

UN SIGLO DE SALVARSÁN®

UNA HISTORIA APASIONANTE



9 de marzo del año 1911: la revista *The New England Journal of Medicine* publicó un artículo acerca del empleo de Salvarsán® en un cuadro clínico de [pénfigo crónico](#), enfermedad auto-inmune contra las células de la piel que se expresa en ampollas y úlceras cutáneas. Una semana después, un capitán médico, *Harold Jones*, dio a conocer la administración de Salvarsán® a veinte soldados diagnosticados de [sífilis](#) en el *Walter Reed General Hospital* [*Jones HW. Report of a series of cases of syphilis treated by Ehrlich' arsenobenzol at Walter Reed*

General Hospital. District of Columbia. Boston Med Surg J 1911; 164: 381-3]. En la comunicación se daban los nombres de los soldados, algo impensable hoy día, pero que no estaba mal considerado hace un siglo.

Durante los años siguientes se produjo una avalancha de publicaciones sobre Salvarsán®, la “bala mágica” como de sólo se denominaba [*Schwartz RS. Paul Ehrlich' magic bullets. N Engl J Med 2004; 350: 1079-80; Riethmiller S. From Atoxyl to Salvarsan: searching for the magic bullet. Chemotherapy 2005; 51: 234-42*]. Sin embargo, la aceptación del Salvarsán® en la praxis médica no fue inmediata [*French HC. Salvarsan® (“606”) and mercury in the treatment of syphilis. Lancet 1911; 178: 326-7*]. Los derivados mercuriales seguían teniendo gran predicamento, aunque poco a poco terminaron siendo desplazados por los derivados arsenicales en la práctica clínica. El desarrollo del Salvarsán® por *Paul Ehrlich* llegó en el momento oportuno. Situémonos en la época: hacía pocos años que *Louis Pasteur* y *Robert Koch* habían demostrado de modo indubitado el origen microbiano de las infecciones; en esos mismos años el descubrimiento del poder anestésico del éter dio comienzo a la era quirúrgica; y, casi al mismo tiempo, los trabajos de *Wilhelm Röntgen* y *Marie Curie* sentaron las bases teóricas para el desarrollo de las técnicas radiográficas y, con ellas, una visión como nunca hasta entonces de las estructuras corporales en organismos vivos. Tal vez sea justo reconocer que estos progresos científicos dieron inicio a la medicina moderna.

El concepto de “bala mágica” surgió a partir de la Histología, en aquella época una entidad científica independiente que dio lugar a trascendentes progresos, a la vez que bellos tratados. Una observación de los estudios histológicos era que determinadas técnicas de tinción permitían discriminar entre distintos tejidos. Se infirió que sería factible desarrollar sustancias que actuaran de manera específica sobre tejidos y órganos, soslayando otras estructuras tisulares. Y por extensión, se supuso que sería posible hallar sustancias capaces de actuar específica y discriminatoriamente sobre microorganismos sin afectar a las estructuras corporales. En esta premisa se fundamentaba el concepto de “bala mágica” que tanta importancia tuvo en el desarrollo ulterior de la farmacología.

El empleo de compuestos arsenicales en el ámbito médico nos retrotrae al Imperio Romano. En los escritos de *Hipócrates* se menciona el uso medicinal de *oropimente*, un mineral de *trisulfuro de arsénico* (As_2S_3). La terapéutica a base de preparados arsenicales perduró a lo largo de la Historia. Hace ahora dos siglos se formuló la *solución Fowler*, empleada para diversas patologías, entre ellas las leucemias. Y en fecha tan reciente como el año 2000 la *Food and Drug Administration (F.D.A.)* norteamericana autorizó la prescripción de *trióxido de arsénico* (As_2O_3) para el tratamiento de la *leucemia polimielocítica*.

Antoine Béchamp preparó en el año 1869 una mezcla de arsénico y un tinte, al que añadía tinción de anilina para atenuar la toxicidad. Este preparado quedó relegado al olvido durante casi 40 años, hasta que fue redescubierto por *Walter Schild*, médico germano, quien lo empleó con el nombre de *Atoxyl*® para diversas afecciones dermatológicas. La denominación *Atoxyl*® hacía referencia a su “ausencia” de toxicidad, que, no obstante, sería inaceptable según los criterios actuales. [*Riethmiller S. From Atoxyl to Salvarsan: searching for the magic bullet. Chemotherapy 2005; 51: 234-42*]. *Harold Wolferstan Thomas*, del *Liverpool School of Tropical Medicine*, ensayó *Atoxyl*® a partir del año 1905 en el tratamiento de la *tripanosomiasis* o enfermedad del sueño.

