

POSIBILIDADES DEL DISEÑO RACIONAL DE PROTOTIPOS FARMACOLOGICOS¹

DR. GUILLERMO CARVAJAL²

En este trabajo se discuten los diferentes caminos seguidos para el descubrimiento de prototipos farmacológicos. Se mencionan el "procedimiento de los tanteos" y las modificaciones químicas estructurales de drogas naturales para conocer las relaciones entre la estructura y la actividad. Discútese con amplitud, cómo la observación clínica de efectos secundarios de las sulfonamidas, ha conducido al descubrimiento de medicamentos nuevos.

Se subraya la importancia de usar los conocimientos básicos actuales de la fisiología, la bioquímica, la patología, y la farmacología, para que, adecuadamente integrados, permitan plantear hipótesis de trabajo razonables que conduzcan con menor esfuerzo, a la obtención de nuevos medicamentos.

Tres diseños realizados por el autor, sirven de ejemplo para comprender la posibilidad real de hacer diseños racionales de prototipos farmacológicos. Estos ejemplos se refieren a varios compuestos nuevos: tres con actividad antiepiléptica, uno con actividad citostática comprobada en el carcinoma mamario inducido en ratas y, finalmente, un nuevo agente activo contra las microfilarias de *Onchocerca volvulus*. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 86, 1969).

EL VASTO CAMPO de la farmacología contemporánea tiene entre sus múltiples ramas, la muy importante de elaborar nuevos fármacos. Esta, denominada por algunos "química medicinal", es mucho más compleja de lo que estrictamente abarca tal denominación.

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 16 de octubre de 1968.

² Académico numerario, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

En efecto, la química de los medicamentos estudia la síntesis de éstos, las modificaciones estructurales que puedan conducir a mejorar sus propiedades deseables y a disminuir o eliminar sus efectos indeseables; también estudia la naturaleza de los fármacos naturales (drogas), estableciendo sus estructuras químicas y las modificaciones estructurales, con la finalidad mencionada antes y, por último, estudia las relaciones entre la estructura química y la activi-

dad farmacológica. Sin embargo, la inmensa mayoría de los fármacos que han pasado a la categoría de medicamentos, no han sido siempre descubiertos por químicos especialistas en la química medicinal; en efecto, muchos fármacos de origen natural han derivado de remedios vegetales o animales usados por diversos grupos étnicos en diversos lugares del mundo o bien de la búsqueda sistemática de un efecto deseado, empleando en ello una enorme cantidad de compuestos de naturaleza química muy diversa. Esto último denominado "procedimiento de los tanteos" es el que, en manos de los farmacólogos, ha producido la gran mayoría de los medicamentos sintéticos en uso.

Hay también un procedimiento más racional que ha permitido descubrir muchos productos importantes, y es el derivado de la observación clínica de los efectos secundarios producidos por algunos medicamentos. Así por ejemplo, a raíz del descubrimiento del "prontosil rubrum" por Domagk en 1932 y del empleo en el tratamiento de las infecciones bacterianas en humanos,¹ se observó que los enfermos bajo tratamiento con las sulfonamidas, presentaban una acidosis metabólica con excreción de orina alcalina.² Posteriormente se demostró que estos cambios bioquímicos eran debidos a la inhibición de la anhidrasa carbónica renal.^{3, 4} También cuando Schwartz⁵ usó la sulfanilamida para el tratamiento de varios pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, observó que el medicamento aumentaba la excreción de sodio y bicarbonato así como el volumen de la orina. Lo anterior condujo a Roblin y cols.⁶ a la

preparación de la "acetazolamida"—como un inhibidor 300 veces más activo de la anhidrasa carbónica que la sulfanilamida— y que demostró poseer en la clínica eficacia como diurético.⁷ Algunos años después, Novelli y Sprague⁸ sintetizaron la clorotiazida, que es capaz de movilizar el líquido del edema sin inducir acidosis metabólica.^{9, 10} La observación en perros, de que las tiazidas disminuían la presión arterial en animales hipertensos experimentalmente, condujo al uso de estos compuestos como antihipertensores en los humanos.¹¹

Los investigadores franceses Janbon y Loubatieres, observaron que la "sulfanilamida - isopropiltiodiazol" (IPTD, 2254 RP)¹² produjo en pacientes de fiebre tifoidea bajo tratamiento con este producto, debilidad y mareos ocasionados por hipoglicemia en grados variables. La investigación farmacodinámica demostró que la hipoglicemia era ocasionada por la liberación de insulina en los islotes pancreáticos. Muchos años después derivaron de lo anterior, los hipoglicemiantes orales de Franke y Fuchs:¹³ la "carbutamida" y la "tolbutamida", que cuatro años más tarde dieron origen a la "cloropropamida" que se comporta como la sulfonilurea más potente y de mayor duración de acción.^{14, 15} Esto ha permitido el tratamiento oral de la "diabetes mellitus" estable.

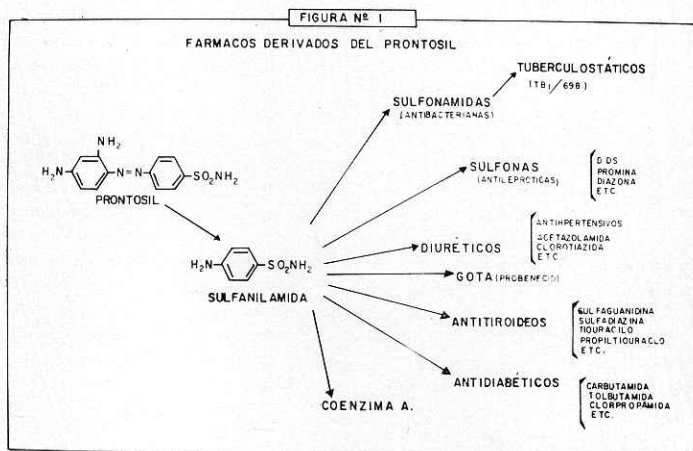
La elaboración de la 4,4'-diaminodifenilsulfona (DDS) y la observación de su efecto antiestreptocócico por los grupos de Buttlet¹⁶ y de Fournau,¹⁷ llevó al descubrimiento del efecto anti-leprótico de las sulfonas. Recordemos

también que el sulfatiodiazol, ligeramente activo contra el bacilo tuberculoso, condujo a Domagk al descubrimiento de las tiosemicarbazonas como el TB₁/698. También de las sulfonamidas derivó el "probenecid" que fue utilizado para prolongar el efecto terapéutico de la penicilina en los humanos, en los tiempos en que el antibiótico era escaso y costoso. El "probenecid", como sabe-

sulfonamidas se eliminan por la orina como derivados acetilados, llevó a Lipmann en 1947 a descubrir la coenzima A, trabajo éste de una enorme trascendencia en bioquímica.²⁰

En la figura 1 se presenta en esquema, el conjunto de fármacos que derivaron del "prontosil rubrum" de Domagk.

El camino mencionado, más racional



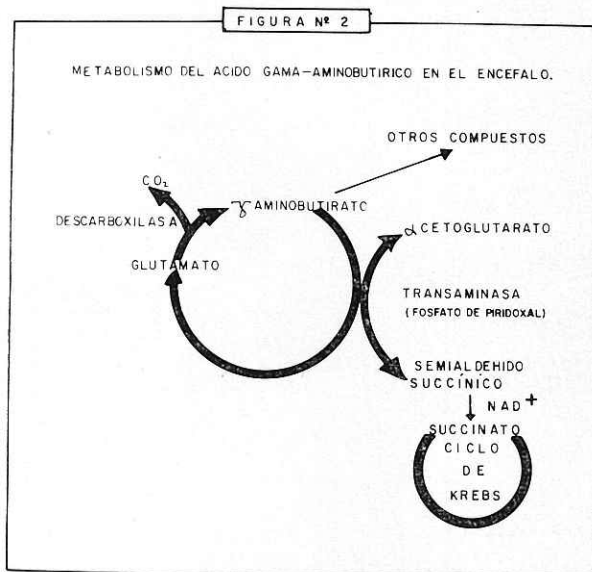
mos, favorece la reabsorción tubular de la penicilina y permite que se mantenga durante más tiempo en la sangre; también se observó en los enfermos tratados, que poseía un potente efecto uricosúrico,¹⁸ empleándose por esta razón en el tratamiento de la gota.

