

Cuando azul es el color de la esperanza

La historia del Viagra

Teodoro S Kaufman y Edmundo A Rúveda
Instituto de Química Orgánica de Síntesis (IQUIOS)
y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas,
Universidad Nacional de Rosario.

[Céfalo:] Y recuerdo que un día que me encontraba con el poeta Sófocles, alguien le preguntó: '¿Aún puedes, Sófocles, disfrutar los placeres del amor? ¿Todavía eres capaz de tener relaciones satisfactorias con una mujer?' Y él respondió: 'Calla, buen hombre; siento la mayor satisfacción de haberme librado de él, como quien sacude el yugo de un amo apasionado y brutal'. Juzgué entonces que tenía razón al hablar de esta suerte, y el tiempo no ha modificado mi pensamiento. En efecto, la vejez es un estado de reposo y de libertad de los sentidos.

Platón, República, 329c

De acuerdo con estimaciones recientes, un 10% de la población masculina sufre de algún grado de disfunción eréctil, cifra que supera el 50% al considerar los varones entre 40 y 70 años. Sorprendentemente, hasta hace poco tiempo, menos del 20% de los afectados buscaba tratamiento.

A pesar de estas cifras, y al hecho de que la existencia de las 'recetas' para mejorar el desempeño sexual tiene orígenes ancestrales (véase el recuadro 'Los afrodisíacos y el Viagra'), la investigación en busca de medicamentos para la impotencia masculina comenzó hace solo un cuarto de siglo. Los primeros tratamientos consistieron en drogas inyectables, poco prácticas, pero fueron una alternativa satisfactoria a los más viejos y aún vigentes dispositivos mecánicos.

El 27 de marzo de 1998 la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobó el citrato de Sildenafil (Viagra®) como primer producto oral seguro y efectivo para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina (DEM). Durante los primeros tres meses de comercialización, se firmaron más de 4 millones de recetas para este medicamento, que bajo la forma de comprimidos azules representa la esperanza de una mejor calidad de vida para millones de hombres. El Viagra ha sido uno de los lanzamientos farmacéuticos más exitosos de la historia, y ha logrado reemplazar en incontables casos a los inyectables, la cirugía y otros tratamientos invasivos y, no menos importante, eliminó el tabú de discutir acerca de la impotencia masculina.



Figura 1. Algunas drogas utilizadas para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Disfunción eréctil masculina

Los varones, particularmente luego de los 50 años, son propensos a sufrir de impotencia. Hasta mediados de la década del 70, los expertos atribuían a esta condición un origen psicológico, indicando a los que la padecían que debían tratar de aceptar que su vida sexualmente activa había llegado al ocaso, concepto que ha tenido efectos devastadores sobre más de una pareja.

Se trató de mitigar este problema mediante prótesis, que comenzaron a usarse hacia 1936 y experimentaron mejoras sustanciales recién en 1970, o artefactos como el de Geddings Osbon, un vendedor de neumáticos quien tras negarse a considerar terminada tempranamente su vida sexual desarrolló un sistema neumático que fue la base de la aún practicada 'terapia de vacío'.

Otros procuraron paralelamente revertir el concepto de la psicogenicidad de la impotencia y de proveer soluciones. Entre estos pioneros se encuentra el fisiólogo norteamericano Robert Dickinson, quien en la década de 1940 intentó catalogar fotográficamente los órganos sexuales, efectuando asimismo algunas determinaciones cuantitativas de índole antropométrica, y el neurólogo británico Giles Brindley quien realizó experimentos decisivos sobre sí mismo.

En 1983, durante un congreso de urología en Las Vegas, poco antes de su conferencia, Brindley se autoinyectó *fenoxibenzamina*, un antihipertensivo capaz de bloquear ciertos receptores. El neurólogo mostró personalmente el sensacional resultado a su tan intrigado como expectante auditorio: la disfunción eréctil podía ser revertida farmacológicamente, lo cual demolió la teoría psicogénica de la afección. Esta poco convencional demostración desencadenó el desarrollo de terapias con papaverina, fentolamina y ciertas prostaglandinas (véase la figura 1), administrables como inyectables o cremas, juntas o separadas.

Estudios posteriores pusieron en evidencia el impacto del engrosamiento arterial y de algunas patologías sobre la función eréctil. Actualmente se admite que más del 80% de los casos están asociados a la diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión, aunque también contribuyen factores psicológicos como la depresión y la ansiedad. Resulta interesante señalar además que la disfunción eréctil no afecta la fertilidad, y que el varón puede tener capacidad de procrear aún a edad avanzada.

Un descubrimiento accidental

El descubrimiento del Viagra puede inscribirse entre los numerosos casos de hallazgos accidenta-

les, fruto de la observación de sucesos imprevistos por parte de mentes preparadas, ya que el proyecto original procuraba desarrollar un nuevo tratamiento para la hipertensión arterial.

La industria farmacéutica invierte entre 10 y 20% de sus ganancias en investigación y desarrollo, mucho más que otros sectores tecnológicos. Dicha investigación está asociada a grandes riesgos, puesto que hasta las moléculas más promisorias pueden fallar durante pruebas de evaluación clínica y de seguridad. Se estima que uno de cada doce posibles candidatos a medicamento llega al mercado, mientras que uno de cada tres productos comercializados resulta un verdadero éxito de ventas y ganancias para sus fabricantes. Por ello, la industria se encuentra permanentemente bajo presión por lograr continuos incrementos de productividad, y los equipos de investigación deben combinar datos científicos con experiencia e intuición para guiar el diseño racional y la síntesis de nuevos medicamentos.

El desarrollo de nuevos fármacos es actualmente una tarea formidable. Producir un medicamento que pueda modular un determinado mecanismo fisiológico suele llevar entre 10 y 20 años e inversiones superiores a los 2400 millones de pesos.

A la formulación de la hipótesis inicial suelen seguir años de investigación de potenciales candidatos; se preparan muchos, la mayoría fracasan y solo unos pocos son seleccionados para efectuar ensayos limitados, primeramente en animales y luego en humanos con el fin de asegurar que el producto sea potente, seguro y eficaz y que no posea toxicidad u otros efectos colaterales indeseables. Después de pasar exitosamente las primeras pruebas, los candidatos exitosos son sometidos a ensayos adicionales, con poblaciones más numerosas, para asegurar la calidad de sus propiedades. Generalmente, muy pocos superan esta etapa. Luego debe solicitarse a las autoridades regulatorias una licencia de comercialización que, una vez aprobada, permite la distribución comercial del producto, convertido así en medicamento.