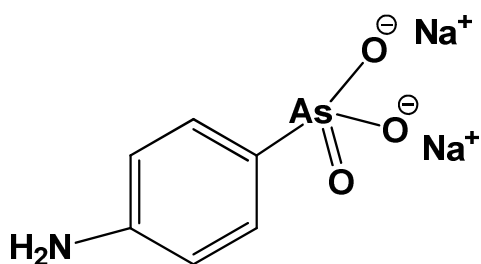
Paul Ehrlich retomó los trabajos de *Harold Wolferstan Thomas*, formando un equipo de trabajo junto a *Sahachiro Hata* y *Alfred Bertheim*, a quienes me referiré más adelante. El triunviro de científicos (*Paul Ehrlich*, *Sahachiro Hata* y *Alfred Bertheim*) buscaba sintetizar un compuesto menos tóxico que *Atoxyl*®, que pudiese ensayarse en animales de experimentación (ratones).

RETROSPECTIVA DE LOS COMPUESTOS ARSENICALES

En el año 1858, *David Livingston*, médico y misionero escocés, renombrado explorador de África Central, hasta entonces una *terra incognita*, comenzó a usar la

Solución Fowler [preparado de *arsenito potásico* ($KAsO_4$) al 1%] para aliviar la sintomatología de la enfermedad del sueño [*Livinston D. Arsenic as a remedy for the tse-tse bite. Br Med J. 1858; 1: 360-1*]. Este uso se impuso tras la demostración de *David Bruce* en el año 1896 de que los tripanosomas desaparecían de la sangre de animales afligidos por *nagana*, una de las denominaciones con que era conocida la “enfermedad del sueño”. Por aquella época se pensaba que las distintas manifestaciones clínicas de la “enfermedad del sueño”, que afectaba tanto a animales como humanos, eran patologías diferentes. Sin embargo, se trata de una única enfermedad, causada por un número limitado de especies del género *Trypanosoma*, protozoos parásitos transmitidos mediante la picadura de la mosca hematófaga *tsé-tsé* (diversas especies del género *Glossina*). La parasitosis se expandió de forma epidémica en el cuatrienio 1886 – 1890 en las zonas boscosas centroafricanas, incrementándose su incidencia del 13% al 73% aproximadamente. Se temió entonces que la enfermedad podría llegar a despoblar los países del centro del continente, todos ellos, a la sazón, colonias europeas. Solo en lo que hoy día es Uganda, se estima que la tripanosomiasis mató a más de 250.000 personas durante las dos primeras décadas del siglo XX.

A finales del siglo XIX, *Alfred Lingard*, en *Muktesar*, India (entonces colonia británica) ensayó la *Solución Fowler* en caballos infectados por un tipo de tripanosomiasis denominada *surra*. Tres años después, en 1902, *Felix Mesnil*, entonces en el *Instituto Pasteur* de París, logró infectar ratones con tripanosomas. La inyección con la sal sódica del ácido arsenioso (sal sódica del AsO_4H_3) en estos ratones lograba una rápida desaparición de los tripanosomas de la sangre periférica de los roedores, pero los parásitos reaparecían rápidamente causando la muerte de los animales irremisiblemente. [*Laveran C.L.A., Mesnil F.E.P. Trypanosomes et Trypanosomiasis, Paris: Masson et Cie; 1904*].



ATOXYL®
4-Aminofenil-arsonato sódico

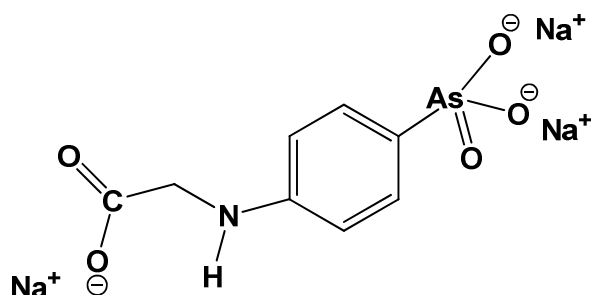
Antoine Béchamp sintetizó en el año 1869 la sal sódica de la *meta-anilida del ácido fenilarsónico*, siendo comercializado por el laboratorio *Vereinigte Chemische Werke*, en *Charlottenburg*, afirmándose que era mucho menos tóxico que cualquier otro preparado arsenical usado con anterioridad. Se le denominó *Atoxyll®*, al que ya me he referido con anterioridad.