En 1941 se hizo la observación del efecto bociogénico de la sulfaguanidina, lo que condujo al descubrimiento de las drogas antitiroideas.¹⁹ Debe mencionarse que el conocimiento de que las

que el de los tanteos para descubrir nuevos agentes terapéuticos, es de una innegable utilidad. Sin embargo, para llegar a los diferentes prototipos farmacológicos, fue necesaria una increíble cantidad de esfuerzo, una inversión económica incalculable y también muchísimo tiempo. Otro aspecto de la mayor importancia es el de que este camino —como el de los tanteos— sólo puede seguirse en aquellos países con un gran potencial económico y queda vedado a

los otros —que como el nuestro— no disponen de las grandes facilidades de aquellos. Existe sin embargo un camino más accesible, menos costoso y que requiere muchísimo menos tiempo que los antes señalados, teniendo además, la ventaja de que puede seguirse con po-

conocimientos básicos necesarios para seguirlo. Esto es verdad; la ciencia contemporánea, a pesar de sus avances espectaculares, no ha alcanzado el nivel necesario para que el diseño racional pueda hacerse con gran precisión. A pesar de ello, tengo el convencimiento



sibilidades de éxito en cualquier país aunque carezca de las facilidades económicas de los más desarrollados. Este camino es el denominado “diseño racional de prototipos farmacológicos” y es del que trataremos en el resto de este ensayo.

Por muchos, el camino racional es considerado todavía inabordable, porque aun tenemos grandes lagunas en los

de que la selección cuidadosa del conocimiento actual y del que día a día se adquiere, puede permitirnos ahora llevar al cabo diseños de prototipos farmacológicos. Ciertamente aún no podemos relacionar en muchos casos las actividades bioquímicas con las funciones de órganos o sistemas —frecuentemente ni con tejidos o células aisladas— pero sí podemos hacer suposiciones razona-

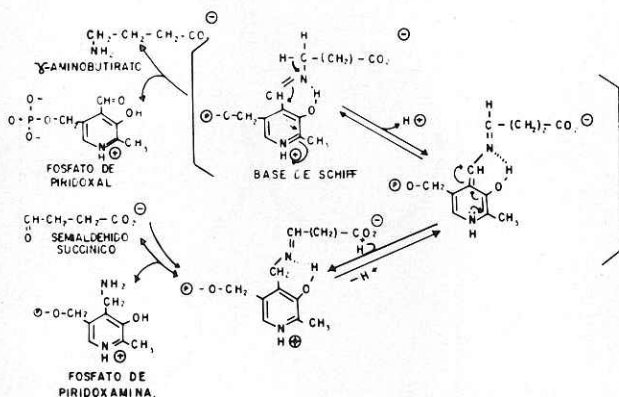
bles, que como hipótesis de trabajo, tomen en cuenta lo más que sea posible del conocimiento básico actual, para elaborar nuevos fármacos. Las posibilidades de fracasar serán tanto más grandes cuanto menos conocimientos se integren y aún en el caso contrario el éxito puede no lograrse. De todos modos se obtendrán resultados que en mayor o

El diseño de un nuevo tipo de fármaco antiepiléptico

Hace algunos, años el Dr. G. Mas-sieu, miembro de esta Academia, me planteó el problema de elaborar compuestos que fueran capaces de inhibir a una enzima cerebral: la transaminasa de los ácidos gama-aminobutírico y alfa-

FIGURA Nº. 3

MECANISMO DE LA TRANSAMINACIÓN DEL ÁCIDO GAMA-AMINOBUTÍRICO



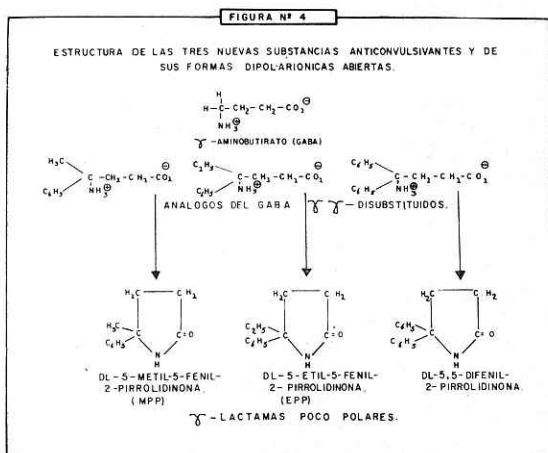
menor grado contribuirán al acervo del conocimiento fundamental que habrá de permitir en el futuro, la modificación a voluntad de las funciones orgánicas de los diferentes seres que pueblan nuestro planeta, incluyendo al hombre que es el que interesa a todos los científicos, que trabajan a final de cuentas con la idea de contribuir a la felicidad del género humano.

cetoglutárico. El problema era interesante porque se había observado previamente que en ciertos estados convulsivos, la concentración del ácido gama-aminobutírico (GABA) disminuía, atribuyéndose a esta disminución el desencadenamiento de las convulsiones.²¹ El GABA es casi exclusivamente encefálico^{22, 23} y parece tener como función la de inhibir las sinapsis excita-

doras. Por tanto, cabría esperar que la elevación de los niveles encefálicos del aminoácido tuviera un efecto anticonvulsivo y posiblemente antiepiléptico.

Considerando que el metabolismo del GABA tiene lugar como se indica en la (Fig. 2), era posible conseguir la elevación deseada, inhibiendo a la enzima que en forma predominante participa en su destrucción, es decir, la transami-

mecanismo se libera un átomo de hidrógeno del carbono que tiene el grupo amino, pensamos que la substitución de los dos átomos de hidrógeno por grupos tales como metilo y fenilo, etilo y fenilo o fenilo y fenilo, (Fig. 4) nos daría análogos del aminoácido —substrato normal de la transaminasa— que serían capaces de combinarse con la coenzima, pero que estarían incapacita-



nasa. Para conseguirlo nos basamos en el conocimiento previo del mecanismo de acción de las transaminasas.²⁴ que implica la combinación del grupo amino del aminoácido con el grupo formilo del fosfato de piridoxal —coenzima de las transaminasas— que posteriormente sufre un desplazamiento electrónico que libera un protón del átomo de carbono anexo al grupo amino del aminoácido, como se indica resumidamente en la figura 3. Puesto que en este

dos para transformarse en la forma que lo hace el substrato natural. En tal caso, los compuestos inhibirían a la enzima y podríamos esperar que este efecto inhibitor “in vivo” se reflejara como actividad anticonvulsiva. Era conocido que el GABA es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica —por eso no se pueden elevar los niveles de GABA encefálico por simple administración del aminoácido puro— debido a su elevada polaridad. Era de

esperar en consecuencia, que los análogos planeados tuvieran la misma característica, por lo que se pensó disminuir la polaridad, ciclándolos (Fig. 4). Existía el conocimiento previo²⁵ de que el análogo cíclico del GABA llega al encéfalo mucho más fácilmente que el aminoácido y que ahí se transforma en éste.