La hipertensión arterial es una patología muy difundida, que afecta severamente la calidad de vida, siendo causa directa o indirecta de muerte. En 1985, Simon Campbell y David Roberts, dos científicos de la compañía Pfizer en Sandwich, Inglaterra, propusieron una ingeniosa estrategia para tratar la hipertensión: descubrir una droga que, actuando sobre una enzima que se encuentra en las células de las paredes vasculares, dilata las arterias disminuyendo la presión y la carga sobre el corazón.

El investigador argentino Adolfo De Bold, radicado en Canadá, había descubierto el factor natriurético auricular (FNA) en 1981, luego de doce años de arduo trabajo. Este factor incrementa la diuresis

Los afrodisíacos y el Viagra

La búsqueda de pasión es casi tan antigua como la humanidad. Artifugios para mejorar la suerte en el amor, restaurar una libido sufriendo o la flaccidez del miembro viril mediante alimentos, perfumes y rituales ya están descritos en los primeros documentos escritos; seis milenios después la búsqueda continúa...

Aquello que atrae a los miembros de una pareja varía con las culturas, las personas y las épocas; usualmente atributos físicos que sugieran fertilidad, virilidad, personalidad intrigante y hasta buen pasar son algunos de los rasgos habituales, aunque no completamente seguros, para atraer a la pareja.

Los afrodisíacos son aquellas sustancias –comidas, bebidas o drogas– que estimulan o aumentan el deseo sexual. En el siglo II aC, un médico chino escribió un manual de medicina que incluía una poción con 22 ingredientes pulverizados, incluyendo diversas flores, semillas, raíces y minerales que se bebía una vez cocinada con vino, mientras que el uso oriental de cuernos y testículos de rinoceronte, aún vigente, data de tiempo inmemorial. La tradición hindú también es rica en pociones, que se elaboran con partes de vegetales o animales locales, mientras que los árabes todavía preparan un té de menta piperita al que atribuyen poderes afrodisíacos; los japoneses consumen *geoduck*, un tipo de almeja gigante en peligro de extinción. Por su parte, la Biblia narra cómo desesperada por ser estéril, Raquel vio comer frutos de mandrágora a su hermana Lía; tras haberla imitado, logró que Jacob se fijara en ella, concibiendo a José.

En la Grecia antigua se creía que el pelo de cola de lobo vivo incrementaba el apetito sexual masculino; con fines análogos, las mujeres requerían pelo de hiena. En Roma la situación no era muy diferente; por ejemplo Apuleyo, un

escritor romano del siglo II dC inventó una poción compuesta de aceite, pescado y camarones, con la que enamoró a una romana opulenta con quien terminó casándose.

Durante la Edad Media, el uso combinado de plantas venenosas como dedalera y belladona era extendido y todo aquello que tuviera parecido con órganos del cuerpo (Doctrina de las Signaturas) podía ser usado para curar sus sufrimientos. Es por esa razón que se atribuyeron poderes afrodisíacos a diferentes órganos y secreciones animales, lo mismo que a vegetales como higo, uva, nuez, banana y raíces antropomórficas.

En el siglo XVI, el sheik Nefzaouis de Túnez escribió un tratado sobre afrodisíacos titulado 'El jardín perfumado', mencionando desde joroba de camello hasta bilis de chacal y leche de burra como potenciadores tópicos. Obviamente, todos estos presuntos afrodisíacos hacen poco para resolver un problema tan serio como la disfunción eréctil, resultando frecuentemente dañinos y hasta mortales. Por ejemplo, la *mosca española* o cantárida es un afrodisíaco tan famoso como peligroso ya que contiene cantaridina, una toxina extremadamente venenosa que forma ampollas cuando se administra sobre la piel y cuyas propiedades eréctiles provienen de la intensa irritación uretral producida al aplicarla. Son conocidos los problemas que el Marqués de Sade tuvo con la justicia en 1772, por haber agasajado a unas mujeres de Marsella con bombones que contenían cantáridas, ya que todas fallecieron....

Otro afrodisíaco peligroso es el *chansu*, que se obtiene de la piel del sapo *Bufo bufo gargarizans* y contiene esteroides de acción análoga a la digoxina de la dedalera. Vendido como 'roca dura' o 'piedra', *chansu* ha causado la muerte de varias personas en la década pasada.

Durante siglos el ajo ha sido representado como afrodisíaco, pero es difícil imaginar cómo una aplicación de ajo sobre la piel puede incrementar la atracción. Tampoco el ginkgo, el ginseng y las hormonas testosterona y dehidroepiandrosterona funcionan como afrodisíacos, mientras que el aclamado alcaloide *yohimbina*, extraído de un árbol de Gabón y Camerún, que con el nombre de 'gragea del amor' estuvo de moda en la Francia del siglo XIX, carece de estos poderes a pesar de actuar como vasodilatador.

Por su parte, en el continente americano, las combinaciones de vegetales conocidas en Brasil como *catuama* y *muira puma*, profusamente empleadas en medicina popular, continúan siendo promocionadas como afrodisíacos, al igual que la *maca*, empleada durante siglos por indígenas andinos.

Curiosamente, a pesar de su comprobada eficacia clínica, el Viagra no es un afrodisíaco, ya que solo potencia los efectos naturales del cGMP en lugar de estimular su producción. El Viagra funciona únicamente en respuesta al estímulo sexual; tampoco es la respuesta apropiada para todo tipo de impotencia, ya que es útil en aproximadamente la tres cuartas partes de los casos.

Lecturas sugeridas

DREWES SE, GEORGE J y KHAN F, 2003, 'Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity', *Phytochemistry* 62, 1019-1025.

–producción de orina– y relaja la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, produciendo un aumento del diámetro de estos, lo que se traduce en un incremento del flujo sanguíneo y la disminución de la

presión sanguínea. El proyecto de Campbell y Roberts consistía en prolongar o potenciar la actividad del FNA mediante una droga que pudiese manipular el conjunto de señales biológicas que tienen