David Darmstädter, a la sazón director de *Vereinigte Chemische Werke*, estaba muy interesado en hallar tratamientos eficaces contra el cáncer. En este sentido financió

muchas de las investigaciones de *Paul Ehrlich*, quien trabajaba entonces en el *Instituto de Terapia Experimental de Frankfurt*. *David Darmstädter* hizo llegar a *Paul Ehrlich* muestras de *Atoxyl*®; y también obtuvo cultivos de tripanosomas enviados por *Edmond Nocard*, del *Instituto Pasteur* de París. Los estudios *no mostraron eficacia alguna de Atoxyl*® *contra los tripanosomas*. *Paul Ehrlich* abandonó sus estudios con *Atoxyl*®, reanudándolos tras la publicación de *Wolferstan Thomas* del *Liverpool School of Hygiene and Tropical Medicine* del año 1905, en la que describía la eficacia de *Atoxyl*® en animales con tripanosomiasis. Estos resultados contradecían las primeras observaciones en las que *Atoxyl*® se mostraba ineficaz cuando se ensayaba en células en cultivo infectadas por tripanosomas. La explicación teórica que se dio para justificar esta discrepancia era que, o bien *Atoxyl*® estimulaba la inmunidad de la persona o animal infectado, o bien que se metabolizaba *in vivo* a un compuesto *tripanosomicida*. La *German Sleeping Sickness Commission* solicitó al prestigioso microbiólogo *Robert Koch* que evaluase la eficacia de *Atoxyl*® en el tratamiento de la tripanomiasis que asolaba diversos países del este de África. Se sabía que un tratamiento breve con 500mg de *Atoxyl*® aclaraba la sangre de las formas hemáticas del parásito, pero solo temporalmente, durante unas 8 horas aproximadamente. Un tratamiento “eficaz” precisaba la administración continuada durante al menos un semestre. Esta práctica tenía graves riesgos, siendo el más temido la ceguera irreversible debida al daño causado por el fármaco sobre el nervio óptico (neuritis óptica).

Dos filántropos, ambos banqueros, *Georg Speyer* de *Frankfurt*, y *John D. Rockefeller*, de *New York* financiaron los trabajos de *Paul Ehrlich*. Con una donación de la viuda de *Georg Speyer* de 1 millón de marcos alemanes se construyó en el año 1906 un centro de investigación adyacente al *Instituto de Terapéutica Experimental*, denominado *Georg Speyer-Haus*. Comenzaron a sintetizarse multitud de derivados arsenicales, bajo el criterio de *Ehrlich* «*corpora non agunt nixi fixata*» (los cuerpos no actúan si no están juntos) haciendo referencia a que los fármacos y sus dianas farmacológicas, en este caso los parásitos, precisan estar juntos para que aquellos surtan efectos terapéuticos. Esto, que hoy vemos como evidente, no lo era tanto hace algo más de un siglo; y, de hecho, constituye uno de los fundamentos de la **Quimioterapia**. En esto se sustenta también el concepto de “**bala mágica**” (sustancia dirigida de modo específico contra el germen infeccioso). A raíz de estos postulados comenzó a cobrar entidad el concepto de **receptor** propuesto por *John Langley*, fisiólogo de *Cambridge*, Gran Bretaña. *Ehrlich* aceptó la idea de receptores, extendiendo a los fármacos la idea de especificidad de los anticuerpos que acababan de ser descubiertos por su colega *Emil von Behring*.