La razón de escoger los radicales metilo, etilo y fenilo, tiene la base del conocimiento empírico de que estos grupos —quizá debido a su naturaleza apolar— confieren a las moléculas adecuadas que las contienen, la propiedad de llegar al encéfalo —como en el “mebaral”, “luminal”, “nirvanol” y “dilantina”, todos ellos antiepilépticos conocidos—. Lo anterior quizá esté relacionado con el hecho de que estos grupos son capaces de unirse a receptores encefálicos apolares, por enlaces hidrofóbicos del tipo de los llamados de van der Waals-London. Los tres nuevos compuestos planeados se sintetizaron y caracterizaron adecuadamente.

El estudio “in vitro” sobre la enzima encefálica de ratón, demostró que dos de los compuestos preparados presentaban el efecto inhibitorio esperado,²⁶ pero “in vivo” no elevaron los niveles del GABA encefálico. A pesar de lo anterior, los tres fármacos poseen una elevada actividad anticonvulsivante, tanto contra las convulsiones inducidas por drogas como el metrazol y la tiosemi-carbazida, como contra las provocadas por electrochoque. La actividad anticonvulsiva se manifiesta a dosis que no afectan los reflejos condicionales en ratas; así mismo, el estudio de la toxicidad crónica de dos de los fármacos en

ratas durante varios meses, nos enseñó que no poseían efectos tóxicos a dosis mayores que las empleadas como anti-convulsivantes.²⁷ El estudio clínico preliminar en veinte enfermas epilépticas del manicomio, durante un período de diez meses produjo resultados excelentes, ya que a diferencia de otros medicamentos, el MPP suprimió la confusión postictica y disminuyó —y en algunos casos evitó —la aparición de las convulsiones.²⁸

El MPP tiene la cualidad de mejorar el condicionamiento en ratas y un estudio preliminar en “niños problema” nos indicó que, en algunos, produce una marcada mejoría.²⁹

Debido al hecho de que estos fármacos son activos contra las convulsiones inducidas por drogas, es de esperarse que tengan algún efecto contra el “petit mal”, ya que se considera a este tipo de convulsiones como el modelo experimental del pequeño mal.³⁰ Esto último no ha sido estudiado en humanos, pero creemos ofrece grandes perspectivas.

Independientemente de que los nuevos fármacos mencionados, no elevan los niveles del GABA encefálico, si mostraron el esperado efecto antiepiléptico; la falta de correlación entre la elevación del GABA cerebral y el efecto anticonvulsivo es ahora un hecho establecido^{31, 32} que nuestro trabajo apoyó.

Diseño de un nuevo fármaco anticanceroso

La característica fundamental del metabolismo de los tumores es la elevada actividad glicolítica, lo que implica

un enorme consumo de glucosa, para derivar de ella la gran cantidad de energía que necesitan para su desarrollo.³³

Sabemos que la degradación de la glucosa en los tejidos —normales o cancerosos— tiene lugar mediante el fenómeno glicolítico que se localiza en el citoplasma celular fundamentalmente, donde se encuentran todas las enzimas necesarias para este proceso multienzimático. En la glicolisis, sólo hay una reacción de oxidación: la del gliceraldehído-3-fosfato a 1,3-difosfoglicerato, que es catalizada por la deshidrogenasa específica, en la cual la coenzima necesaria es la niacinamida-adenina-dinucleótido (NAD). Al producirse dicha reacción, el NAD se reduce a NADH + H⁺ que tiene necesariamente que reoxidarse para seguir oxidando más triosa, ya que la reacción es estequiométrica. Normalmente, esto tiene lugar en los tejidos mediante el concurso de las deshidrogenasas del alfa-glicerofosfato, del beta-hidroxibutirato y del L-lactato.

Recientemente Boxer y Devlin³⁴ demostraron que en una gran variedad de tumores, las dos primeras deshidrogenasas no existen o se encuentran en cantidades insignificantes; en tales condiciones, el tejido tumoral, a diferencia del normal, sólo dispone de la deshidrogenasa láctica para reoxidar su NADH generado en la glicolisis, ya que su impermeabilidad a las membranas mitocondriales³⁵ imposibilita el que puede oxidarse en la cadena respiratoria. Esto explicaría el porqué los tumores como una "ley del cáncer", producen cantidades elevadas de la enzima.³⁶ De acuerdo con lo anterior, la única vía

aparente para que la célula cancerosa pueda reoxidar su NADH citoplasmático, indispensable para la obtención de las enormes cantidades de energía que necesita para su reproducción, es la deshidrogenasa láctica, que como una medida compensatoria, produce en grandes cantidades.

La deshidrogenasa láctica (LDH) existe en la mayoría de los tejidos, en forma molecular múltiple (isoenzimas). Se conocen cinco variedades —con excepción del testículo— denominadas LDH₁, LDH₂, LDH₃, LDH₄ y LDH₅,³⁷ formadas por la combinación al azar de dos cadenas peptídicas diferentes formando tetrámeros. Las cadenas peptídicas independientes, se denominan isoenzima H (variedad cardíaca) e isoenzima M (variedad muscular esquelética) que al combinarse en tetrámeros dan las formas H₄ (LDH₁), H₃M₁ (LDH₂), H₂M₂ (LDH₃), H₁M₃ (LDH₄) y la M₄ (LDH₅). Los estudios de Kaplan han demostrado que en los tumores humanos predomina la cadena peptídica M y por lo tanto las isoenzimas que la contienen.³⁸

Parecería factible por lo tanto, obtener un fármaco antitumoral preparando un compuesto capaz de inhibir a la LDH y preferentemente a la isoenzima M. Dicho inhibidor para que tuviera posibilidades de ser efectivo "in vivo", debería ser irreversible pues de lo contrario, siendo reversible —competitivo— sería superado fácilmente por las enormes cantidades de sustrato generadas por la célula.

El inhibidor planeado se basó en el concepto de los llamados "inhibidores irreversibles dirigidos contra el sitio ac-

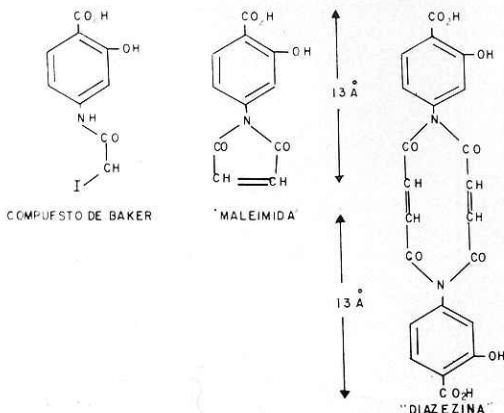
tivo" introducido por Baker.³⁹ Baker mismo preparó —durante el desarrollo de nuestro estudio— una serie de inhibidores irreversibles de la deshidrogenasa láctica, siendo el más activo de ellos ácido 4-yodoacetamido-salicílico. Era de esperarse que, dada su reactividad, este compuesto no fuera muy activo "in vivo" y también que presentara gran toxicidad. Recientemente⁴⁰ se demostró esto último. Suponiendo, como una hipótesis de trabajo, que la inhibición de la LDH fuera debida a la combinación con un grupo sulfhidrilo (SH) de la apoenzima, planeamos sintetizar un compuesto que reaccionara más selectivamente con los grupos SH y cuyas características estructurales fueran de tal naturaleza que no se espera

de él una gran toxicidad. Este compuesto fue el N-(4-carboxi-3-hidroxi-fenil)-maleimida).^{41, 42, 43}

Recientemente hemos demostrado que el compuesto anterior (maleimida) es en realidad el ácido $\Delta 3:4, 8:9, N^1, N^6$ -[bis-(3-hidroxi-4-carboxi-fenil)]-diazazindien-2, 5, 7, 10-tetraona, al que abreviadamente llamaremos "diazezina". Todos los datos publicados para la maleimida, corresponden realmente a la diazezina. En la figura 5 se aprecian las estructuras del compuesto de Baker, de la maleimida y de la diazezina. Estos últimos presentan características prácticamente idénticas en lo que se refiere al análisis elemental, espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear y peso equivalente. Sólo el punto de fu-

FIGURA N° 5.