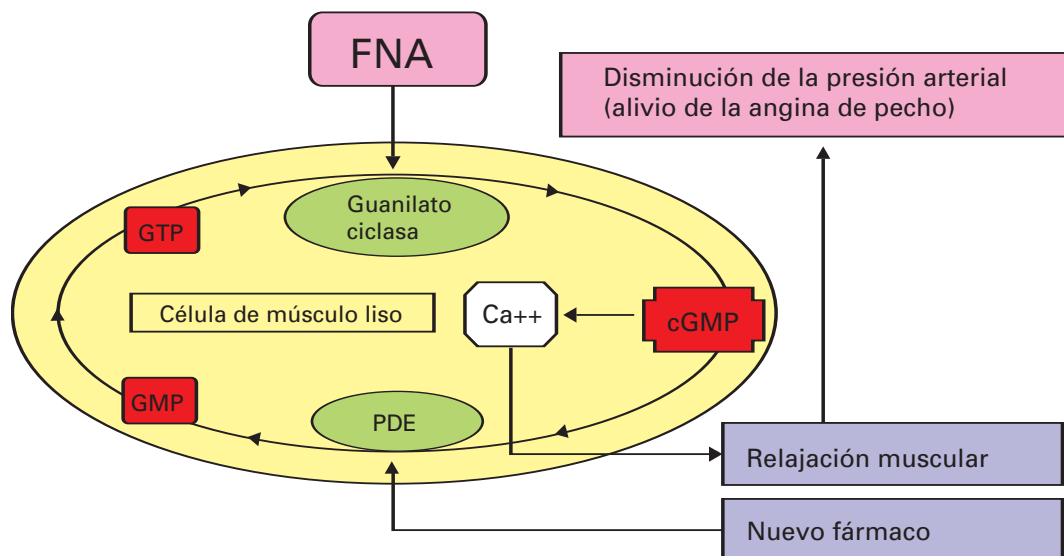


Figura 2. Propuesta de los científicos de Pfizer para el desarrollo de nuevos antihipertensivos. Sin un conocimiento demasiado preciso del mecanismo bioquímico, se suponía que podría lograrse una relajación muscular con disminución de la presión sanguínea mediante drogas capaces de efectuar una intervención a nivel de la fosfodiesterasa (PDE). FNA: Factor natriurético auricular. Ver descripción en el texto.

lugar dentro de la célula una vez que el FNA se une a su receptor natural, presente en la membrana celular (véase la figura 2).

Los conocimientos disponibles en ese momento indicaban que la unión de FNA al receptor desencadenaba una cascada de eventos intracelulares por los cuales el *trifosfato de guanosina* (GTP) —un compuesto en el que se hallan unidos un azúcar, una molécula nitrogenada y tres grupos fosfatos— era transformado por la enzima *guanilato ciclasa* en *monofosfato cíclico de guanosina* (cGMP). El cGMP, que es semejante al GTP pero contiene un solo fosfato y tiene un enlace interno suplementario (véase la figura 3), produce la disminución de la concentración de iones calcio (véase la figura 2). La consecuencia fisiológica de esta cascada de acontecimientos depende del sitio donde se produzca y de la función de los iones calcio en dicho sitio; así, en el riñón aumenta la diuresis, mientras que el mismo proceso inhibe la adhesión de las plaquetas —las células que intervienen en la coagulación— y por ende la producción de pequeños coágulos dentro de los vasos sanguíneos. Por otro lado, una disminución de calcio en la musculatura lisa produce su relajación, con la concomitante disminución de la presión sanguínea.

Los niveles de cGMP se mantienen en equilibrio gracias a las *fosfodiesterasas* (PDE), que convierten cGMP en *monofosfato de guanosina* (GMP), el que

puede volver a ser enzimáticamente reconvertido en GTP, cerrando el ciclo (véase la figura 2). El equipo de Pfizer razonó que un inhibidor de la PDE podría retardar la destrucción de cGMP, manteniendo niveles más altos de este a pesar de una pobre estimulación inicial por parte del FNA. Un fármaco con tal actividad se comportaría como diurético y antihipertensivo (véase la figura 2).

Sin embargo, como existen varias PDE (actualmente al menos once de ellas están bien caracterizadas), distribuidas en diferentes tejidos, debía hallarse un inhibidor específico de la enzima renal. Actuar sobre la PDE equivocada significaría el fin del proyecto, mientras que inhibir varias simultáneamente conduciría a un fármaco con muchos efectos colaterales y potencialmente poco útil.

Cuando se desarrolla un medicamento, se sintetizan y prueban varios miles de compuestos. En el caso del Viagra, los científicos contaban inicialmente con algunas pistas que podrían simplificar el proceso. Recordemos que las enzimas son moléculas biológicas altamente especializadas capaces de acelerar ciertas transformaciones químicas actuando sobre un número limitado de sustancias que son denominados *substratos*. El sustrato se ubica en el sitio activo de la enzima, la cual le produce una modificación química que lo lleva a transformarse en *producto*. Después de la reacción, los productos abandonan el sitio activo de la enzima y la dejan

La síntesis del Viagra

A principios de 1999, Pfizer producía en Ringaskiddy, Irlanda, alrededor de 1500 kilogramos semanales de Sildenafil, en un proceso automatizado de tres semanas de duración por lote. El producto resultante se destinaba a centros de elaboración en Estados Unidos, Francia y Puerto Rico, donde se fabricaban los comprimidos de característico formato en diamante de bordes redondeados; el ingrediente activo se diluía con excipientes y se coloreaba en azul. Actualmente, debido a una mayor demanda, centros adicionales de fabricación y elaboración surten el mercado mundial.

Aunque los detalles del proceso industrial se mantienen en estricto secreto, la síntesis publicada de *Sildenafil* es conocida y sencilla, difiriendo en aspectos menores de la secuencia protegida por la patente original. El primer paso (véase la Figura I) consiste en hacer reaccionar el compuesto 1 (2,4-dioxoheptanoato de etilo) con hidrazina (2) en medio acuoso para producir el pirazol 3. Simples manipulaciones químicas que involucran reactivos comunes como ácido nítrico (HNO_3), ácido sulfúrico (H_2SO_4), soda cáustica (NaOH), amoníaco (NH_4OH), sulfato de metilo (Me_2SO_4) y cloruro de tionilo (SOCl_2), transforman a 3 en 4 y a éste último en el pirazol 5, listo para ser acoplado con el reactivo 6. Tras la reacción que da lugar al intermediario 7, y mediante tratamiento con NaOH en medio hidroalcohólico, se lleva a cabo la ciclación, obteniéndose 8 (UK-88800). La sulfonación de 8 con ácido clorosulfónico (ClSO_3H), seguida de tratamiento con la metilpiperazina 9, concluyen el proceso sintético.

