

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

L'invention du médicament. Une histoire des théories du remède. Jean Claude Dupont.
Paris: Hermann Éditeurs, 2013, 285 pp

El autor es bioquímico y profesor de historia y filosofía de las ciencias en la Universidad Jules Verne, Picardie, Francia. El libro es una historia del desarrollo y del uso de los medicamentos, con énfasis en Europa. Está bien encuadrado, con una Introducción, 6 capítulos divididos en secciones, una conclusión final, Bibliografía, Índice y Glosarios. Tiene 28 figuras en blanco y negro. El capítulo **Le remède des origines** comienza con ejemplos de automedicación animal: los gatos domésticos usan hierbas amargas para sus problemas digestivos, los chimpancés de Tanzania consumen las hojas cubiertas de pelos cortos, que en el intestino pegan los nematodos de la mucosa, y los eliminan actuando como antihelmínticos. El análisis del tártaro dental del hombre de Neandertal muestra que consumía algunas plantas "medicinales". La dieta, las prácticas purgativas y la lucha contra los parásitos ocupaban el primer lugar. Las prácticas chamánicas y tradiciones orales están documentadas en las primeras farmacopeas (arcaicas): la Tableta de Nippur, de los Sumerios (2100 AC), el código de Hammurabi (1750 AC) y la biblioteca de Asurbanipal (668-626 AC), que se hallan en el Museo Británico. Los egipcios (Papiro de Ebers, 1550 AC) usaban miel, resinas, valeriana, granos de coriandro, huevos de pájaros y ungüentos grasos contra la calvicie... La medicina hebrea se desarrolla entre los siglos VI y el II AC, en contacto con la egipcia. Llegando a los griegos, Dupont describe la terapéutica hipocrática, la teoría de los humores y el principio de los contrarios. Galeno compuso un catálogo con 473 especies activas, en que presenta las interacciones, reforzamiento en la acción, especificidad relativa, dosis útiles y dosis tóxicas.

El segundo capítulo se titula **La littérature savante du médicament: synthèses, transmissions, apports thérapeutiques médiévaux**. El cristianismo imprime una representación nueva de la enfermedad. En países del Islam la farmacopea es principalmente de inspiración griega. En la India, la medicina ayurvédica se apoya en elementos cosmológicos. La terapéutica de los árabes se basa en la dietética, la higiene y la farmacología, y mucho menos en la cirugía. Aporta nuevas técnicas (la destilación), aparecen el azúcar de caña, el alcohol y el vinagre. Las "leyes de la medicina" reposan estrictamente sobre las doctrinas hipocráticas y galénicas de los 4 humores y el principio de los contrarios. Avicena

(980-1037) y Averroes (1126-1198) presentan criterios de experimentación farmacológica. Un discípulo eminente de Averroes, Maimónides, (1135-1224) judío de Córdoba, debe huir a El Cairo, donde produce un manual de venenos y un glosario de sinónimos de las drogas activas. En el siglo V, en Occidente aparecen los *hospitalia*, con una parte reservada a los enfermos (*nosocomia*), y en 570 los primeros leprosarios. En los monasterios existen los *armarium pigmentorium* (drogas) y los *herbolarius* (jardines botánicos). En el siglo XIII surgen en Europa las primeras Facultades de Medicina. En 1100 en Salerno, por destilación del vino se produce alcohol (*aqua ardens*, *aqua vitae*). Algo de la farmacopea china llega a través de Marco Polo (1254-1324).

El tercer capítulo es **L'invention de la pharmacie moderne (XVI-XVII siècles)**: el espíritu científico del Renacimiento (*scienza nuova*) concierne ante todo al conocimiento del cuerpo humano, la disección abre las puertas de la anatomía y la cirugía. Es la era de Vesalio (1514-1564). Paracelso (1493-1541) desaconseja las mezclas complejas, cada medicamento debe emplearse solo. Hay nuevos dispositivos (baño maría) y químicos, como antimonio, fósforo, mercurio y sus derivados. En el siglo XVII se administran purgas, sangrías, cataplasmas, y están de moda el bálsamo tranquilo (con belladona) y el láudano. Se consumen productos de otros continentes: cacao, vainilla, té, café, chocolate, tabaco, también ipecacuana y quinquina. La alquimia sigue de moda. Surgen raras corrientes contestatarias a la alopatía y al principio galénico "*contraria contrariis curantur*" con "*similia similibus curantur*", como la homeopatía. La nomenclatura química aparece en el siglo XVIII con Berthollet y Lavoisier, entre otros. Son los comienzos de la química terapéutica, con la antisepsia y la desinfección, se utiliza alumbre, succinato de sodio, nitrato de potasio, carbonato de amonio, alcanfor. El cloro (Scheele, 1774) revela sus propiedades antisépticas y en 1792 comienza a comercializarse el agua de Javel como decolorante.

Los primeros ejemplos de extracción y purificación de principios activos se narran en el capítulo **L'essor de la pharmacologie moderne (XIX-XX siècles)**: del ácido mecónico, obtenido de extractos frescos de opio, se obtiene la morfina (Serturmer, 1805). Se sintetizan la urea (1828); el ácido acético, alcohol etílico, metano, acetileno

y benceno. Una gran parte del edificio conceptual para la representación de las estructuras moleculares ya está armada. Los primeros medicamentos de síntesis fueron moléculas simples utilizadas como antisépticos locales (cloramina, yodoformo, fenol, cresoles) o anestésicos generales (éter, cloroformo, protóxido de nitrógeno). Estudiando los derivados de la acetilurea se llega al ácido barbitúrico y al barbital (Fischer, 1903). Los vasodilatadores se inician con la síntesis del nitrito de amilo (en 1844, aunque su acción vasodilatadora y antianginosa fue descubierta después), y de la trinitroglicerina (1846) que será utilizada por Alfred Nobel (1867) para fabricar la dinamita y en 1876 como antianginosa. De la morfina se pasa a los analgésicos centrales por ligeras modificaciones de la fórmula (codeína, heroína, nalorfina, naloxona) y de la cocaína a los anestésicos locales (benzocaína, procaína, amilocaína, lidocaína). El extracto de coca entra en la composición inicial de la *Coca-Cola* (1886).

La farmacología científica llega con las experiencias de Claude Bernard sobre curare y nicotina. Se agregan las técnicas de perfusión de órganos aislados y métodos gráficos de registro. Las aminas biógenas presentes en tejidos animales (acetilcolina, histamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina) y su actividad farmacológica, incitan a los químicos a sintetizar productos similares. Se purifican insulina (1921), estrona (1929), hormonas hipofisarias (1931), androsterona (1931-4), cortisona (1933-6), progesterona (1934), hormonas hipotalámicas (1969) y encefalinas (1975), entre otras. Se estandarizan productos naturales de origen animal: hormonas, vitaminas y preparaciones inmunes. Hasta 1880 la costosa quinina era el único medicamento contra la fiebre de cualquier origen. El ácido salicílico se prepara a partir de la salicina (1839) de la corteza del sauce. En 1853 Gerhardt sintetiza el ácido acetilsalicílico, recién comercializado en 1899 (Aspirina). El paracetamol es sintetizado en 1876, y recién comercializado en 1953. En la década del 50 aparecen los antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

La cortisona se sintetiza en 1952. Ehrlich y Brethelm sintetizan centenas de derivados arsenicales para probar la actividad contra treponemas, inaugurando el método de *screening*. La arsfenamina (Salvarsan, 1910) es la más activa. Entre los productos de síntesis la 8-aminoquinoleína (1926) resulta eficaz. Por *screening* se llega luego a la cloroquina y a la mefloquina. También por *screening* a partir de derivados de la quinina, se llega a la función ($-SO_2NH_2$), con acción antibacteriana, y a las sulfamidas, que compiten con el ácido p-amino benzoico (PAB), con lo que se introduce la noción de "falso sustrato" o anti metabolito. Fue probando un nuevo antihistamínico de acción sedante del grupo de las fenotiazinas, que Henri Laborit y sus colaboradores se sorprenden por el estado de indiferencia de sus enfermos, y sugieren su empleo en psiquiatría. Le siguen las publicaciones sobre la cloro-

promazina (1952) y el aislamiento de la reserpina, luego propuesta como neuroléptico (1954).

Los últimos capítulos son *Genèse et développement des conceptions moléculaires* y *De la pharmacologie moléculaire a la pharmacologie sociale*. Aparece la noción de receptor, la relación dosis-respuesta (farmacología cuantitativa). El conocimiento de los "blancos" moleculares permite la búsqueda racional de medicamentos y el *matching*, la comparación de moléculas análogas por superposición de estructuras. La biotecnología industrial, comenzada con Jenner y Pasteur (fermentación, asepsia), fue seguida por la industria de antibióticos y vacunas en el siglo XX. La producción de biomedicamentos utiliza la tecnología del ADN recombinante y de los hibridomas (Kohler y Milstein, 1975). La primera aplicación médica de la genómica fue en pruebas de diagnóstico genotípico. Le siguió la concepción de moléculas terapéuticas a partir del conocimiento del ADN (*gene based therapies*). El autor se extiende sobre el modelo molecular de la sinapsis, el desarrollo de la neuroquímica y su aplicación terapéutica con varios gráficos explicativos.

El estudio de los receptores es una de las vías lógicas utilizadas por la industria farmacéutica para evitar el empirismo en la preparación de medicamentos de acción específica (*drug design, computer assisted molecular design, site directed drug design*).

Un "candidato a medicamento" debe pasar por el desarrollo preclínico (ensayos *in vitro* e *in vivo*) y el clínico. Las estructuras de regulación y vigilancia se fortalecieron después de los grandes *affaires* de salud pública, como el de la talidomida (1961). Existen agencias de control, nacionales e internacionales. Curiosamente, aunque hay millares de nombres de fantasía, solo existen 1200 a 1300 denominaciones comunes internacionales. La puesta a punto de una nueva fórmula requiere una inversión básica de unos 800 millones de euros. Las patentes, en Europa, duran 20 años y pueden ser prolongadas por un certificado complementario (5 años). Luego suelen pasar a "genéricos". La decisión sobre investigaciones de nuevos medicamentos se basa en estudios de mercado y posibilidades financieras, entre otros. Se multiplican las síntesis de análogos que son copias terapéuticas, con preferencia para tratamientos prolongados. Concluye el autor con uno de los desafíos políticos actuales, que es garantizar la independencia de las agencias y estructuras de regulación con respecto a la industria farmacéutica.

El libro describe las ideas fundamentales para la invención de medicamentos a través de la historia, los personajes involucrados y los episodios más relevantes. Aunque algo sesgado hacia la farmacología del sistema nervioso, resulta un buen resumen dirigido a estudiantes avanzados y profesionales de farmacia industrial, farmacología y medicina, y a curiosos de la historia de las ciencias biológicas en general. **Isabel N. Kantor**