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS INHIBIDORES IRREVERSIBLES DE LA DESHIDROGENASA LÁCTICA.



sión y el peso molecular son distintos para ambos compuestos.

En la figura 6 se presentan los resultados obtenidos con la diazozina, que inicialmente creímos era la maleimida, sobre la LDH de músculo de conejo. Puede observarse que a mayor concen-

zada no recuperó su actividad inicial, a diferencia de la enzima inhibida por el oxamato, inhibidor competitivo reversible, que sí lo hizo. El que la inhibición irreversible sea disminuida por la incubación simultánea de la enzima con el oxamato y la diazozina, es una

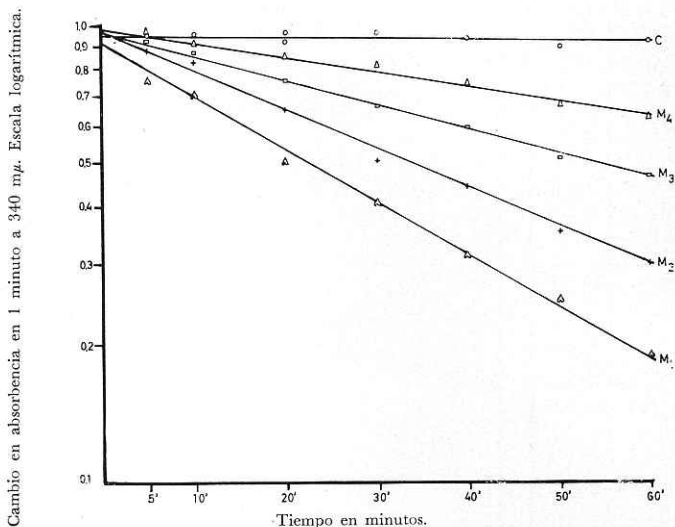


FIG. 6. Inhibición de la deshidrogenasa láctica por la diazozina. C, control; M₄M₃M₂ y M₁, concentraciones de inhibidor de 0.5×10^{-4} molar; 1.0×10^{-4} M; 2×10^{-4} M y 3×10^{-4} M respectivamente.

tración de inhibidor disminuye la actividad de la enzima y que ésta disminuye a medida que aumenta el tiempo de incubación. Esto último es una prueba de que la inhibición es irreversible. Para demostrar o confirmar la irreversibilidad de la inhibición, se realizó el experimento que se aprecia en la figura 7, en el que la enzima inhibida diali-

prueba de que el inhibidor actúa en el sitio activo de la enzima (Fig. 8).

Como se mencionó anteriormente, la isoenzima predominante en los tumores es la M y el efecto antitumoral deseado podría esperarse si el inhibidor irreversible actuara precisamente sobre dicha isoenzima. Los antecedentes sobre los inhibidores de Baker³⁹ permitían supo-

ner que nuestro inhibidor actuaría sobre ella. Efectivamente, en la figura 9 se puede ver que sólo la isoenzima M es inhibida irreversiblemente y no lo es la isoenzima H. Ciertamente inhibe además a la deshidrogenasa glutámica —como los inhibidores de Baker— pero

efecto anticanceroso planeado, se probó sobre el sarcoma 180, los tumores ascíticos de Ehrlich y de Nelson en ratón, sin resultados. Pensando que la falta de inhibición pudiera deberse a la gran velocidad de crecimiento de los tres tumores se aprobó sobre un tumor de

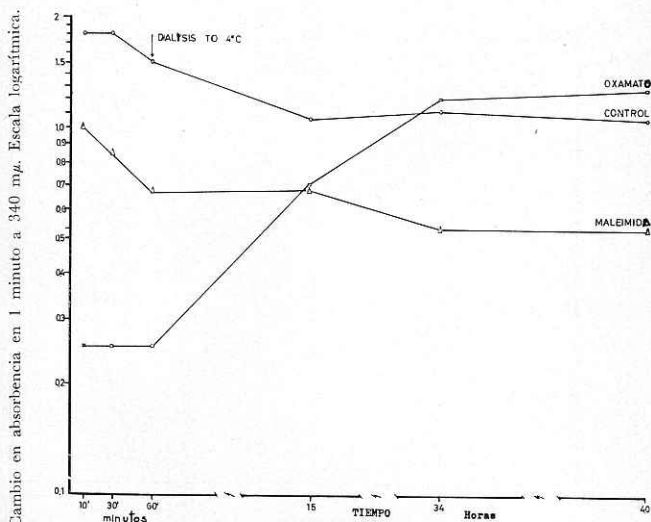


FIG. 7. Experimento de diálisis para demostrar la inhibición irreversible de la deshidrogenasa láctica.

prácticamente no lo hace a la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, la beta-hidroxibutirato-deshidrogenasa y a la alfa-glicerofosfato-deshidrogenasa.⁴⁴ Juzgado de lo señalado antes, la diazina es pues un inhibidor bastante selectivo ya que no sólo inhibe a la LDH sino a una de sus isoenzimas (—la M—) respetando a la otra.

Para juzgar si la diazina poseía el

evolución más lenta: el carcinoma mamario de Huggins.⁴⁵

Este carcinoma se induce mediante la administración del hidrocarburo cancerígeno 7, 12-dimetil-benz (a) antraceno y se hizo en más de 100 ratas de la cepa Sprague-Dawley de la edad y sexo indicados.⁴⁵ El tratamiento se llevó al cabo por inyección intraperitoneal de la solución acuosa de la sal

sódica de la diazina en dosis de 32 mg/kg, como se indica en la tabla 1.

El estudio histológico confirmó el efecto antitumoral del fármaco, obser-

que en un tercio de los animales no apareció o hubo regresión del carcinoma mamario por efecto del fármaco. Es interesante la observación de Desom-

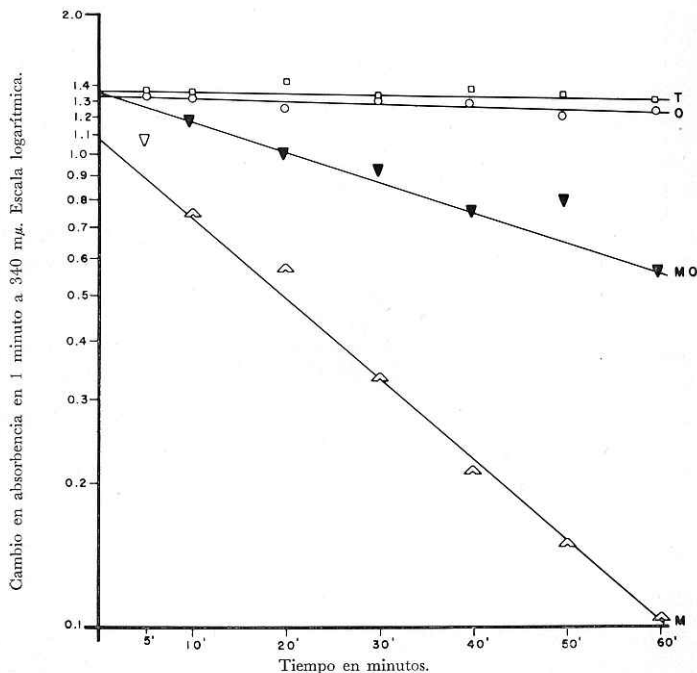


FIG. 8. Protección de la inhibición irreversible a la deshidrogenasa, por acción del oxamato. T, testigo de LDH; O, LDH con oxamato 3.0×10^{-4} ; MO, LDH + diazina 5×10^{-4} M + oxamato 3×10^{-4} ; M, LDH + diazina 5×10^{-4} M.

vándose claramente las alteraciones histológicas indicativas de la regresión provocada por el tratamiento. En la figura 10 puede apreciarse lo anterior.⁴⁶

Los resultados de la tabla 1 indican

bre,⁴⁷ de que en el 33% de los animales con el tumor de Huggins, no hay respuesta al tratamiento hormonal. Esto hace más interesantes los resultados obtenidos puesto que cabe la posibilidad

Cambio en absorbancia en 1 minuto a 340 m μ . Escala logarítmica.