En la primavera del año 1907, *Paul Ehrlich* firmó un contrato con *Cassella Dye Works* para la explotación comercial de los derivados arsenicales que sintetizase fruto de sus investigaciones. Un año más tarde, en 1908, *Cassella Dye Works* fue adquirido por *Hoechst Dyeworks*. Uno de los resultados del equipo de investigación del que *Paul Ehrlich* pasó a formar parte, dirigido por *Alfred Bertheim* (responsable

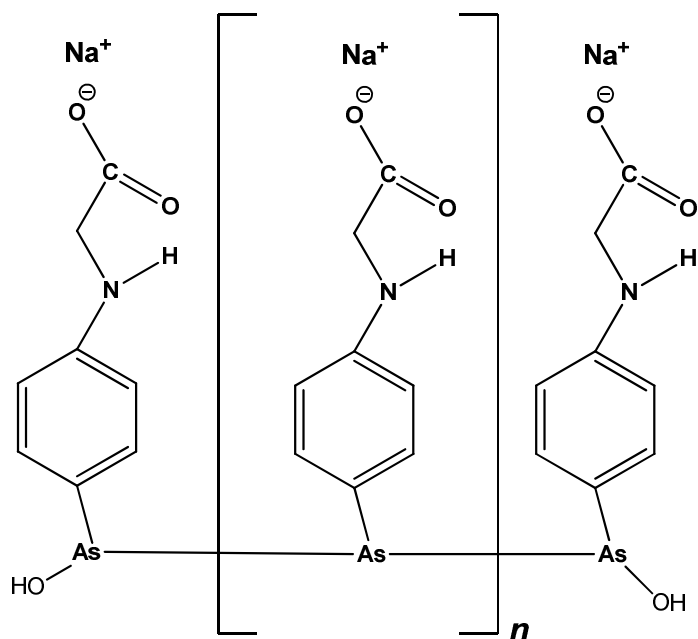


ARSACETIN (N-Acetil derivado del ATOXYL®)

químico de *Hoechst Dyeworks*) fue la síntesis del *N-acetil-derivado del Atoxyl®*, al que se denominó *Arsacetin*. Si bien en un principio parecía ser menos tóxico que el *Atoxyl®* del que derivaba, cuando se administraba a las dosis requeridas para lograr el efecto terapéutico tripanosomicida, daba

lugar a una grave alteración vestibular, que se manifestaba en los ratones a la manera del denominado “vals japonés” (los ratones comenzaban a girar sobre sí mismos como si estuviesen bailando un vals). Este efecto tóxico de tipo vestibular remedaba en cierta forma al ya descrito con *Atoxyl®*. Por la misma razón se infirió que *Arsacetin* también dañaría el nervio óptico causando ceguera irreversible, un efecto adverso ya entonces bien conocido del *Atoxyl®*. Tratando de soslayar esta grave toxicidad, se sintetizaron análogos con diversos sustituyentes en el anillo bencénico (cloro, hidróxido, ciano, sulfonato). Todos los derivados sintetizados manifestaban diversos grados de toxicidad; y ninguno mostró una potencia farmacológica superior.

Se precisaban dosis muy elevadas de *ácidos fenilarsónicos* para eliminar los tripanosomas en los cultivos obtenidos de ratones infectados por tripanosomiasis. Para explicar esto, *Paul Ehrlich* postuló que la actividad farmacológica de los *ácidos fenilarsónicos* requería una reducción química. Con esta premisa, se sintetizaron dos tipos de derivados, químicamente reducidos, del *ácido fenilarsónico*: *arsenóxidos* y *arsenobencenos*. Los primeros (*arsenóxidos*) se mostraron muy tóxicos para el parásito, pero también muy yatrogénicos; mientras los segundos (*arsenobencenos*) eran menos eficaces pero mejor tolerados. La investigación se decantó por la serie de los *arsenobencenos*, desdeñando los *arsenóxidos*, sin percatarse que gran parte de su toxicidad era achacable a las impurezas de los preparados.



ARSENOFENILGLICINA

(estructura correcta descifrada por Kraft, en Rusia

En aquellos años se pensaba que los *arsenobencenos* consistían en dos fragmentos unidos por un doble enlace entre sus respectivos átomos de arsénico. Un equipo de químicos dirigidos por Kraft en Rusia mostró el error: los *arsenobencenos* son polímeros cuyas unidades monómeras están engarzadas por enlaces simples entre sus respectivos átomos de arsénico. [Aun hoy día, en algunos textos aparece la fórmula errónea]. Los

polímeros, debido a su tamaño molecular, difunden escasamente al interior de las células de mamífero, razón por la cual se mostraban mucho menos tóxicos que los *arsenóxidos*, formados por moléculas más sencillas (dos monómeros unidos por enlaces "oxígeno-arsénico-oxígeno"). La acción quimioterapéutica de los *arsenobencenos* y *arsenóxidos* se demostró durante la década de 1920: ambos tipos de estructuras liberan moléculas de arsenito que contienen un único átomo de arsénico que reacciona con grupos *tiol* (—SH) de proteínas localizadas en la membrana del parásito.