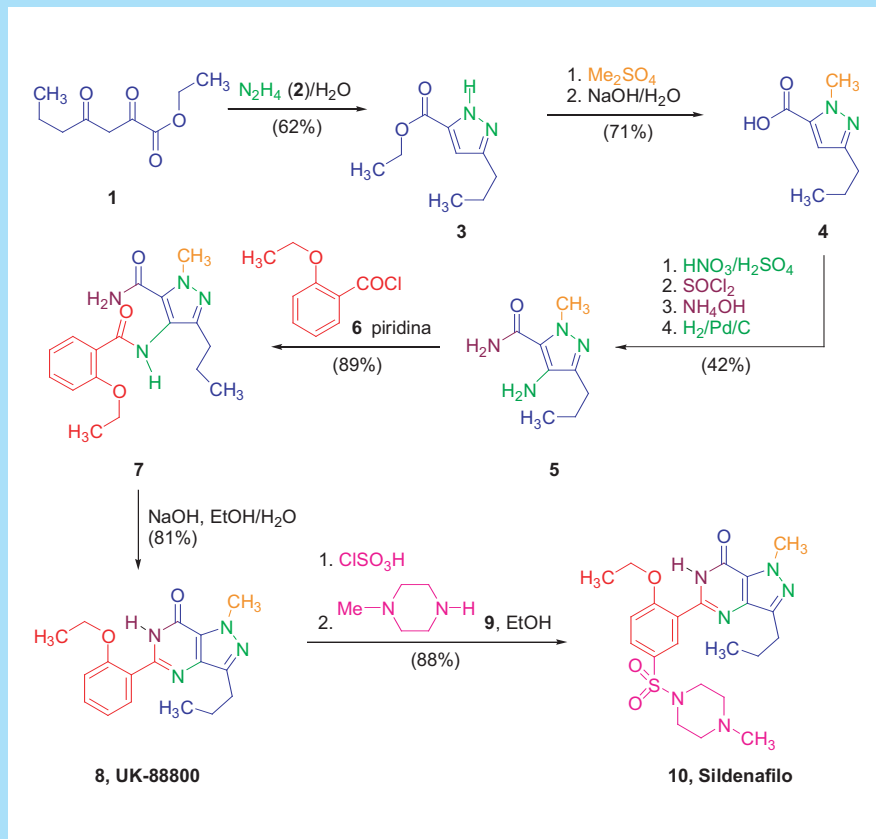


Figura I. Síntesis química de Sildenafil, publicada en un artículo científico. La secuencia presenta algunas variantes con respecto a la que se menciona en la patente original del producto y difiere del proceso que se emplea comercialmente, el cual se mantiene en secreto. Los colores indican la relación entre los reactivos empleados y el resultado obtenido en el producto.

Lecturas sugeridas

- PALMER A, 1999, 'Making the love drug', *Chemistry in Britain* 1, 24-26.
 TERRETT NK, BELL AS, BROWN D y ELLIS P, 1996, 'Sildenafil (VIAGRA™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction', *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 1819-1824.

libre para iniciar otro ciclo. Pero algunas moléculas muy parecidas al sustrato pueden también ingresar al sitio activo, interactuar con la enzima e interferir con su funcionamiento normal, ya que impiden el acceso del sustrato específico al sitio activo.

Por lo antedicho, había que buscar bloqueantes del sitio activo de la PDE parecidos a su sustrato, el

cGMP. Se sabía que otra compañía farmacéutica había desarrollado el producto Zaprinas, medicamento antialérgico que nunca llegó a comercializarse por falta de potencia y selectividad de acción (véase la figura 3). Pero Zaprinas inhibía la PDE y causaba vasodilatación, por lo que el grupo decidió elaborar análogos de Zaprinas más potentes y selectivos.

La química computacional, que permite la construcción de moléculas virtuales, facilitó a los investigadores predecir algunas propiedades de compuestos hipotéticos, observar su forma en el espacio y evaluar su capacidad de interactuar con la PDE antes de realizar su síntesis (véase la figura 4). Sin embargo, a pesar de que esta técnica permite dirigir más eficientemente la búsqueda, el desarrollo aún requiere sintetizar numerosos candidatos y verificar experimentalmente su actividad.

El proyecto comenzó en 1986 con la incorporación del químico Nicholas Terrett y se consolidó ante la llegada del biólogo Frank Burslem, quien había desarrollado y optimizado ensayos biológicos de laboratorio sumamente confiables. Entre más de 1500 compuestos preparados, hacia 1988 el equipo ya había hallado varios candidatos potentes y promisorios contra la PDE-5, una enzima descubierta y caracterizada en la década del 70. Pero en ese momento se demostró que la PDE-5 no está presente en los riñones sino en células vasculares y plaquetas, o sea que las drogas desarrolladas por Campbell y Roberts no podían continuar siendo investigadas como antihipertensivos.

Se pensó entonces que estos compuestos podrí-

an ser útiles para tratar la angina de pecho, una enfermedad coronaria severa y frecuente producida por la falta de irrigación apropiada del músculo cardíaco, así como también para impedir la adhesión de las plaquetas a los vasos dañados, habituales desencadenantes de ataques cardíacos fatales. Por ello se cambió el foco de la investigación, procurando hallar un inhibidor de la PDE-5, que no afectase la PDE-3, predominante en el músculo cardíaco, ni la PDE-1, presente en los riñones.

Análisis exhaustivos de las estructuras de Zaprinast y cGMP, permitieron decidir qué aspectos de la primera podían ser modificados y así Andrew Bell, David Brown y Terrett prepararon *pirazolopirimidinonas*, y hallaron que estas poseían mayor afinidad por la PDE-5 y resultaban más potentes que Zaprinast, la estructura en la que se habían inspirado. Simples modificaciones químicas para aumentar la solubilidad e incorporar un equivalente del grupo fosfato dieron lugar en diciembre de 1989 al compuesto UK-92480 (véase el recuadro 'La síntesis del Viagra'), cien veces más potente que Zaprinast y con selectividad sin precedente, al que se denominó Sildenafil (véase la figura 3).