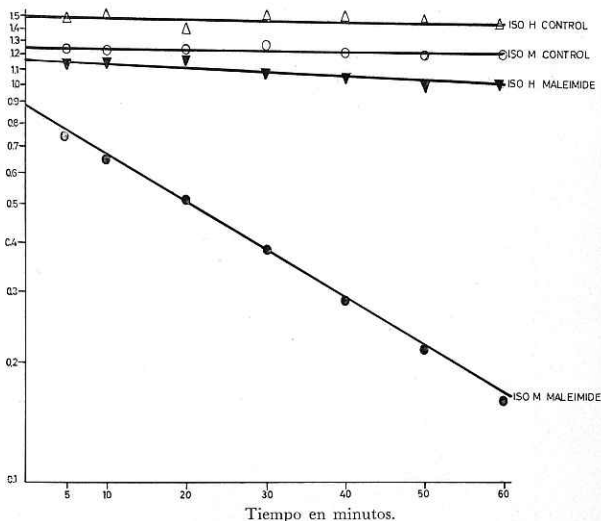


FIG. 9. Efecto de la diazepsina sobre las isoenzimas M y H de la LDH.

TABLA 1

TAMAÑO RELATIVO DEL CARCINOMA MAMARIO DE LAS RATAS SPRAGUE-DAWLEY EN DIFERENTES PERIODOS DE TRATAMIENTO*

	Tamaño en cms.	Número de animales	Al comenzar el tratamiento (51 días después de la inducción)	A los 32 días de tratamiento	A los 54 días de tratamiento	Número de animales	Al final del experimento (272 días)
Testigos tratadas	0	43	28	14	18	43	14
	<1		9	26	17		13
	1-3		6	15	19		29
	>3		0	1	0		16
	0	47	34	15	14	47	0
	<1		8	26	20		14
	1-3		4	16	22		41
	>3		1	3	12		59
	X ²		—	—	11.6		32.5
	P		NS	NS	0.01		<0.001

* Fecha de inducción: Mayo 6 de 1964. Tratamiento diario de julio 2 a septiembre 4 con 32 mg/kg. de peso por vía intraperitoneal. Los testigos se inyectaron con solución salina. Suspensión temporal del tratamiento: Septiembre 4 a octubre 4. Tratamiento terciado: de octubre 4 a diciembre 4. Suspensión total del tratamiento: de diciembre 4 a febrero 6 de 1965, y en esta fecha los animales se sacrificaron.

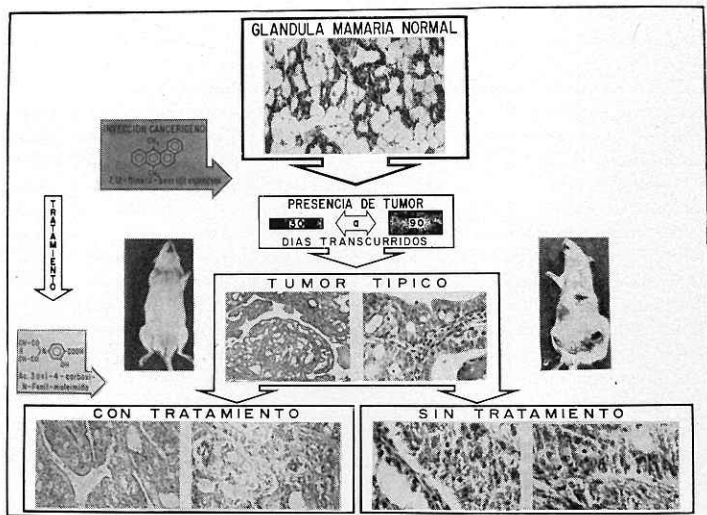


FIGURA 10

de que el 33% de los animales que respondieron al tratamiento con la diazina, sea el de los animales que no responden a las hormonas. Esto, desde luego, requiere una confirmación experimental.

Diseño de un nuevo fármaco antioncocercoso

Para el diseño racional es indispensable disponer de conocimientos básicos amplios sobre el problema que se quiere atacar, tales como aspectos bioquímicos, fisiológicos, farmacológicos, farmacodinámicos, etc., para integrarlos en una forma coherente que permita plantear hipótesis de trabajo razonables sobre las que descansen un diseño con ciertas posibilidades de éxito.

El ejemplo que ahora se menciona, presenta la característica de que el conocimiento básico disponible es insuficiente para un planteamiento como los de los primeros fármacos citados en este ensayo. Sin embargo fue posible plantear un nuevo fármaco siguiendo la línea de pensamiento que ahora se bosqueja.

La dietilcarbamazina —hetrazán— es uno de los medicamentos más empleados en el tratamiento de las filariasis entre las que ocupa un lugar importantísimo la oncocercosis.^{48, 49, 50}

Cuando fue descubierta por Hewitt^{51, 52, 53} se estableció que prácticamente cualquier modificación estructural producía derivados inactivos o muy

poco activos. El análogo N-etilado presentaba todavía actividad, aunque más baja.

La mayoría de los medicamentos empleados en el tratamiento de la oncocercosis —el hetrazán es uno de ellos— son incapaces de actuar sobre el parásito adulto y sólo lo hacen sobre las microfilarias. Es pues muy deseable disponer de un medicamento que ataque tanto a la microfilaria como al adulto. El hetrazán actúa sobre las microfilarias circulantes en la rata algodónera y las de los nódulos del oncocercoso, lo que indica que la droga es capaz de llegar a la piel de los enfermos.

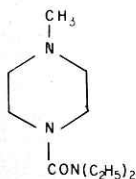
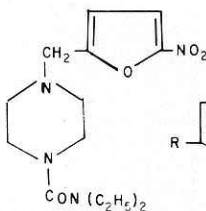
Salazar Mallén y su grupo,⁵⁴ en su búsqueda constante de nuevos fármacos activos contra la *Onchocerca volvulus*, había observado un efecto moderado de algunos nitrofuranos. El estudio "in vitro" sobre la microfilaria había de-

mostrado que la parte activa de los nitrofuranos era el radical nitrofurano mismo. Los antecedentes citados y el conocimiento previo⁵⁵ de que algunos nitrofuranos empleados como medicamentos producen inhibición de la espermatogénesis en ratas, pero no en humanos,⁵⁶ sugirieron la idea de preparar un compuesto que reuniera a la molécula del hetrazán y de nitrofurano, de tal modo unidos, que la actividad del hetrazán no se perdiera y sirviera de acarreadora del nitrofurano —el compuesto debería tener una polaridad similar a la del hetrazán— para que fuera igualmente permeable, llegando al sitio mismo donde se encuentran las microfilarias y el parásito adulto en el hombre, para conseguir la esterilización probable de los gusanos machos.