Arsenofenilglicina ("compuesto 418") – una estructura arsenobencénica - surgió como un prometedor fármaco *tripanosomicida*. Comenzó a ensayarse en el año 1907, inicialmente con excelentes resultados, pero pronto se comunicaron graves reacciones de hipersensibilidad, mortales en algunos casos. A pesar de las objeciones planteadas por *Paul Ehrlich*, algunos clínicos juzgaron adecuado continuar usándola contra las formas más complejas de tripanosomiasis.

Alfred Bertheim (recodar: Director de *Hoechst Dyeworks*) sintetizó en el año 1907 un derivado del *arsenofenol* que era nominalmente el *compuesto 606* de una serie de síntesis. Un análisis erróneo llevó a considerarlo ineficaz como medicamento *tripanosomicida*; y durante un año aproximadamente quedó olvidado como un compuesto fallido.

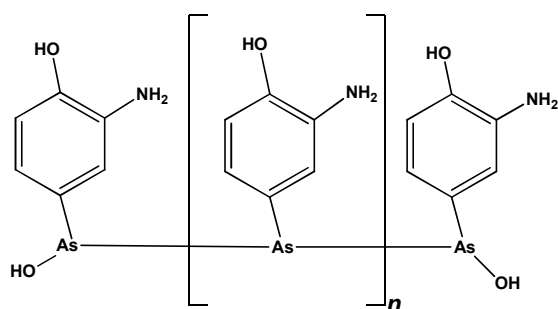
ENTRA EN ESCENA *TREPONEMA PALLIDUM*

Treponema pallidum, microorganismo etiológico de la sífilis, fue descrito por *Fritz Schaudinn* y *Erich Hoffmann*, en *Reichsgesundheitsamt*, en Berlín, en el año 1905.

Hoffmann propuso a *Ehrlich* estudiar sus compuestos arsenicales considerando la similitud entre las espiroquetas causantes de la sífilis y los tripanosomas responsables de la “enfermedad del sueño”. *Hoffmann* llevó a cabo ensayos con estos compuestos en pacientes sifilíticos ingresados en su Clínica de *Bonn*, donde era responsable de Dermatología.

Al mismo tiempo, *Paul Ehrlich* suministró sus productos a *Albert Neisser*, director a la sazón de una Clínica Dermatológica en *Breslau*. *Albert Neisser* llevó a cabo en el año 1907 estudios en la isla indonesia de Java con *Arsacetina* y *Arsenofenilglicina*. Los ensayos se realizaron en simios a los que se había infectado con cepas de *Treponema pallidum*. Estos estudios, publicados en el año 1908, confirmaron indubitadamente la eficacia de *Arsenofenilglicina*. Esta fue la primera vez que los compuestos sintetizados por *Ehrlich* y sus colaboradores fueron ensayados en animales. [Recordar que el único ensayo experimental en animales fue realizado con arseniato sódico en roedores por *Felix Nesmil*]. A este ensayo le seguiría pronto el modelo de infección sifilítica experimental en ratones, desarrollado por *Sacachiro Hata* en *Kitasato Institute*, en Tokio, Japón. Los estudios de *Sacachiro Hata* recuperaron del olvido al denominado “compuesto 606”, dados los excelentes resultados cuando se probaron en ratones a los que había infectado de manera experimental con cepas de *Treponema pallidum*. Y así, el **10 de junio del año 1909**, ***Paul Ehrlich* formuló una solicitud de patente del “606”** que fue presentada por ***Farbwerke Hoechst***.

Muestras del “compuesto 606” fueron enviadas a dos conspicuos Clínicos rusos: *Iversen*, entonces en el *Obuchow Hospital* para hombres, en San Petersburgo; y a *Alt*, en *Uchtsprunge (Altmark)*, ambas ciudades en Rusia. *Iversen* administró el compuesto a pacientes con infección causada por *Borrelia recurrentis*, una infección transmitida por garrapatas. Se consideraba que *Borrelia recurrentis* y *Treponema*



ARSFENAMINA (“Compuesto 606”)
SALVARSÁN®

pallidum tenían gran semejanza microbiológica. Estos ensayos fueron paradigmáticos de otros que les siguieron en distintos lugares y que confirmaron la eficacia del “compuesto 606” frente a la sífilis.

