otto Fischer preparó la kairina, aprovechando la síntesis de la quinoleína, por Skraup. La idea de Fischer, de utilizar la quinoleína, porque su núcleo se encuentra en la quinina, es perfectamente lógica, puesto que la quinina tiene propiedades antipiréticas; luego, la experiencia demostró que, en efecto, la kairina tiene dichas propiedades, pero carece de acción específica sobre la malaria.

Luego de este descubrimiento, Knorr prepara la antipirina, excelente analgésico que aún se usa, sea directamente o bajo forma de derivados. La idea directriz de Knorr, era imitar la quinina, y creyó que el núcleo obtenido era de una estructura muy semejante, a tal punto, que le llamó

quinizina; luego pudo ver que derivaba de un núcleo especial, el de la pirrazolona.

Hasta esta altura de la historia de la quimioterapia, los trabajos fundamentales han sido concebidos y realizados por químicos. De aquí en adelante, son los fisiólogos quienes realizan los descubrimientos de más significación científica en el terreno de la Quimioterapia.

En 1888, Baumann y Kast, descubren un nuevo tipo de hipnóticos, el sulfonal. Este descubrimiento no tuvo su origen en ninguna idea preconcebida; fué completamente fortuito, es el ejemplo típico del papel que puede desempeñar el azar en las investigaciones científicas. Dichos sabios se proponían estudiar el destino en el organismo de las sustancias que poseen azufre, y al experimentar sobre el conejo con algunos derivados sulfonados, constataron la acción hipnótica de algunos de estos derivados. Apareció en quimioterapia un grupo totalmente nuevo y se pudo ver también la influencia del radical etilo en la exaltación de estas propiedades.

En el mismo sector, Emil Fischer y Von Hering, haciendo respectivamente el estudio químico y fisiológico de una serie de dialkilmalonilureidos, descubrieron el veronal. Pudieron también demostrar la influencia de algunos radicales, unos desfavorables como  $\text{CH}^3$ , otros, por el contrario, favorables, como  $\text{C}^3\text{H}^7$ .

Tenemos después uno de los descubrimientos de importancia capital en el desarrollo y evolución de la quimioterapia, y es la preparación de la stovaina, por Fourneau. El sabio francés, luego de muchos estudios sobre la cocaína, pensando que era posible simplificar la estructura general de este alcaloide, dejando las partes realmente útiles para su aplicación terapéutica, reunió dichas funciones en un soporte carbonado muy simple, comprendiendo sólo algunos átomos de carbono. Con este nuevo compuesto conteniendo las dos funciones anestésicas realmente características de la cocaína, obtuvo una sus-

tancia dotada de propiedades análogas, pero mucho más simples y menos tóxicas, a pesar de ser tan activa como la cocaína.

Hasta aquí llegamos con la enumeración de los principales descubrimientos de la quimioterapia sedativa; estos últimos años han sido también muy fecundos, pero queremos limitar nuestra descripción a las etapas más características.

Entramos ahora a la quimioterapia curativa. El primer trabajo en este sentido fué realizado en 1906 por Mesnil y Nicolle, del Instituto Pasteur de París. En ese entonces Ehrlich había puesto en evidencia la acción curativa del trypanroth o rojo de tripan, colorante azoico, en el mal de caderas experimental de la rata; siguiendo estas experiencias Mesnil y Nicolle, emprendieron el estudio de un centenar de colorantes azoicos sobre el nágana en la rata, tripanosomiasis que tiene como agente al *Tripanosoma Brucei*; vieron entonces que la acción curativa de algunas de dichas sustancias, estaba íntimamente relacionada con la presencia de un núcleo central y de ciertas cadenas laterales, como ya se había observado en las sustancias de acción puramente sedativa.

En 1908, aparece en quimioterapia una figura excepcional, verdadero creador de esta ciencia y que introduce conceptos que con el correr de los años se han transformado en nociones fundamentales: me refiero a Paul Ehrlich.

El genial investigador germano puso en evidencia la acción curativa del ácido aminofenilarsínico y sus derivados en la sífilis, luego creó los arsenobenzoles denominados 606 y 914 o también Salvarsán y Neosalvarsán, que se muestran con una acción curativa rigurosamente específica y son utilizados en terapéutica desde hace más de veinte años con la misma seguridad y el mismo éxito. La circunstancia de haberse publicado en esta revista algunos artículos sobre los arsenicales de Ehrlich, me inhibe de hacer más extensa

la descripción de la obra del sabio alemán.

Sus conceptos sobre organotropismo y parasitotropismo, su teoría de las cadenas laterales, la creación de los antisépticos internos, sus ideas sobre lo que se ha denominado Terapia magna sterilisans, son algunas de las grandes innovaciones que introdujo en quimioterapia esa figura extraordinaria a quien tanto debe la humanidad.

La escuela francesa tuvo también su participación en el estudio de los arsenicales, pero por vías un poco distintas, pues partía del concepto de que el arsénico trivalente no era, como lo creía Ehrlich, indispensable a la acción específica. En este orden de ideas, trabajando en forma sistemática con los ácidos arsénicos, Fournéau llegó a descubrir para el ácido metaaminoparaoxiarsénico cuyo derivado acetilado es el stovarsol, propiedades preven-

tivas y curativas particularmente interesantes, dado que el producto es muy poco tóxico y puede ser administrado por vía bucal, mientras que los otros arsenobenzoles son utilizados sobre todo en inyecciones intravenosas.

Finalizando esta descripción cronológica, llegamos al gran descubrimiento de los últimos años, una sustancia que no pertenece a los arsenicales y que se relaciona, a pesar de no ser una materia colorante, al violeta de Trypan o trypanblau de Mesnil y Nicolle. Este producto es el 205 Bayer ó 309 Fournéau; es una urea compleja, de peso molecular elevado, cerca de 1300. Su acción terapéutica es absolutamente específica en el tratamiento de algunas tripanosomiasis experimentales, para las cuales su coeficiente terapéutico llega a 300.

La juventud que vivís es una fuerza de cuya aplicación sois los obreros y un tesoro de cuya inversión sois responsables. Yo os digo con Renan "La juventud es el descubrimiento de un horizonte inmenso, que es la vida"

de "Ariel" Rodó.