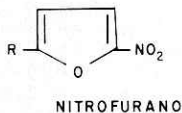
En la figura 11 pueden verse las estructuras del hetrazán, los nitrofura-

FIGURA N° II

FORMULAS DE ALGUNOS COMPUESTOS FILARICIDAS

DIETIL CARBAMAZINA
(HETRAZAN)

COMPUESTO CONJUGADO



NITROFURANO

nos y del nuevo compuesto sintetizado.

El compuesto, al que llamaremos "conjugado", se caracterizó adecuadamente mediante el análisis elemental y el espectro infrarrojo.⁵⁷ Para estudiar su efecto microfilaricida, empleamos la infección natural por microfilarias del género *Foleyella* en ranas. Un procedimiento similar había sido usado años antes por Minning y Ding⁵⁸ para el hetrazán.

La administración del conjugado por vía endolinfática a dosis de 40 mg/kg produjo un marcado efecto microfilaricida en ranas, disminuyendo las cuentas de microfilarias circulantes a valores de cero o cercanos a cero. Esta dosis es inferior en cerca de 10 veces a la que usaron Minning y Ding⁵⁸ del hetrazán para observar efecto en la parasitosis natural de las ranas. Actualmente está en estudio el efecto del conjugado sobre los parásitos adultos en las ranas; las observaciones preliminares parecen sugerir que a dosis más altas hay efecto, pero es necesario hacer más trabajo para comprobar o rectificar esto.

Sobre las microfilarias de *Onchocerca volvulus* aisladas de nódulos de enfermos, se demostró que el conjugado inmoviliza al parásito a concentraciones hasta de 0.1 microgramos/ml. Sobre el adulto la inmovilización se produjo a concentraciones de 20 microgramos/ml.⁵⁹ Es interesante la sugestión de Salazar Mallén, en el sentido de que este nuevo compuesto carezca del efecto indeseable del hetrazán: choque terapéutico, que ha relacionado con el aumento de motilidad y de actividad metabólica que no se produce en este caso, ya que la inmovilización es prece-

dida de movimientos lentos y no de hiperactividad.

Consideraciones finales

El diseño racional de prototipos farmacológicos que hemos venido propugnando desde algún tiempo,⁶⁰ podrá parecer una pretensión exagerada y asaz ingenua. Acaso los ejemplos citados hayan sido sólo el producto del azar. Creo, sin embargo, que los modestos éxitos parciales antes relatados, son el resultado de la aplicación de ciertos principios básicos dirigidos hacia la solución de problemas específicos, empleando además, cierto grado de imaginación. Este enfoque es también, la justificación de la actividad principal a la que he dedicado los últimos quince años de mi vida.

Es mi convicción, que si muchos hombres de ciencia enfocan sus esfuerzos hacia la búsqueda de nuevos medicamentos usando estos principios y mejorándolos, llegará el día en que la farmacología dé a la medicina productos capaces de modificar a voluntad, la actividad funcional del organismo humano.

Haría falta agregar, lo indispensable que es el que cuando ese día llegue, el hombre haya progresado lo suficiente en el aspecto humanista, en el que el atraso actual es aterrador, para que ese progreso, y el de todas las ciencias, sea utilizado para su felicidad y enaltecimiento pero nunca para su enajenación.

Ojalá que pronto sea unánime el convencimiento de que la ciencia y su progreso son patrimonio de toda la humanidad sin distinción de credos ni razas. Se ha dicho que "la ciencia no

tiene patria"; "pero los científicos sí que la tienen", lo dijo el gran Pasteur en ocasión solemne. Esta última parte no debemos avalarla, porque la división en razas y patrias es uno de los factores más importantes que ha conruido al mundo al atraso del humanismo que todos lamentamos. La ciencia no tiene patria y el científico debe sentir que su patria es el mundo en que vivimos, porque si sus esfuerzos están dirigidos hacia el beneficio de toda la humanidad, es contradictorio el que se sienta ligado sólo a una pequeña parte del planeta.

Estoy convencido de que cuando el científico se llegue a sentir ciudadano del universo, habrá superado una gran barrera, y merecerá el título de *hombre de ciencia*.

SUMMARY

In this paper, the different ways for discovering the pharmacological prototypes are discussed. The trial and error method, and modifications of chemical structure of natural drugs are mentioned in this order to know the relationships between structure and activity. It is shown how the clinical observations of the secondary effects of sulfonamides have lead to the discovery of new drugs. Emphasis is also made on the importance of using recent basic knowledge of the physiology, biochemistry, pharmacology, and pathology, which properly integrated, may permit the development of a reasonable working hypothesis that could lead to the obtention of new drugs with a minimum effort.

The author exemplifies with three

cases, the actual possibilities of making rational designs. The cited examples are three new compounds with antiepileptic activity, another one with anticancerous effect against induced mammary carcinoma of rats and a new agent active against microfilariae of *Onchocerca volvulus*.

REFERENCIAS

1. Domagk, G.: *Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen.*, Deutsch. med. Wochschr., 61: 250, 1935.
2. Domagk, G.: *Weitere Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung sulphonamidhaltiger Verbindungen bei bakteriellen infektionen.* Klin. Wochschr. 16: 1412, 1937.
2. Southworth, H.: *Acidosis associated with the administration of para-aminobenzene-sulfonamide (Prontylin).* Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 36: 58, 1937.
3. Höber, R.: *Effect of some sulfonamides on renal secretion.* Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 49: 87, 1942.
4. Davenport, H. W.: *The inhibition of carbonic anhydrase by thiophene-2-sulfonamide and sulfanilamide.* J. Biol. Chem., 158: 567, 1945.
5. Schwartz, W. B.: *The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure.* New England J. Med., 240: 173, 1949.
6. Miller, W. H., Dessert, A. M., y Roblin, Jr., R. O.: *Heterocyclic sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors.* J. Am. Chem. Soc., 72: 4890, 1950.
7. Friedberg, C. K., Halpern, M., y Taymor, R.: *The effect of intravenously administered 6063, the carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetylaminio-1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide, on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure.* J. Clin. Invest., 31: 1074, 1952.
8. Novelli, F. C. y Sprague, J. M.: *Ben-zothiadiazine dioxides as novel diuretics.* J. Am. Chem. Soc., 79: 2028, 1957.
9. Matheson, N. A. y Morgan, T. N.: *Diuretic action of chlorothiazide.* Lancet 1: 1195, 1958.
10. Moyer, J. H., Ford, R. V. y Spurr, C. L.: *Pharmacodynamics of chlorothiazide (Diuril) an orally effective nonmercurial diuretic agent (23277).* Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 95: 529, 1957.