Antes de que un posible nuevo medicamento sea

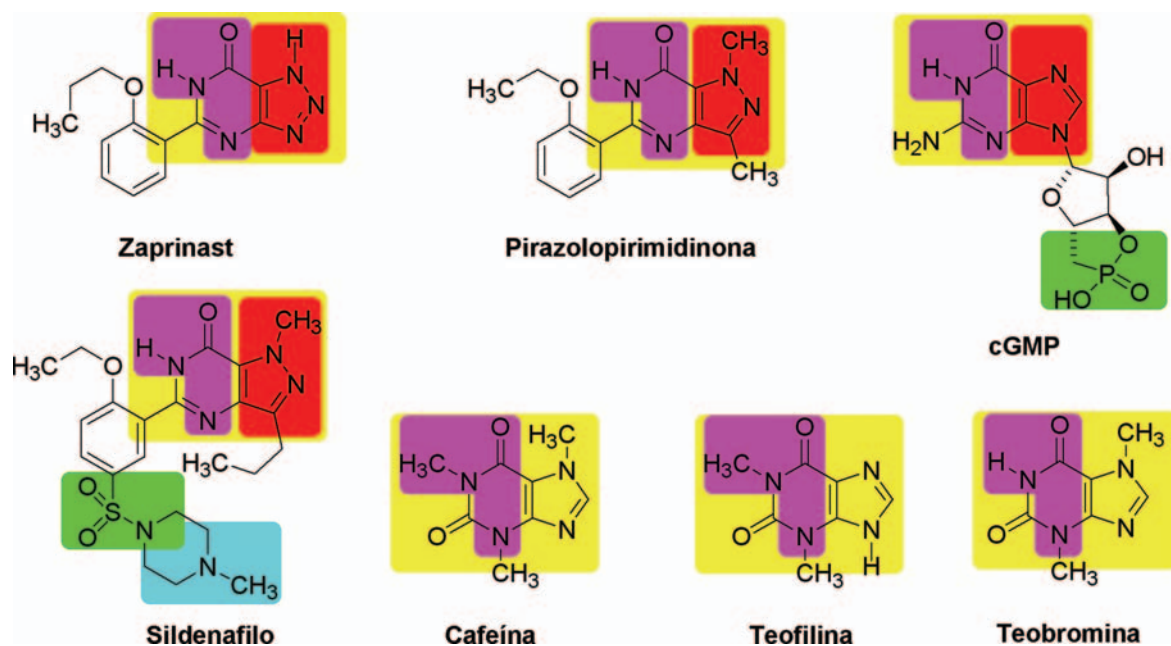


Figura 3. Relaciones estructurales entre cGMP, Zaprinast, Pirazolopirimidinona y Sildenafil y relación de este último con derivados xánticos como cafeína, teofilina y teobromina. Un sistema de dos anillos conteniendo varios átomos de nitrógeno (amarillo) y la posición relativa de los grupos C=O y N-H(CH₃) (magenta) es común a todos ellos. La función sulfonamida (verde) fue instalada en Sildenafil para mimetizar la estructura del correspondiente residuo fosfato (verde) en cGMP. Durante el desarrollo del fármaco, la disposición relativa de los átomos de nitrógeno en el anillo pentagonal fue variando (rojo). El residuo nitrogenado (celeste) se agregó para conferir mejores propiedades de solubilidad.

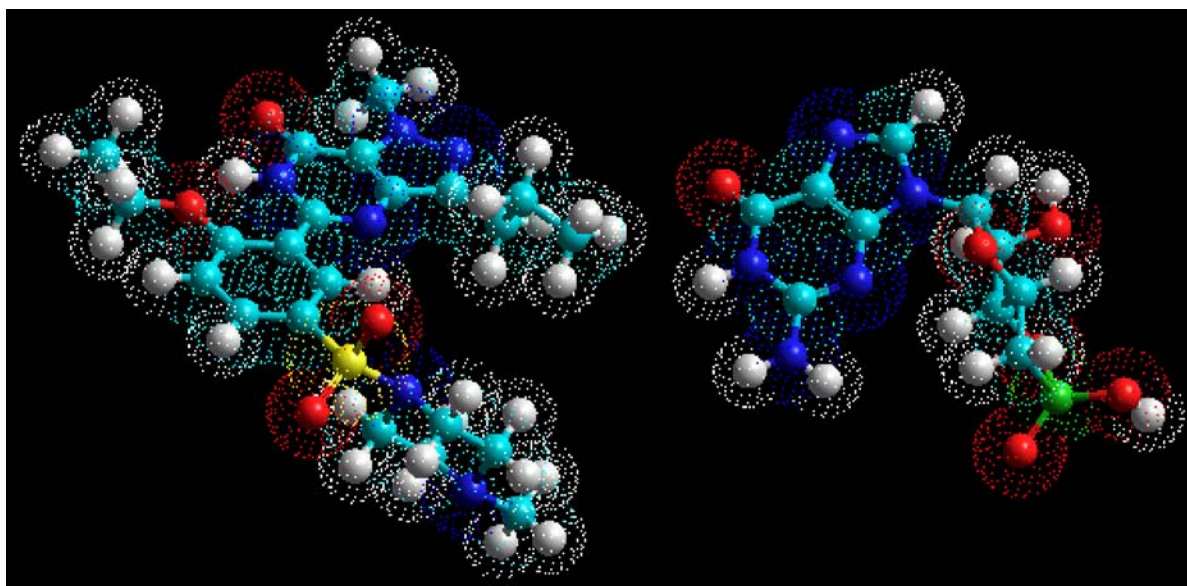


Figura 4. Estructuras tridimensionales de cGMP (derecha) y Sildenafil (izquierda) realizadas con ayuda de una computadora. Los átomos de nitrógeno se encuentran en azul, los de oxígeno en rojo, el de azufre en amarillo y el de fósforo en verde. El esqueleto carbonado se muestra en celeste y los átomos de hidrógenos en blanco.

ensayado en humanos debe ser sometido a pruebas preclínicas en el laboratorio, para demostrar que no es tóxico y que puede ser usado con seguridad en ensayos clínicos con voluntarios humanos. En esta crítica etapa, Sildenafil demostró resultados alentadores, cuadruplicando los niveles de cGMP en secciones de arteria coronaria canina.

En 1991 comenzaron los ensayos clínicos en voluntarios sanos, a los que se les suministró la droga para evaluar su tolerancia y la aparición de efectos colaterales. En esta instancia –denominada Fase Clínica I–, los experimentos transcurrieron sin mayores novedades. Al año siguiente, dos hechos hicieron cambiar el rumbo del proyecto. Por un lado, se había avanzado a la Fase Clínica II, donde la droga experimental fue suministrada en múltiples dosis diarias durante 10 días a personas con angina de pecho, para detectar efectos colaterales. Pero muchos pacientes manifestaron haber tenido dolor de cabeza, indigestión, alteraciones visuales y dolor muscular. O sea que UK-92480 resultó un verdadero fiasco, ya que no lograba satisfacer las expectativas mínimas de actividad biológica; era peor que la nitroglicerina.

En medio de estas noticias desalentadoras, el investigador clínico recordó haber recibido algunos informes de notables cambios en la función eréctil, un detalle casual que terminó cobrando mayor importancia cuando varios participantes del experimento se negaron a devolver la medicación remanente. La información indicaba que este efecto

potencialmente útil se ponía de manifiesto a dosis excesivamente altas. La pregunta crucial fue entonces si podría ser apto a dosis menores. Pero sin conocer el mecanismo de acción que justificara esos resultados, la prosecución de nuevos estudios para contestar el interrogante hubiera sido imposible.

Estas intrigantes observaciones coincidieron con el explosivo aumento del conocimiento sobre el papel fisiológico del óxido nítrico (NO), al que la prestigiosa revista *Science* denominó en 1992 ‘molécula del año’. Entonces, los científicos de Pfizer lograron armar el rompecabezas, articulando un posible mecanismo de acción para UK-92480 que, involucrando al NO (véase el recuadro ‘El poderoso óxido nítrico’) y su relación con el sistema cGMP-GMP-PDE-5, justificaba plenamente el inesperado efecto colateral (véase el recuadro ‘¿Cómo funciona el Viagra?’).