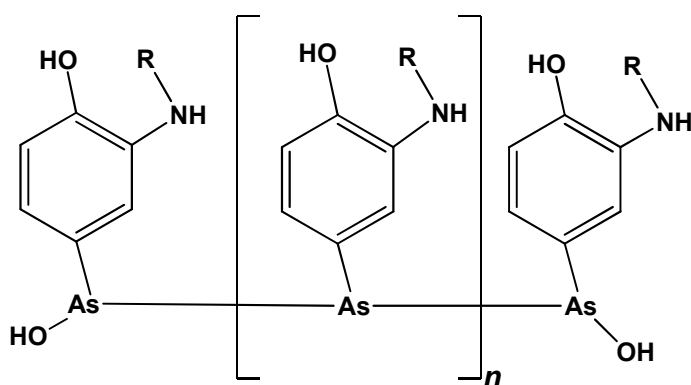
10 de abril del año 1910: *Paul Ehrlich* presentó su “compuesto 606” en el Congreso de Medicina Interna, en

Weisbaden. El “compuesto 606” fue bautizado como *Salvarsan*®, si bien era popularmente conocido como “606” o “Ehrlich-Hata 606”.

Muchos pacientes se consideraban curados tras una sola inyección intramuscular conteniendo 900mg de *Arsfenamina* (*Salvarsán*®). *Arsfenamina* en forma de polvo estaba contenido en una ampolla sellada. Antes de la inyección se añadía un álcali para suspender el polvo de *Arsfenamina*. La suspensión (*sal sódica de Arsfenamina*) se debía inyectar rápidamente antes de que precipitase de nuevo. Este proceder resultaba relativamente complejo en algunos casos. Poco después se adoptó un protocolo algo más prudente, consistente en administrar dosis más bajas (600mg), repitiendo la administración a intervalos de varios días hasta una dosis total acumulada de alrededor de 5g de *Arsfenamina*.

La *Arsfenamina* (*Salvarsán*®) y sus análogos fueron el tratamiento estándar de la sífilis hasta el final de la 2ª Guerra Mundial, cuando se dispuso de suficiente

cantidad de Penicilina a un coste asumible.

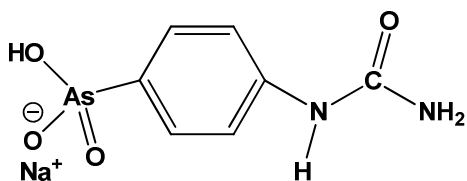


NEOARSFENAMINA (R: H, ó, CH₂SO₂Na)
SULFARSENAMINA (R: CH₂SO₂Na)

Muy poco tiempo después de iniciarse la producción de *Arsfenamina*, Hoechst Dyeworks patentó *Neoarsfenamina* (*Neosalvarsán*®), un derivado hidrosoluble de la *Arsfenamina*. Para ello *Arsfenamina* se trataba con *sulfoxilato de sodio* (una

sustancia usada en la industria de tintes). *Sulfoxilato sódico* (CH₃—SO₃HNa) se unía a algunos grupos amino del polímero (*Arsfenamina*) haciendo el compuesto menos susceptible a la oxidación. El compuesto así formado se denominaba *Neoarsfenamina* (*Neosalvarsán*®). Aun cuando era algo menos eficaz que *Arsfenamina* (*Salvarsán*®) tenía la ventaja de una administración más fácil y cómoda. Esta ventaja de índole práctico determinó que en muy poco tiempo solo se usase *Neoarsfenamina* en la praxis clínica. Este compuesto también fue el único tratamiento del ántrax hasta el desarrollo de los antibióticos.

Las inyecciones intramusculares de *Neoarsfenamina* eran muy dolorosas. La adición



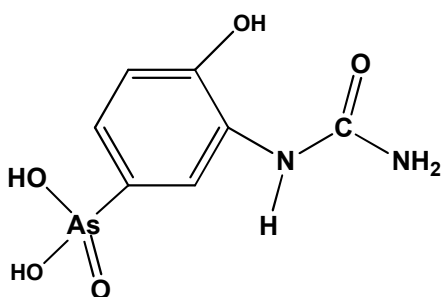
TRIPARSAMIDA

4-Ureidofenil-arsonato ácido de sodio

de un exceso de *sulfoxilato sódico* a la preparación daba lugar a la formación de *Sulfarsenamida*, proceder que reducía de manera muy notable el dolor asociado a la inyección intramuscular.