11. Barret, W. E., Rutledge, R. A., Sheppard, H., y Plummer, A. J.: *The pharmacology of hydrochlorothiazide (Esidrex) a new orally effective sulfonamide diuretic*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1: 333, 1959.
12. Loubatieres, A.: *The hypoglycemic sulfonamides. History and development of the problem from 1942 to 1955*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 71: 4, 1957.
13. Franke, H. y Fuchs, J.: *Ein neues antidiabetisches Prinzip: Ergebnisse klinischer Untersuchungen*. Deutsch. med. Wochschr. 80: 1449, 1955.
14. McLamore, W. M., Fanelli, G. M., P'an, S. Y. y Laubach, G. D.: *Hypoglycemic sulfonylureas: effect of structure on activity*. Ann. N. N. Acad. Sci. 74: 443, 1959.
15. Schneider, J. A., Salgado, E. D., Jaeger, D. y Delahunt, C.: *The pharmacology of chlorpropamide*. Ibid. 74: 427, 1959.
16. Buttle, G. A. H., Dewing, T., Foster, G. E., Gray, W. H., Smith, S. y Stephenson, D.: *The action of substances allied to 4, 4-diaminodiphenylsulfone in streptococcal and other infections in mice*. Biochem. J., 32: 1101, 1938.
17. Fourneau, E., Trefouel, J., Nitti, F., Bovet, D., y Trefouel, J.: *Chemothérapie action antistreptococcique des dérivés sulfures organiques*. Comp. rend. 204: 1763, 1937.
18. Beyer, K. H., Russo, F., Tillson, E. K., Miller, A. K., Verwey, W. F., y Gass, J. R.: *Benemid, p(di n-propyl-sulfamyl)-benzoic acid: its renal affinity and its elimination*. Am. J. Physiol. 166: 625, 1951.
19. Van Derlaan, W. P. y Storrie, V. M.: *A survey of factors controlling thyroid function with special reference to newer views on antithyroid substances*. Pharmacol. Rev. 7: 301, 1955.
20. Lipmann, F., Kaplan, N. O., Novelli, G. D., Tuttle, L. C. y Guirard, B. M.: *Coenzyme for acetylation a panthothenic acid derivative*. J. Biol. Chem. 167: 869, 1947.
21. Tower, D. B.: *Temporal lobe epilepsy*. Ed.: M. Baldwin y P. Bailey, Springfield. Charles C. Thomas, 1958, p. 288.
22. Awapara, J., Landua, A. J., Fuerst, R. y B. Seale, B.: *Free γ -amino butyric acid in brain*. J. Biol. Chem. 187: 35, 1950.
23. Roberts, E. y Frankel, S.: *γ -aminobutyric acid in brain: its formation from (1950); Udenfriend, S., Identification of γ -aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method*. Ibid. 187: 65, 1950.
24. Braunstein, A. E.: *The Enzymes*. 2a. ed., Eds. P. D. Boyer, H. Lardy y K. Myrbäck., New York. Academic Press. 1960, Vol. 2 p. 113.
25. Tower, D. B.: *Inhibition of the nervous System and γ -aminobutyric acid*. Ed. E. Roberts. Oxford, Pergamon Press. 1960, p. 562.
26. Carvajal, G., Alcántara, R., Massieu, G., Tapia, R., y Russek, M.: *Acción sobre el sistema nervioso central de compuestos diseñados como inhibidores de la transaminasa γ -aminobutírica acetoglutárica (T-GAB)*. V Congr. Nal. Cienc. Fisiol. San Luis Potosí, México. Resúmenes de las Comunicaciones. 1962 p. 33.
27. Carvajal, G., Russek, M., y Carvajal, E. J.: *Toxicidad crónica de la 5-fenil-2-pirrolidinona en ratas*. Observaciones no publicadas.
28. Carvajal, G., Russek, M., Tapia, R. y Massieu, G.: *Anticonvulsive action of substances designed as inhibitors of γ -aminobutyric acid- α -ketoglutaric acid transaminase*. Biochem. Pharmacol. 13: 1059, 1964.
29. Oynick, I.: *Estudio de la acción de nuevos anticonvulsivantes sobre la discriminación en ratas y sobre ciertas funciones intelectuales en niños con lesión cerebral*. Tesis. Colegio de Psicología. Facultad de Filosofía y Letras. Universidad Nacional Autónoma de México, 1968.
30. Millichap, J. C.: *Anticonvulsant drugs*. En: *Physiological Pharmacology*. Eds. W. S. Root y E. G. Hofmann. New York. Academic Press. 1965. Vol. 2. p. 97.
31. Baxter, C. F. y Roberts, E.: *Demonstration of thiosemicarbazide-induced convulsions in rats with elevated brain levels of γ -aminobutyric acid*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104: 426, 1960.
32. DaVanzo, J. P., Greig, M. E., Cronin, M. A.: *Anticonvulsant properties of amino-oxypetic acid*. Am. J. Physiol. 201: 833, 1961.
33. Aisenberg, A. C.: *The glycolysis and respiration of tumors*. New York, Academic Press, 1961, p. 1.
34. Boxer, G. E. y Devlin, T. M.: *Pathways of intracellular hydrogen transport*. Science. 134: 1495, 1960.
35. Lehninger, A. L.: *Phosphorylation coupled to oxidation of dihydrodiphosphopyridine nucleotide*. J. Biol. Chem., 190: 345, 1951.
36. Huggins, Ch.: *Cancer and necrosis induced selectively by hydrocarbons*. En:

- Horizons in Biochemistry. Eds. M. Kascha y B. Pullman. New York, Academic Press. 1962 p. 497.
37. Wilkinson, J. H.: *Isoenzymes*. London E. & F. N. Spon, Ltd. 1965. p. 43.
 38. Goldman, R. D., Kaplan, N. D., y Hall, T. C.: *Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissue*. Cancer Res., 24: 389, 1964.
 39. Baker, B. R.: *Factors in the design of active-site-directed irreversible inhibitors*. J. Pharm. Sci. 53: 347, 1964.
 40. Tarrant, M. E. y O'Hare, J. P.: *The inactivation of Schistosoma mansoni lactate dehydrogenase by 4-Iodoacetamidosalicylic acid*. Biochem. Pharmacol. 16: 1421, 1967.
 41. Carvajal, G., Carvajal, E. J.: Yáñez, R., y Medina, V.: *Efecto antitumoral de un compuesto diseñado como inhibidor de la deshidrogenasa láctica*. IX Congr. Nal. Cienc. Fisiol. Veracruz, Ver. Extractos de las Comunicaciones 1966, p. 53.
 42. Carvajal, G., J. Carvajal, E. J., Yáñez, R., y Medina, V. Z.: *Lactic dehydrogenase activity and aerobic glycolysis in tumors*. Natl. Cancer Inst. Monogr. 27: 111, 1967.
 43. Carvajal, G.: *Diseño, síntesis y estudio del efecto antitumoral de un inhibidor de la deshidrogenasa láctica*. Tesis doctoral. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, 1965.
 44. Carvajal, G.: *Acción de la N-(4-carboxi-3-hidroxifenil)-maleimida sobre algunas deshidrogenasas diferentes de la deshidrogenasa láctica*. Por publicarse.
 45. Huggins, Ch., Brizziarelli, G., y Sutton, Jr.: *Rapid induction of mammary carcinoma in the rat and the influence of hormones on the tumors*. J. Exp. Med. 109: 25, 1959; Huggins, Ch., Grand, L. C. y Brillantes, F. P.: *Mammary cancer induced by a single feeding of polynuclear hydrocarbons and its suppression*. Nature, 189: 204, 1961.
 46. Alvarez Fuertes, G., Carvajal, G., y Carvajal, E. J.: *Estudio histológico del efecto de la N-(3-hidroxí-4-carboxi-fenil)-maleimida sobre el carcinoma mamario inducido en ratas*. Rev. Invest. Salud. Pública. (Méx.), 28: 7, 1968.
 47. Desombre, A.: Comunicación personal, 1968.
 48. Hawking, F.: *Chemotherapy of filariasis*. En: *Experimental chemotherapy*. Eds. R. J. Schnitzer y F. Hawking. New York, Academic Press. 1963 Vol. I p. 893.
 49. Hawking, F.: *The chemotherapy of filarial infections*. Pharmacol. Revs. 7: 279, 1955.
 50. Bueding, E.: *Chemotherapy of infections by nematodes and cestodes*. En: *Drill's Pharmacology in Medicine*. Ed. J. R. DiPalma. 3a. ed. New York, McGraw-Hill Book Co. 1965 p. 1414.
 51. Hewitt, R. I., Wallace, W. S., White, W. S., Subbarow, Y.: *Experimental chemotherapy of filariasis. I. Experimental methods for testing drugs against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs*. J. Lab. Clin. Med. 32: 1293, 1947.
 52. Hewitt, R. I., White, E., Wallace, W. S., Stewart, W. N., Kushner, S., y Subbarow, Y.: *Experimental chemotherapy of filariasis. II. Effect of piperazine derivatives against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs*. Ibid. 32: 1304, 1947.
 53. Hewitt, R. I., Kushner, S., Stewart, H. W., White, E. W. S., Wallace, W. S., y Subbarow, Y.: *Experimental chemotherapy of filariasis. III. Effect of 1-diethylcarbamyl-4-methyl-piperazine hydrochloride against naturally acquired infections in cotton rats and dogs*. Ibid. 23: 1314, 1947.
 54. Salazar Mallén, M. y González Barranco, D.: *Investigaciones del efecto filaricida sobre microfilarias de Onchocerca volvulus de diferentes medicamentos*. Rev. Invest. Salud Pública (Méx) 26: 197, 1966.
 55. Nelson, W. O. y Steinberger, E.: *Effects of nitrofurán compounds on the testis of the rat*. Fed. Proc. 12: 103, 1953.
 56. Nelson, W. O. y Bunge, R. G.: *The effect of therapeutic dosages of nitrofurantoin (furadantin) upon spermatogenesis in man*. J. Urol. 77: 275, 1957.
 57. Alcántara Jiménez, E., González Barranco, D., Salazar Mallén, M. y Carvajal, G.: *N¹-Diethylcarbamoyl-N⁴-(5-Nitrofuril)-Piperazina, nuevo compuesto diseñado como agente filaricida*. VIII Congr. Asoc. Latinoamer. Cienc. Fisiol. y X Congr. Nac. Resúmenes de las comunicaciones, 1967, p. 55.
 58. Minning, W. y Ding, P. C.: *Hetrazan-Wirkung bei Frosch-Filariasis*. Z. Tropenmed. u. Parasitol. 2: 535, 1951.
 59. Salazar Mallén, M., Carvajal, G., González B., D. y Alcántara, E.: *Estudio del efecto "in vitro" de un nuevo compuesto de síntesis sobre Onchocerca volvulus*. Rev. Invest. Salud Pública (Méx.) 28: 3, 1968.
 60. Carvajal, G.: *El diseño racional de drogas basado en la inhibición enzimática selectiva*. Rev. lat. amer. Microbiol. 6: (Supls. 11-12) 1, 1964.