La droga había quedado definitivamente descartada para su uso en enfermedades coronarias, pero explorar su utilidad en la disfunción eréctil masculina resultó una excelente alternativa para mantener el proyecto. En mayo de 1994, los científicos de Pfizer iniciaron nuevas pruebas clínicas de Fase II orientadas hacia dicha disfunción con doce pacientes, de los cuales diez mostraron mejoras asombrosas. Para realizar un análisis más apropiado de la droga, a partir de setiembre de 1994 se hicieron pruebas controladas domiciliarias durante seis meses, evaluadas mediante un cuestionario especial.

El éxito de estos experimentos permitió llevar a

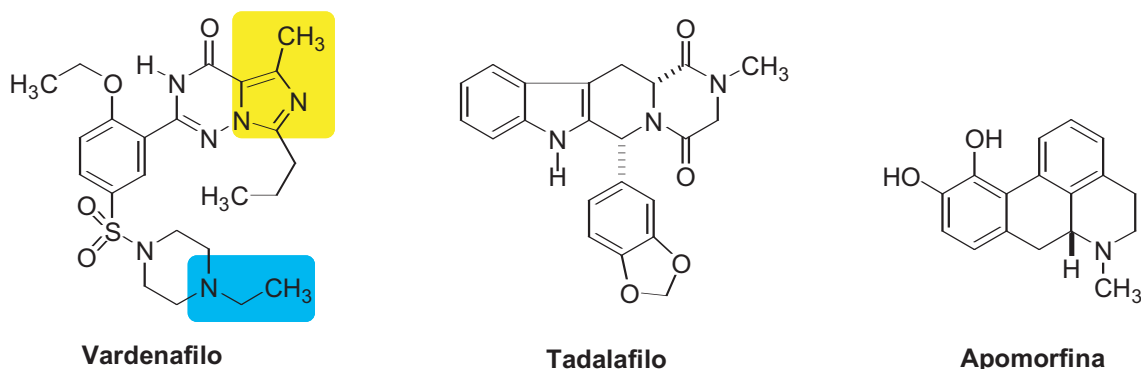


Figura 5. Estructuras químicas de nuevos fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Vardenafil y Tadalafil, miembros de la segunda generación de inhibidores específicos de la PDE-5, son dos compuestos cuyos efectos farmacológicos e indicaciones terapéuticas son esencialmente los mismos que los del Sildenafil. Algunas ventajas de las nuevas entidades están relacionadas con la mayor duración del efecto y la presencia de menos efectos colaterales. Vardenafil guarda un asombroso parecido con Sildenafil, notándose sin embargo la diferente disposición de los átomos de nitrógeno del ciclo pentagonal (amarillo) y una cadena lateral unida a nitrógeno más larga (celeste). Apomorfina, por su parte, actúa mediante un mecanismo diferente, tiene pocos efectos colaterales y constituye una alternativa terapéutica al Viagra y sus congéneres.

cabo otros en mayor escala, en hospitales de Inglaterra, Francia, Noruega y Suecia, con más de 200 voluntarios, ahora durante 7 meses. Al cabo de estas pruebas, el 88% de los pacientes informó mejoras, algo más del 90% señaló su interés por continuar con el tratamiento y solo el 4% relató haber sufrido reacciones adversas. Luego se llevaron a cabo más ensayos, hasta totalizar 21 pruebas diferentes con aproximadamente 4500 participantes de 19 a 87 años. Con los resultados favorables en la mano, el laboratorio Pfizer solicitó autorización para comercializar Sildenafil, la que le fue concedida en 1998, tras el breve lapso de seis meses, dada la prioridad que se le otorgó a esta nueva droga una vez analizados sus potenciales beneficios. Hasta la autoridad sanitaria japonesa, que demoró casi 30 años en aprobar la píldora anticonceptiva, autorizó la comercialización del Viagra en solo medio año, en enero de 1999.

En sus 13 años de duración, el proyecto involucró unas 1500 personas y una inversión de aproximadamente 2000 millones de pesos. Su éxito resultó tan importante que para mediados de 2000 se habían vendido 150 millones de comprimidos y hacia fines de ese año, las ventas anuales del Viagra habían trepado a 1000 millones de pesos, creciendo a un ritmo del 32% anual.

Sildenafil tiene una estructura química análoga a la de compuestos conocidos como *xantinas*, entre ellos la *cafeína* presente en el café, la *teobromina* del cacao y la *teofilina*, una medicación para el asma (véase la figura 3). Este hecho no es casual, ya que los derivados xánticos son inhibidores de la

PDE, pero menos potentes y más inespecíficos que el Sildenafil.

A pesar de ciertos efectos colaterales, debidos a que la PDE-5 se encuentra presente en varios tejidos y pese a algunas contraindicaciones relacionadas con su capacidad de disminuir la presión sanguínea por producir vasodilatación, Viagra ha ayudado a millones de personas alrededor del mundo a mejorar su calidad de vida. La droga demostró definitivamente que la impotencia no se encuentra únicamente en la mente, aunque es cierto que la ansiedad en torno al desempeño sexual libera hormonas capaces de contraer los vasos sanguíneos, creando de esta manera un círculo vicioso.

Los nuevos Viagra

El éxito del Viagra ha estimulado a otras empresas farmacéuticas al desarrollo y comercialización de sus propios productos. Las drogas Vardenafil (Levitra) y Tadalafil (Cialis, aprobado en noviembre de 2003) se encuentran disponibles y actúan por un mecanismo análogo al del Viagra (véase la figura 5). Estos productos presentan algunas ventajas sobre el original, como por ejemplo un efecto más prolongado y una menor interacción con la PDE-6, presente en la retina, y que causa los efectos colaterales del Viagra sobre la visión.

Una droga recientemente aprobada en Europa es la Apomorfina (Uprima®). Este compuesto ejerce un efecto similar a uno de los neurotransmisores cerebrales más importantes, la *dopamina*. Se conjetura que su

¿Cómo funciona el Viagra?

'No obedece las órdenes de su amo, quien trata de mantenerlo erecto o encogido a su voluntad; en lugar de ello, produce su erección libremente, mientras su amo se encuentra profundamente dormido. Se puede decir que tiene su propia mente.'

Leonardo da Vinci (1452-1519)

La erección es el resultado de la cooperación entre nervios, arterias, fibras musculares, sangre, hormonas y mediadores químicos, cuya acción conjunta se gatilla tras el estímulo erótico. Ante estímulos apropiados se produce la liberación de óxido nítrico (NO) por parte de células nerviosas o endoteliales (véase la figura I). El NO liberado difunde hacia las células de tejido muscular liso que se encuentran en las paredes de las arterias y el tejido esponjoso eréctil, donde se une a un componente de la enzima *guanilato ciclasa*, estimulándola a producir cGMP a partir de GTP. El cGMP es una molécula que actúa como mensajero intracelular y juega un papel fundamental en los cambios fisiológicos que llevan a una erección. Los niveles elevados de cGMP se traducen en una disminución del tenor de iones calcio en las células musculares, haciendo que dichos músculos se relajen y que fluya más sangre hacia las cavidades conocidas como *cueros cavernosos*, lo cual favorece la erección.