En el año 1919, *Walter Jacobs* y *Michael Heidelberg*, del *Rockefeller Institute* de *New York*, introdujeron *Triparsamida*, un ácido arsónico derivado de *Atoxyl*®. *Triparsamida* difundía en el tejido nervioso y, en consecuencia, era eficaz frente a la tripanosomiasis cerebral. Por desgracia, *Triparsamida* dañaba el nervio óptico, al igual que *Atoxyl*®, compuesto del que deriva. No obstante continuó siendo un tratamiento electivo contra la tripanosomiasis incluso bien entrada la década de 1960; y hasta muy recientemente en las formas resistentes de tripanosomiasis (vg tripanosomiasis gambiana).

Rockefeller Foundation patentó la *Triparsamida*. Sin embargo renunció a las regalías del medicamento al objeto de facilitar el acceso de las comunidades pobres donde la tripanosomiasis cobra su peaje más elevado en costes de salud, progreso y desarrollo. Esta actitud era acorde con el espíritu presbiterano del magnate *John D. Rockefeller*, quien creó la Fundación en el año 1901.

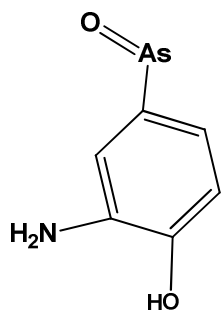


ACERTASOL

Ácido (4-hidroxi-3-ureidofenil) arsónico

Ernest Fourneau, del *Instituto Pasteur* de París, puso en entredicho que la neurotoxicidad de los ácidos fenilarsónicos fuera consecuencia de las elevadas dosis requeridas, sugiriendo que estaba relacionada con las impurezas de los preparados. Ensayó un sinnúmero de

derivados del ácido fenilarsónico, entre los que sobresalió *Acertasol* como anti-sifilítico y amebicida. *Acertasol* había sido usado ya en el año 1911 como uno de los intermediarios en la síntesis de análogos de la *Arsfenamina*. El preparado fue entregado a *Poulenc Freres* (los hermanos *Poulenc*, de los que, andando el tiempo surgiría el ya extinto laboratorio *Rhône-Poulenc*) para su fabricación a gran escala. Se le registró con el nombre de *Stovarol*®, retruécano del propio apellido (*Fourneau* se traduce como *stove* en inglés).

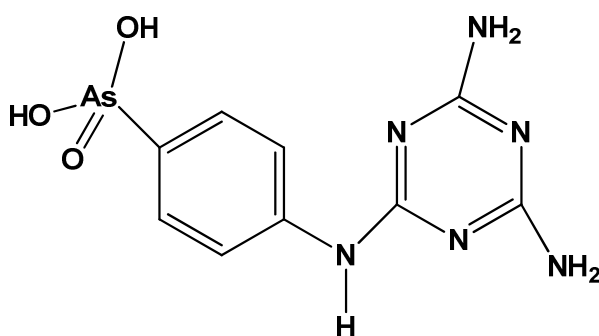


OXOFENARSINA
2-Amino-arsonilfenol

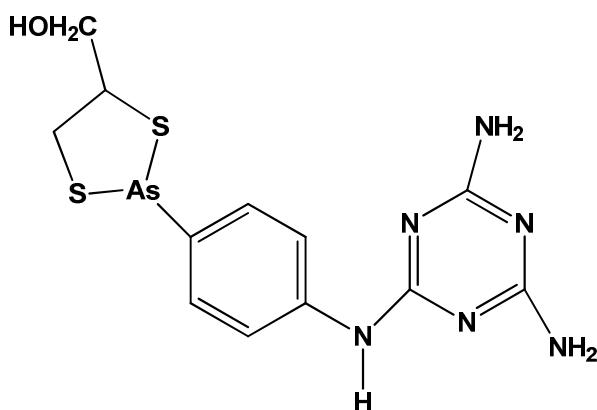
Oxofenarsina (un producto derivado de la oxidación de *Arsfenamina*) mostró una potente acción anti-sifilítica. *Oxofenarsina* era un compuesto simple, y no un polímero, por lo que su estabilidad físico-química era excelente, además de su administración causaba menos irritación. Otra ventaja era que podía ensayarse físico-químicamente en lugar de tener que someterse a bioensayo para estandarización.