COMENTARIO OFICIAL

DR. EFRAÍN G. PARDO¹

EL DR. CARVAJAL relata someramente a esta Academia, como ejemplo de sus logros en el difícil arte de diseñar drogas nuevas, la síntesis de dos anticonvulsivantes, de un compuesto capaz de producir regresión en el carcinoma mamario experimental de Huggins y de un conjugado microfilaricida que pudiera resultar útil en el tratamiento de infestaciones por *Onchocerca volvulus*. Aunque no fuesen una muestra, sino la obra total de los quince años que menciona, ya estas contribuciones señalarían fecundidad, tezón y agudeza científica que merecen para el autor felicitaciones calurosas. Cada compuesto podría ser objeto de cuidadosa discusión y, probablemente, lo será cuando el Dr. Carvajal aporte información detallada adicional.

El trabajo que acabamos de oír no intenta subrayar las características de los compuestos logrados, sino describir como método de búsqueda lo que el autor llama "diseño racional" y distingue de los "procedimientos de tanteo". Se puede aceptar, en principio, que sea superior el diseño "racional" sobre el "de tanteo", pero en justicia debe señalarse que la mayoría de los químicos medicinales declaran que su diseño de nuevas drogas es racional, aceptando, sin embargo, contribución de la serindipia y del azar. Lo que en esencia implican es que derivan, de los conocimientos existentes, pistas para la estructura de un compuesto nuevo que, al aplicarse, aumenta la predecibilidad de su acción biológica, tanto más cuanto se basen en información confiable y en análisis certero. El Dr. Carvajal está señalando la importancia de estos principios y ha ejempli-

ficado, con éxito, algunos caminos clásicos.

Con frecuencia se han descubierto por azar, o en el curso de otro empeño, compuestos de actividad biológicas; sin embargo, toda síntesis intencionada se suele basar en la existencia de un modelo estructural previo. El modelo puede ser: *a*) un componente celular o un metabolito; *b*) un mediador químico de acción biológica; *c*) una hormona; *d*) una sustancia aislada de microorganismos o de plantas; *e*) un compuesto de síntesis que tiene utilidad conocida; *f*) uno que produce efectos colaterales de posible utilidad; *g*) uno que posee acción biológica de aplicación desconocida; *h*) una serie en que los miembros difieren entre sí en aspectos cuantitativos de acción biológica.

En todo caso, el químico pretende: generar actividad biológica de tipo novedoso; aumentar la potencia de compuestos conocidos; desarrollar en las sustancias nuevas mayor selectividad para sistemas biológicos específicos; disminuir la toxicidad; hacer más cómodo o abaratar el tratamiento de una enfermedad.

Lo logra haciendo análogos del modelo que semejen o antagonicen los efectos de éste, que modifiquen su acción biológica, que constituyan sustratos de sistemas enzimáticos, que les den características físico-químicas que modifiquen su especificidad, su absorción, su distribución o su eliminación, que combinen dos o más modalidades de efectos deseables, para solo mencionar algunos de los procedimientos bien conocidos.

En el caso de los anticonvulsivantes, el Dr. Carvajal ha escogido como modelo el ácido gama aminobutírico. Para diseñar el análogo ha hecho uso del principio de inhibición enzimática por análogos del sustrato, ha dado estabilidad al compuesto al ciclarlo, y

¹ Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

ha agregado radicales del tipo que, colocados en un solo carbono, son críticos a la acción de los barbituratos y de otros anti-epilépticos. Visto el compuesto nuevo final, se le pueden encontrar analogías con anti-epilépticos conocidos, representados por anillos de cinco miembros, incluyendo nitrógeno, y con radicales alquílicos; pero la estructura es legítimamente nueva.

En el caso del compuesto anti-neoplásico, el modelo inmediato parece haber sido el ácido 4-yodo-acetonido-salicílico; en el microfolaricida, el hetrazan y el nitrofurano que, conjugados, dan al compuesto nuevo caracteres especiales.

El farmacólogo suele ver con gran reserva la predicción de acción biológica con base en estructuras químicas y tiende a creer que el encontrar nuevos parámetros biológicos que medir será la fuente principal de descubrimientos nuevos. Incluso duda un tanto de la pista biológica misma y con frecuencia señala ejemplos de la falacia predictiva. Desafortunadamente se pueden citar muchas ejemplos entre la legión de veces en que la química falla en producir el medica-

mento deseado. Un caso socorrido es el de la alfa-metil-dopa, desarrollada y seleccionada entre diversos análogos por su capacidad de inhibir la descarboxilasa de la DOPA, suponiéndose que la disminución hipotética en la síntesis de catecolaminas que resultaría de esta inhibición produciría caída de presión arterial en los hipertensos. La sustancia resultó activa y útil, pero estudios posteriores indicaron que la inhibición enzimática que fue base de la selección no contribuía al efecto terapéutico.

Es este un tema de gran interés, pero mayor discusión en este momento alejaría nuestra atención del caso específico que estamos considerando. Para regresar a él, resumiré señalando que, si puede haber controversia acerca de si el Dr. Carvajal está haciendo algo totalmente distinto a lo que hacen otros estudiosos de la química medicinal, no la hay acerca de que esté llevando a cabo su propósito con bastante más éxito que el que pudiera anticiparse en condiciones comparables. Por esta razón, me permito reiterar la Dr. Carvajal felicitaciones a nombre propio y al de esta Corporación.