Para evitar la perpetuación de este proceso, la concentración de cGMP se encuentra cuidadosamente regulada por la actividad de una segunda enzima, la *fosfodiesterasa 5* (PDE-5), que lo destruye hidrolizándolo a GMP. El GMP es convertido a su vez en GTP mediante una tercera enzima, cerrando el ciclo. Viagra posee la capacidad de inhibir la actividad de la PDE-5, con lo cual se logra mantener niveles adecuados de cGMP a pesar de

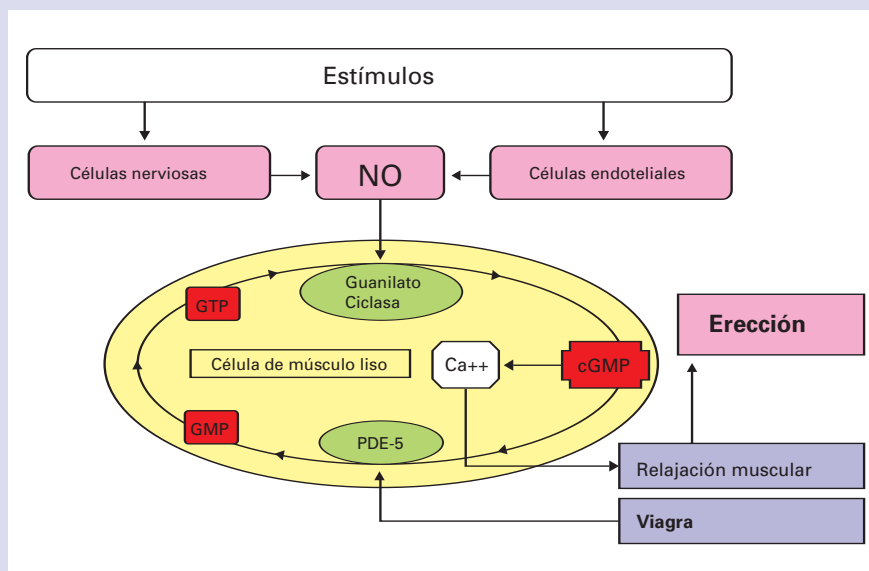


Figura I. Esquema simplificado del funcionamiento del Viagra. No presenta grandes diferencias con el originalmente propuesto, salvo que la acción transcurre fundamentalmente en las células de la musculatura lisa de los vasos del cuerpo cavernoso. El NO producido frente a estímulos apropiados actúa como activador de la enzima guanilato ciclasa, produciendo cGMP, que es causante de una disminución de iones de calcio intracelulares. La fosfodiesterasa-5 (PDE-5), sobre la que actúa el Viagra, es responsable de degradar cGMP. Por lo tanto, en presencia del medicamento se produce un incremento de la concentración de cGMP, lo que se traduce en una más pronunciada disminución de los iones calcio intracelulares. Ello resulta en una relajación muscular que provoca un mayor flujo de sangre hacia las cavidades conocidas como *cueros cavernosos*, lo cual favorece la erección como efecto fisiológico.

una impropia activación inicial debida a una baja producción de NO (véase la figura I). La distribución de PDE-5 en otros tejidos es causa de algunos de los efectos colaterales observados; así, su presencia en otros vasos produce una disminución de la presión arterial de unos 10 mm de mercurio y es causa de que el Viagra esté

contraindicado en asociación con ciertos fármacos, mientras que la actividad del Viagra sobre la PDE-6, presente en la retina, ocasiona que cierta proporción de pacientes manifieste sufrir alteraciones visuales, que le impiden distinguir el verde del azul.

Lecturas sugeridas

- GOLDSTEIN I, 2000, 'Male sexual circuitry', *Scientific American*, 8, 56-61ff.
KLING J, 1998, 'From hypertension to angina to Viagra', *Modern Drug Discovery* 6, 31-38.

acción ocurre fundamentalmente en un área del cerebro llamada hipotálamo, parte de la cual controlaría los aspectos más reflexivos de la respuesta sexual. De esta manera, la Apomorfina fortalece las señales enviadas desde el cerebro para causar la erección. Al actuar por un mecanismo diferente del Viagra y a otro

nivel, Apomorfina podría ser útil para aquellos que no responden al Sildenafil; sin embargo, el éxito de Apomorfina hasta ahora ha sido limitado, debido a que puede causar efectos colaterales, como náuseas y vómitos.

Otros compuestos de actividad análoga a la de

El poderoso óxido nítrico

La ciencia básica está repleta de descubrimientos accidentales e inesperados, esos a los que la mente científicamente preparada encuentra aplicación. Es por esto que es importante no trabar la libre búsqueda del conocimiento científico, ni suplantarla por alternativas que producen soluciones de corto plazo en detrimento de la investigación básica, que propone objetivos más lejanos.

El conocimiento de algunas de las funciones del óxido nítrico (NO) en el organismo fue oportuno y crucial para el desarrollo del Viagra, ya que proporcionó un mecanismo de acción lógico y sustentable para el fármaco. Hasta hace unos años era poco lo que se sabía acerca del NO, una pequeña molécula inorgánica compuesta por oxígeno y nitrógeno. El NO es un gas incoloro que se forma en las capas superiores de la atmósfera durante las tormentas eléctricas, es el responsable de la lluvia ácida y emana de los caños de escape de los automóviles y otras fuentes de combustión, o sea que es uno de los contaminantes del aire más investigados. El NO era también conocido como una impureza tóxica del óxido nítrico que se usa en anestesia, y había sido muy estudiado como elemento nocivo del humo del cigarrillo.

Por otra parte, desde 1867, los médicos sabían que los nitritos orgánicos alivian la angina de pecho, tanto que Arthur Conan Doyle puso ese conocimiento en manos de su personaje Sherlock Holmes en 'El paciente residente'. El mismo Alfred Nobel, quien acuñó su fortuna fabricando dinamita como forma estable de nitroglicerina, fue aconsejado en 1890 de recurrir a esta droga al enfermar del corazón. Irónicamente, al principio se negó por no entender cómo este compuesto, que causaba intensos dolores de cabeza entre los obreros de su fábrica, podría aliviar sus dolores de pecho y mejorar su propia calidad de vida.

Sin embargo, fue un siglo después que, a modo de hallazgo inesperado, se descubrió el papel crucial del NO en el organismo, develándose también que tanto nitroglicerina como los nitritos orgánicos son fuentes de NO.

A finales de la década de 1970, el norteamericano Robert Furchgott investigaba una paradoja. Se conocía que

el neurotransmisor denominado *acetilcolina* produce relajación de los vasos sanguíneos y por lo tanto disminuye la presión arterial al ser inyectado en humanos o animales. Sin embargo, cuando la acetilcolina se aplicaba sobre vasos sanguíneos *in vitro*, se observaba contracción o falta de efecto. Furchgott sospechó que esta contradicción se debía a la inadecuada manipulación de los preparados; inadvertidamente, los investigadores raspaban la frágil capa de células endoteliales afectando el resultado del experimento *in vitro*. Este investigador demostró que el tratamiento cuidadoso de los preparados permitía observar relajación *in vitro* de la misma manera que ocurría *in vivo*, y mediante una serie de elegantes experimentos que lo condujeron al Premio Nobel de Fisiología de 1998 –junto con sus compatriotas Louis Ignarro y Ferid Murad–, demostró que la acetilcolina no actúa directamente sobre el músculo liso del vaso sanguíneo, sino que su efecto es mediado por las células endoteliales, que al ser estimuladas por acetilcolina liberan un factor lábil que difunde al músculo y causa su relajación. Este factor es el NO.

En 1977, se propuso que la nitroglicerina y otros vasodilatadores actúan liberando óxido nítrico. Estas drogas se usan para dilatar las arterias coronarias que nutren el músculo cardíaco y son muy eficaces para conjurar los ataques de angina de pecho producidos por falta de irrigación adecuada del corazón.

Actualmente se sabe que el NO se encuentra involucrado en numerosas actividades relevantes en diversos tejidos del organismo. Además de regular la presión arterial, el NO previene la coagulación y permite el aumento del

diámetro de los vasos sanguíneos. Sirve además de neurotransmisor, ayuda en la eliminación de patógenos y células cancerígenas, es importante para el sentido del olfato y puede estar involucrado en el aprendizaje y la memoria de largo plazo.

El NO también juega un papel en el shock séptico, enfermedades neurológicas e incluso en la migraña. En principio, podrían desarrollarse tratamientos farmacológicos para todas estas patologías o condiciones mediante drogas que actúen específicamente, sea incrementando o bloqueando la acción del NO.

Este compuesto sirve de mediador en el reino animal desde hace mucho tiempo; por ejemplo, se sabe que actúa en insectos y que el *cangrejo herradura* –con sus 500 millones de años de evolución– usa NO para evitar la agregación de sus células sanguíneas.

El NO también desempeña un rol importante en los vegetales, quienes lo sintetizan para matar células infectadas con bacterias patógenas, sirve de señal química para indicar a los genes apropiados que se inicie la producción de proteínas protectoras contra ciertas enfermedades y hasta interviene en el crecimiento de los órganos sexuales masculinos de plantas. Curiosamente, se ha visto recientemente que al intensificar el efecto del NO, Viagra afecta el crecimiento de dichos órganos, sugiriendo que procesos biológicos fundamentales se han preservado de plantas a animales.

Con tantas y tan diversas acciones, el desafío para los químicos y farmacólogos es diseñar compuestos capaces de hacer llegar NO en cantidades apropiadas y a los tejidos correctos, especialmente teniendo en cuenta que en el organismo, NO es muy inestable y se degrada en aproximadamente un segundo.

Lecturas sugeridas

- AINSCOUGH EW y BRODIE AW, 1995, 'Nitric oxide-some old and new perspectives', *J. Chem. Educ.* 72, 686-692.
- KEEFER LK, 1998, 'Nitric oxide-releasing compounds: From basic research to promising drugs', *Modern Drug Discovery* 6, 20-30.
- WU C, 1999, 'Chemists say yes to NO', *Chemistry*, 1, 8-11ff; ACS, Washington.

Apomorfina están en proceso de investigación, y aún a varios años de la etapa comercial. Estos productos, algunos de los cuales están siendo desarrollados por el equipo a cargo del farmacólogo argentino Jorge Brioni, quien reside en EEUU, representan otra alternativa eficaz al Viagra, y hasta podrían administrarse en forma conjunta. Puesto que la eficacia y los efectos colaterales de Apomorfina están mediados por distintos tipos de receptores dopaminérgicos, uno de los prototipos más promisorios preparados por el grupo de Brioni es un compuesto con alta selectividad para los receptores dopaminérgicos D₄, que controlan la actividad sexual en el varón, pero no están involucrados en la producción de náusea o vómitos. Por su modo de acción análoga a la de Apomorfina, este tipo de fármacos podría ser recetado a pacientes con problemas cardíacos.

Comentarios finales

La historia del Viagra encierra una interesante lección relacionada con temas importantes de farmacología. Así, la investigación básica de las enfermedades puede traducirse en hallazgos de inmenso valor para la industria farmacéutica.

La búsqueda de una medicación específica para la disfunción eréctil pudo realizarse gracias a la comprensión del mecanismo por el cual los receptores en los músculos de los vasos causan la contracción o expansión de ellos, fruto de desentrañar el significado del NO para el sistema cardiovascular. El posterior desarrollo de drogas como el Viagra y sus congéneres, capaces de actuar con determinada especificidad, evitando efectos indeseables, no es más que el resultado del acabado entendimiento de la cascada de eventos complejos que determinan la erección y la precisa selección de un lugar clave en ella para alterar su equilibrio.

El programa científico que condujo al Viagra provee además un excelente ejemplo del resultado práctico de asociar innovación, trabajo multidisciplinario e integración de nuevos conocimientos en la toma de decisiones. No menos importante, este programa también confirmó el conocido dicho de Pasteur: *'El azar favorece a la mente preparada'*. CH



Teodoro S Kaufman

Doctor, Universidad Nacional de Rosario. Profesor Asociado d.e. Departamento Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario e Investigador Principal de CONICET en el Instituto de Química Orgánica de Síntesis -IQUIOS- (CONICET-UNR).
tkaufman@fbioyf.unr.edu.ar



Edmundo A Rúveda

Doctor en Farmacia y Bioquímica, UBA. Profesor titular d.e. Departamento Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario e Investigador Superior Contratado de CONICET en el Instituto de Química Orgánica de Síntesis -IQUIOS- (CONICET-UNR).
eruvada@fbioyf.unr.edu.ar

Lecturas sugeridas

Diseño racional de drogas: BOYD, DB, 1998, 'Rational drug design: Controlling the size of the haystack', *Modern Drug Discovery* 6, 41-48.

KATZENSTEIN L, 2001, *Viagra: The Remarkable Story of the Discovery and Launch*, Medical Information Press, New York.

WILSON EK, 1998, 'Impotence drugs: More than Viagra', *Chem. Eng. News* 76(26), 29-33.

Sitio web del Viagra: <http://www.viagra.com>