Oxofenarsina se incluyó en la *British Pharmacopeia* del año 1963.

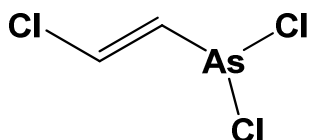
La constatación de que todos los fármacos *tripanosomicidas* contienen átomos de nitrógeno en su molécula, condujo a la síntesis en el año 1938 de Melarsen por el químico suizo *E. A. H. Friedheim*, partiendo de la estructura de la *melamina*. Preparó a continuación el análogo trivalente de *Melarsén* (más precisamente el análogo trivalente del *óxido de Melarsén*). Este compuesto mostró ser más efectivo, pero también más tóxico que *Melarsén*. En un intento de disminuir su toxicidad, *Friedheim* lo hacía reaccionar con varios reactivos con estructura *tiólica* (*mercaptanos*) al objeto de reducir su reactividad, infiriendo que así también se lograría reducir su toxicidad. Tras tratarlo químicamente con *dimercaprol* logró sintetizar *Melarsoprol* (también conocido como *Mel B*). *Melarsoprol* se introdujo en terapéutica en el año 1949 para el tratamiento de la tripanosomiasis humana en África. Hasta no hace muchos años, *Melarsoprol* siguió siendo el tratamiento de elección para la tripanosomiasis causada por *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma rhodesiense* (Rodesia era el nombre del actual *Zimbabwe*, cuando aún era colonia de Portugal).



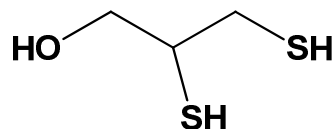
MELARSEN
Ácido (4-((4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil) arsónico



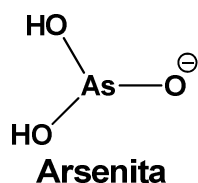
MELARSOPROL
(2-(4-((4,6-Diamino,1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil)-1,3,2-ditiarsolan-4-il)metanol



LEWISITE®
(E)-dicloro-(2-clorovinil) arsenita



DIMERCAPROL (BAL: British Anti Lewisite)
2,3-Dimercapto-propan-1-ol



En la búsqueda de derivados arsenicales para el tratamiento de la tripanosomiasis no todos fueron avances terapéuticos. *W. Lee Lewis*, de la *US Chemical Warfare Service* desarrolló un compuesto muy vesicante en el año 1918 al que denominó patronímicamente *Lewisite®*. Es una de las armas químicas más temidas, que se

absorbe a través de la piel, hidrolizándose para formar *arsenita*. Los temores de que *Lewisite®* pudiera ser usado durante la Segunda Guerra Mundial condujo al *British Ministry of Supply* (Organismo gubernamental creado en el año 1939 dentro del ambiente prebélico) a desarrollar un programa de investigación con el fin de descubrir un antídoto contra *Lewisite®*. Resultado de esta investigación fue la síntesis de *Dimercaprol* (más conocido por su acrónimo **BAL**, de **British Anti-Lewisite**). *Dimercaprol* se aplica bien como ungüento o por inyección. Su única indicación terapéutica es la intoxicación por arsénico. Pero el *Dimercaprol* también sirvió para sintetizar *Melarsoprol* a partir de *Melarsen* (ver párrafo anterior).

CONSIDERACIONES FINALES

La historia del desarrollo del Salvarsán® (y Neosalvarsán®) fue paradigmática en varios aspectos: de una parte, se aprendió que los medicamentos se mueven entre el beneficio y el riesgo, entre la salvación y la catástrofe (como se decía en una reciente editorial científica); pero también que la perseverancia es una actitud

imprescindible para el progreso de la Humanidad, valorada en términos de Salud y Bienestar personal y social. Y representa mucho más que el hallazgo de un medicamento ya obsoleto para tratar una grave enfermedad que estigmatizaba a quienes la padecían; hizo posible que se desarrollasen y aceptasen una serie de conceptos fundamentales en farmacología, siendo el de **Quimioterapia** el más importante.

Zaragoza, a 11 de noviembre de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza