

Excmo. Sr. Director

Excmos. Sres. Académicos

Señoras y Señores:

En el desarrollo humano y científico de la personalidad, hay momentos y hechos que son verdaderamente trascendentales en el recuerdo. Con toda seguridad, en mi devenir, el haber sido designado Académico de número de esta Real Academia Nacional de Farmacia constituirá un hecho que marcará mis etapas vitales.

Es para mi, farmacéutico y profesor desde hace tiempo en Facultades de Farmacia, uno de los logros mas significativos de la carrera científica. Por estas consideraciones quiero expresar mi agradecimiento a los Señores Académicos que con su benevolencia han permitido que alcance este grado. Procuraré con mi esfuerzo no defraudarles.

Quiero expresar mi reconocimiento al Prof. Sanz Pedrero, que siempre me animó a presentar mi candidatura. Gratitud muy especial a los Excmos. Sres. Académicos que han sido mis padrinos: El Prof. Gómez-Serranillos, compañero de Cátedra, antecesor en la que actualmente ejerzo como docente-investigador y contestador de mi discurso de ingreso ¡gracias D. Manuel por su generosidad!; el Prof. Martinez, querido amigo y compañero de Claustro en la Facultad y el Prof. del Castillo, mi querido Decano.

Deseo dedicar también palabras de agradecimiento a mi maestro, el Prof. Cabo Torres, por sus enseñanzas y dedicación científica, por iniciarme en el mundo de la docencia e investigación, por sus consejos, orientaciones y especialmente por su amistad.

El haberme formado en la Facultad de Farmacia de Granada hace que recuerde con profundo afecto y agradecimiento a mis compañeros de Laboratorio y de Claustro, hoy entrañables amigos. Al equipo de investigadores de Farmacología de productos naturales de Valencia a quienes enseñé y de quienes aprendí enseñando, con los que compartí tantas ilusiones. A los colaboradores de la Facultad de Farmacia de Madrid, que día a día vivimos nuestro trabajo y que con ilusión intentamos superarnos. A todos mi agradecimiento y expresarles el deseo de que se sientan conmigo partícipes de este honor.

Dada la circunstancia de que la Medalla para la que he sido elegido es de nueva creación, me exime del recuerdo a mi antecesor, sin embargo me da la oportunidad para rendir homenaje al que fue distinguido miembro de esta docta Institución, el Excmo. Profesor D. César González Gómez: Él fue el introductor en España del concepto que tenemos hoy de la Farmacognosia como Ciencia Farmacológica.

## A PROPÓSITO DEL TÍTULO

*“Mediante la recopilación de los recursos del Reino Vegetal, se pone de manifiesto todo el interés que conserva la química de Sustancias Naturales y la Farmacognosia. Pese a los progresos de la Farmacología molecular, es útil buscar incansablemente nuevas estructuras, entre otros motivos, el interés de las moléculas naturales es el servir de modelo a los orgánicos y de punto de partida a una ‘farmacomodulación’, por ello es preciso aislarlas y estudiarlas”.<sup>20</sup>*

Prof. D.H.R. Barton  
Premio Nobel de Química

A todos los que se ven en unas circunstancias semejantes a las mías se les plantea la duda del tema a desarrollar para un acto tan trascendente; en otra ocasión, en circunstancias también especiales, me correspondió pronunciar la lección inaugural del Acto Académico con motivo de la apertura del curso 79-80 en la Universidad de Valencia. Siendo entonces la Facultad de Farmacia de reciente creación y el ambiente del claustro universitario heterogéneo, desarrollé un tema de carácter general sobre aspectos que relacionaban farmacia y farmacología que titulé “Fármacos, farmacología y farmacia”<sup>185</sup>. Las circunstancias han cambiado y también han variado algunos de mis conceptos y pensamiento sobre el tema, por lo que en esta ocasión pude elegir algo parecido. No obstante al ingresar en la Real Academia de Farmacia y haber desarrollado toda mi actividad investigadora en el ámbito del estudio de la farmacología de productos naturales, me ha parecido oportuno dar una visión sobre el desarrollo y concepto actual de lo que ha sido ocupación y preocupación de mi vida científica. Por ello he titulado mi discurso como “Nacimiento, desarrollo y futuro de una ciencia farmacológica: la Farmacognosia”. Con anterioridad autorizadas personalidades de esta Academia han tratado sobre este tema: el Profesor Gomez-Serranillos habló con acierto de su visión de la Farmacognosia<sup>61</sup> y

más recientemente, el también académico Dr. Monge<sup>108</sup> trató con brillantez sobre productos naturales y su aportación a la terapéutica.

Espero me escuchen con benevolencia un tema tan amplio y acerca del cual dejaré indudablemente sin tratar aspectos o parcelas importantes.

Aunque el concepto de Farmacognosia parece ser conocido y perfectamente definido en el ámbito científico en que nos encontramos es conveniente, a manera de introducción, hacer algunas consideraciones generales.

Conceptuamos hoy a la Farmacognosia como la Ciencia Farmacológica que se ocupa del conocimiento de las materias primas de origen biológico que el farmacéutico o la industria farmacéutica emplean para la preparación de medicamentos.

La palabra Farmacognosia etimológicamente significa “conocimiento de los fármacos y procede del griego, *pharmakon*: remedio y *gnosis*: conocimiento. Fue utilizada por primera vez por Seydler en 1815, en su obra “Analecta Pharmacognostica”<sup>35</sup>, definiéndola como la Ciencia que estudia el conocimiento completo de las drogas medicinales<sup>174</sup>.

No obstante, la Farmacognosia como Ciencia es muy anterior al momento de su denominación. En efecto, en la evolución del pensamiento humano hay partes de la Ciencia que han nacido a medida que el hombre se cultivaba, sin embargo, existen otras que parecen innatas con el hombre mismo, con sus necesidades vitales de sobrevivir, casi podemos considerar que con la maldición divina de “padecerás enfermedades”<sup>23</sup>. Nos encontramos con los primeros atisbos de Medicina, completamente empírica, donde el hombre más por intuición que por ciencia aprendió poco a poco a remediar o paliar sus males. Ese momento, anterior a la historia misma, podemos considerarle como el del nacimiento de esta Ciencia embrionaria de todas las Ciencias Farmacológicas o, en un sentido más amplio, de los rudimentos de Medicina, puesto que durante muchos años el propio concepto de Farmacia y Medicina se encontraban unidos al ser encarnadas ambas profesiones en la misma persona. El mundo asistió al lento desarrollo de estas Ciencias, pues desde los primeros tiempos hasta nuestros días ha existido una constante evolución, lenta en algunas etapas, casi mas bien diríamos estática o regresiva, muy rápida, casi brutal en otras. En un principio se utilizaban como medicamentos únicamente productos donados por la

naturaleza, procedentes tanto de los reinos vivos - animal y vegetal- como del mineral, hubo si cabe una primera diferenciación entre los medicamentos “simples” (constituídos por una única entidad biológica) y la mezcla de varios de ellos “compuestos”. Pero el descubrimiento del “principio activo” y el avance en los conocimientos químicos hace demasiado amplio el campo de estas ciencias, surgiendo al lado de la Farmacognosia, que se ocupará del estudio de los productos naturales procedentes de los reinos vivos, la Química Farmacéutica, a la que corresponderá el estudio de las sustancias medicamentosas del reino mineral y de las orgánicas químicamente definidas. Igualmente fueron perdiendo entidad los productos de origen animal, de manera que se puede considerar que hoy, salvo algunas excepciones, la Farmacognosia se ocupa fundamentalmente de las materias primas de origen vegetal de uso medicinal.

En la actualidad, la denominación generalmente aceptada para esta Ciencia es la de Farmacognosia, admitida prácticamente en todo el mundo, incluso en Francia que tradicionalmente la denominaba “Matière Médicale”, si bien desde hace algún tiempo los alemanes están aplicando el ambiguo y a nuestro juicio poco acertado término de Biología Farmacéutica.

Según el Consejo de Comunidades Europeas, la Farmacognosia es la Ciencia que estudia la composición y los efectos de los principios activos y productos naturales de origen vegetal y animal. Estos productos reciben el nombre de “drogas”, denominación que en ocasiones puede resultar controvertida.

Consistirá por tanto esta disciplina en el estudio de las “drogas”, entendiendo como tales, como ya se mencionó, a las materias primas de origen biológico que sirven al farmacéutico o a la industria farmacéutica para la elaboración de medicamentos, la mayor parte de las veces de origen vegetal, por lo tanto serán plantas u órganos de plantas, enteros o partes de los mismos, o bien sus productos obtenidos mediante métodos sencillos y por lo tanto íntimamente relacionado con las plantas medicinales<sup>174</sup>, o dicho de otro modo “Droga es la parte de la planta medicinal, sin otras modificaciones que las que exige su conservación. Modificaciones mas profundas las convierten en sustancias medicamentosas”.

Estoy totalmente de acuerdo con Labadie<sup>85</sup> cuando afirma que “una de las últimas metas biomédicas de la Farmacognosia es contribuir a conocer y establecer racionalmente la relación entre los

constituyentes químicos de los preparados de plantas medicinales y los efectos biológicos y terapéuticos por ellos producidos”.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en 1978 la planta medicinal como:

“Cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con finalidad terapéutica o que son precursores para la hemisíntesis químico-farmacéutica” y droga vegetal es “la parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica”<sup>8</sup>. Sin embargo, posteriormente el mismo organismo en China en 1980, hizo algunas matizaciones, a mi juicio acertadas y la volvió a definir como: “Todo vegetal que contiene en uno o más de sus órganos, sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o preventivos o que son precursores de hemisíntesis químico-farmacéutica”. En la misma reunión se acordó definir como droga vegetal: “parte de la planta medicinal utilizada con los fines citados anteriormente”. Así serán drogas las hojas de Belladona, las cortezas de Quina, el rizoma de Ruibarbo, la sumidad florida de Romero, el fruto de Cardo María, etc. que proceden respectivamente de las plantas medicinales que son: *Atropa belladonna*, *Cinchona* sp., *Rheum palmatum*, *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum*, etc.

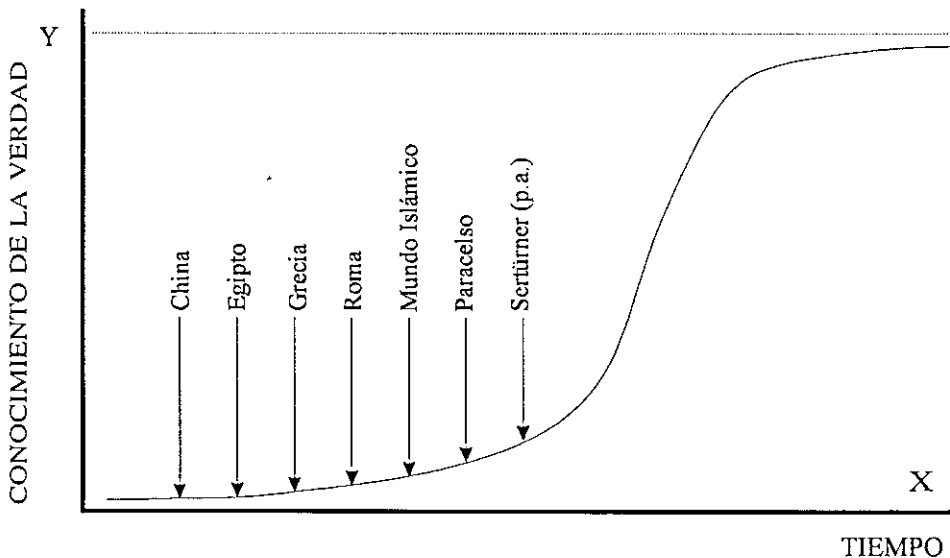
Se incluyen también los productos procedentes de vegetales obtenidos por métodos sencillos: látex, aceites, esencias, gomas, etc. (que reciben la denominación de *drogas no organizadas* o *drogas producto*); por ejemplo, los bálsamos del Perú y Tolú que proceden de especies del género *Myroxylon*.

## CONSIDERACIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN HISTÓRICA.

*“No se conoce una Ciencia si no se conoce su historia”*

Schleiden en el siglo XIX dijo: “la Farmacognosia (es decir el conocimiento de los remedios naturales) es la madre de todas las Ciencias”. Y en el siglo XX, el Profesor Paris afirmó “la Matière Médicale est vieille comme le monde”<sup>121</sup>.

A los hombres de ciencia nos gusta expresar gráficamente todo tipo de fenómeno como forma de más fácil comunicación y rápida interpretación, en este caso el gráfico nos parece muy apropiado para expresar la evolución del uso por el hombre de los productos naturales como remedio de enfermedades. Representando en un sistema de coordenadas en el eje de abscisas, el Tiempo y en el de ordenadas el Conocimiento de la Verdad, podríamos tener una curva de tipo hiperbólico en el que una de las asíntotas coincidiría con el eje Y, mientras que la otra sería paralela al eje X y pasaría por el punto correspondiente a la verdad absoluta, límite al cual puede llegar el conocimiento, que como es sabido filosóficamente es inalcanzable. Los que se han dedicado a estudiar este tipo de procesos saben que aplicando los logaritmos de los tiempos en realidad no se da una hipérbola sino una senoide, como se puede ver en el gráfico adjunto.



### Evolución histórica de los conocimientos farmacognósticos

El tratamiento de la enfermedad con plantas medicinales ha sido efectuado prácticamente desde el comienzo de la historia<sup>48</sup>, por lo tanto hipotetizamos que la Farmacognosia es tan antigua como el hombre mismo (se tienen pruebas de que hace unos 35.000 años, el hombre primitivo cultivaba ya plantas medicinales como la manzanilla o la valeriana entre otras) y este pensamiento es confirmado por la historia.

#### China

Las noticias más antiguas que han llegado hasta nosotros se refieren a la milenaria civilización **China** donde 5.000 años a.C. ya se conocía y utilizaba el té, el ruibarbo (empleado para combatir el estreñimiento); el opio lo utilizaban para aliviar los dolores y otra serie de remedios para combatir diversas enfermedades, e incluso conocían y empleaban un extracto de soja fermentada con el que trataban forúnculos y otros abscesos en una especie de terapéutica precursora de la antibiótica.

La historia demuestra que la enfermedad se concibe y se trata según el modelo establecido por su cultura. En el transcurrir del tiempo las pautas de cada cultura, en el tratamiento de las enferme-



dades, han ido cambiando por las influencias de otras civilizaciones. Éste no ha sido el caso de la civilización China, que se ha mostrado durante milenios como una cultura cerrada a las influencias de otras civilizaciones, presentando como características más sobresalientes su gran cohesión y solidez, facilitadas por su uniformidad étnica. La corriente filosófica predominante es la de Confucio, que estimula al hombre a alcanzar la máxima sabiduría, no en beneficio propio, sino proyectada a sus semejantes. Tanto la Medicina como la Farmacia chinas han seguido esta tradición.

Se publicaron una serie de tratados farmacológicos con el nombre de *Pên Tshao* donde se recogen no menos de dos mil medicamentos de origen vegetal, mineral y animal. Su acción se interpretaba desde sus bases anatómo-fisiológicas y se escogían por analogías u oposiciones con lo observado en el enfermo<sup>133</sup>.

Adelantándonos en el tiempo, cuando comparamos la utilización de plantas medicinales, entre las civilizaciones occidentales y china, observamos que Occidente apostó por los medicamentos de síntesis, en contraste con China que siguió y ha seguido fiel a su tradición médica, basada en un mejor conocimiento farmacológico y clínico del valor curativo de las plantas medicinales que ha utilizado durante milenios, compaginando su sabiduría y tradición con las aportaciones de la medicina occidental, esto lo comentaremos posteriormente con mas detalle.

## Mesopotamia

La civilización mesopotámica está representada por las culturas de los pueblos sumerios, asirios, babilonios, caldeos y otros, asentados en las regiones que bordean el Golfo Pérsico y los cursos bajos de los ríos Eufrates y Tigris. En ellos se desarrolló una escritura especial que se denominó cuneiforme, sobre tablillas de arcilla, con la que nos transmitieron sus conocimientos, entre otros, los referentes a las drogas, sus propiedades farmacológicas y sus empleos médicos. Debe entenderse que el tratamiento farmacológico, de tipo empírico, era siempre subsidiario del de tipo religioso mágico, por lo que algunos autores opinan que en Mesopotamia no se encuentran atisbos de tratamiento racional<sup>134</sup>.

La documentación aportada por historiadores, entre los que destaca R. Campbell Thomson, y como resultado de los estudios y valoración de las fuentes encontradas en las bibliotecas de Nínive y Nipur, de cartas escritas por médicos y de archivos de templos, nos

relatan que la magia imperaba en el tratamiento de algunas enfermedades, así como el empleo racional de una medicina natural. En la mayoría de los casos el uso de las drogas se basaba en sus propiedades farmacológicas, puestas en evidencia mediante experimentaciones clínicas sobre humanos, y la utilización de una tecnología adecuada para su administración.

Es sorprendente el número de remedios utilizados. Thomson<sup>171</sup> llegó a identificar unos doscientos cincuenta vegetales, ciento veinte minerales y alrededor de ciento ochenta de origen animal que utilizaban por sus propiedades terapéuticas. Las partes de las plantas más frecuentemente empleadas como drogas fueron la raíz, el tallo y la corteza, y productos obtenidos de ellas: gomas, resinas y esencias; algunas son realmente activas e importantes como la mandrágora, belladona, cáñamo indiano, adormidera, regaliz, trementina de pino y abeto, asafétida.

En el “*Código de Hammurabi*” monarca babilonio (1900 a.C.), además de describir el uso de diversos vegetales, también se reglamentaba la profesión médica y realizaba un esbozo de separación entre ésta y la de sacerdote, con honorarios de médico fijados por la ley y también con responsabilidades penales; el pueblo sumamente supersticioso, reclamaba los tratamientos irracionales suministrados por los hechiceros.

## Egipto

Civilizaciones posteriores como la **Egipcia** alcanzaron grandes conocimientos de fisiología, patología y cirugía, conocieron y emplearon numerosas drogas animales y vegetales, unas veces para embalsamar a sus muertos (diversos aceites esenciales, resinas, etc.) otras para curar sus enfermedades, algunas de las cuales tienen vigencia en nuestros días.

Nos dejaron constancia gráfica de estos conocimientos, no sólo en relieves y grabados, sino principalmente en diversos papiros. Son los egipcios los que nos han legado uno de los documentos mas antiguos dedicado por entero a la medicina, el “*Papiro médico de Smith*” (aproximadamente 1600 a.C.), cuidadosamente estudiado por James H. Breasted<sup>76</sup>. Indica claramente que los egipcios habían desarrollado métodos terapéuticos codificados y habituales para una extensa variedad de enfermedades, accidentes de guerra y de la construcción, y también habían establecido una distinción entre los estados

clínicos que podían ser tratados con éxito de aquellos que no. Es sorprendentemente exacto el conocimiento de la anatomía quirúrgica y de la patología que revela este papiro. Los tratamientos a los que hace referencias son racionales.

Una de las consecuencias más espectaculares de la traducción por Ebbell del "*Papiro de Ebers*" (1500 a.C.) fue el descubrimiento de la variedad de la farmacoterapia egipcia <sup>172</sup>. Es el mayor de los papiros médicos egipcios, enumera más de setecientos remedios y describe detalladamente los procedimientos para su preparación y administración en trastornos concretos. En sus recetas predomina la terapéutica racional sobre el tratamiento mágico de las enfermedades, esta alianza estrecha de la medicina con creencias religiosas había de proseguir muchos años, y aún hoy en día no ha sido totalmente separada. Se hace mención del hígado para el tratamiento de la anemia; la levadura de cerveza en casos de afecciones intestinales y también, para combatir por vía tópica enfermedades de la piel, los emplastos y vendajes a base de levadura eran aplicados sobre torceduras y sobre los abscesos de las piernas; la corteza de la raíz de granado en el tratamiento de algunas parasitosis intestinales; el aceite de ricino como purgante; la adormidera para controlar el llanto anormalmente prolongado de los niños; el beleño y el estramonio en el tratamiento de dolores y el heléboro muy utilizado por los dentistas egipcios como analgésico, etc.

El desarrollo de la medicina egipcia dio origen a grandes clínicos y cirujanos, su saber no fue superado ni siquiera por los famosos médicos griegos que vendrían después; constituían una verdadera casta profesional muy relacionada con la sacerdotal. Los egipcios no sólo defendieron normas profesionales de conducta que habían de influir en el código hipocrático de deontología médica, sino que desarrollaron la especialización médica. Además, a la cultura egipcia le cabe el mérito de haber sido la primera en ocuparse de la salud de los ciudadanos, al promover el saneamiento público mediante un sistema de tuberías de cobre para la recogida de las aguas de lluvia y eliminación de las residuales.

## **India**

Diversos historiadores nos informan que la civilización hindú era abierta, con contactos con otras culturas, como la china, la mesopotámica. Estos relatos divulgan la práctica de una medicina secular que debía competir con la sacerdotal con un contenido mágico – religioso. Por otra parte los textos que nos permiten conocer la medici-

na india son unos religiosos, los Veda y otros puramente médicos<sup>88</sup>. La medicina secular contó con célebres centros del saber, es el caso de los de Taxila y Benares, famosos por sus escuelas de medicina que dieron hombres ilustres, que ya en nuestra Era hicieron las grandes recopilaciones del saber indio (Shushruta, Caraka, Vagbhata y Bhela).

Sushruta describió y estableció reglas muy detalladas para algunos procedimientos quirúrgicos, e intentó la cirugía aséptica mediante la esterilización de las heridas. Detectó y describió cerca de 1200 enfermedades, recomendando para su diagnóstico técnicas de inspección, palpación y auscultación. Describe minuciosamente como debe hacerse la recolección de las plantas y enumera 700 divididas en 37 series, según su valor curativo.

Las drogas que recopilan los textos hindúes son muy parecidas a las mencionadas por las tablillas babilónicas, los papiros egipcios y los textos básicos de la medicina clásica. Estos textos recogen una farmacoterapia amplísima, especialmente la de origen vegetal, de acuerdo con las inmensas posibilidades que ofrece la flora del país; hasta la actualidad – piénsese en la rauwolfia - la India es hoy un importante país exportador de drogas medicinales<sup>89</sup>.

## Grecia

Sin embargo, en esta rápida visión de distintas civilizaciones antiguas, podemos considerar que los progresos de nuestra Ciencia o de la Ciencia en general son mínimos. En el gráfico sobre el que apoyamos nuestra explicación, hipotetizamos que no hemos salido de la primera rama de la sinusoide y para que se produzca una ligera inflexión en la mencionada curva es necesario llegar a la civilización **Griega**, aunque se sabe que anteriormente a ellos, en la civilización Minóica, conocían y utilizaban la adormidera con fines medicinales<sup>115,116</sup> y ya representaban sus cápsulas como signo de fertilidad.

En Grecia, el lugar donde se trataban habitualmente las enfermedades eran los templos, los cuales se convirtieron, prácticamente, en sanatorios u hospitales para los enfermos; entre ellos destaca, por la relación con el tema, el que se dedicó al dios de la curación, Esculapio. Alrededor de estos templos se desarrollaron escuelas, entre otras las de Cos, Cnido, Crotona y Acragas.

## *Hipócrates*

De la escuela de Cos se puede resaltar al que se considera “padre” de la medicina occidental, el médico griego **Hipócrates**; él sentó los principios éticos del ejercicio profesional y junto con sus discípulos creó las bases de una terapéutica racional, apoyada en la dieta, en la gimnasia y en medicamentos suaves. Fue un gran conocedor de los remedios naturales de su tiempo. Enseñó la doctrina que establece que la enfermedad emana de causas naturales y que el conocimiento sólo se adquiere a través del estudio de las leyes naturales; aspiró a explicar la naturaleza en términos de naturaleza; por lo tanto Hipócrates utilizó pocos fármacos, ya que creía que el organismo posee abundantes recursos naturales para su recuperación y lo que se tenía que hacer era eliminar o reducir los obstáculos a esta defensa natural. Su teoría se basó principalmente en el aire puro, la alimentación sana, los purgantes y enemas, sangrías, masajes e hidroterapia, y empleó con moderación tan solo alguno de los cuatrocientos fármacos mencionados en sus escritos.

Hipócrates es conocido como el padre de la medicina, no simplemente por su doctrina racionalista, sino ante todo por el relieve que dio a la ética médica. El famoso juramento que se le atribuye influyó mucho en el ennoblecimiento de la profesión médica.

Diocles de Caristo, que según Plinio fue el segundo Hipócrates, es decir, el segundo gran médico de la antigüedad, estudió en profundidad la Farmacología y la Toxicología y dejó escrito el *Rhizotomon* o *Manual del herborista*, el más antiguo tratado griego de Botánica y de Materia Farmacéutica, influyó grandemente en la obra de Teofrasto de Eresos, discípulo de Aristóteles, en su clásico tratado “*Historia de las plantas*”, proporcionó un compendio de todo lo que se sabía acerca de las propiedades medicinales de las plantas e incluyó sus aplicaciones terapéuticas.

Los griegos contribuyeron a la medicina al independizarla de las creencias religiosas con la aportación de correctas normas éticas. Sin embargo la Ciencia Médica como tal, no avanzó en absoluto más allá de lo conseguido por los egipcios, con más de un milenio de anterioridad. Por ello, sobre esta civilización griega nos interesa hacer algunas reflexiones. En muchas ramas del saber llegaron a una gran perfección, no hay más que recordar la obra filosófica helénica, su influencia podemos decir que llegó hasta nuestros días, así mismo ellos son los creadores de la Geometría como ciencia y los grandes impulsores de la Astronomía. Sin embargo, no llegaron a un

grado igual, ni siquiera aproximado, en el desarrollo de las denominadas “Ciencias experimentales”, contrasta este hecho, que quizá se pueda atribuir a los pensadores más significativos -Platón, Aristóteles,...- que con sus teorías metafísicas y el desprecio y no consideración de las Ciencias aplicadas y en el caso particular de las Ciencias Biológicas, la dificultad de aplicar leyes matemáticas a la complejidad del desarrollo vital, condicionaron su estancamiento. Podemos asegurar, que en la mencionada civilización, la falta de nexo de unión entre la deducción puramente especulativa (para ellos Ciencia) y los resultados prácticos de la experimentación (Técnica), desprovista de carácter sistemático, imposibilitaron la obtención de progresos serios. Este hecho, que fue sumamente acusado, lo podemos considerar como la causa de la falta de desarrollo de la Ciencia en sentido general a través de los siglos. Sin embargo, hipotetizando sobre la curva del crecimiento, la Farmacognosia recibió en esta civilización un incremento positivo, más por el desarrollo del pensamiento humano en sí que por los descubrimientos realizados.

## Roma

Pasamos en este tránsito discontinuo a la civilización **Romana** que no fue innovadora, sino que asimiló y reunió los conocimientos de culturas diferentes. No obstante, en algunas áreas del saber aportaron conocimientos más o menos profundos. Los romanos, en lo referente a las Ciencias Médicas, se apoyaron en el saber de las Escuelas de Oriente, adquiriendo gran prestigio en el pueblo romano los médicos griegos, de tal forma que en Roma ejercieron grandes médicos de dicho origen, entre ellos cabe destacar a Archagato y Asclepiades.

Los romanos, con su gran sentido de la organización, estructuraron la medicina, formando a los médicos en escuelas estatales, construyeron hospitales militares y privados y cuidaron del saneamiento público. Pero su aportación más útil fue la recopilación de resúmenes enciclopédicos del saber, que abrieron camino a los avances posteriores. Así Celso, gran enciclopedista e ilustre tratadista de temas médicos, en su obra *De artibus*, en el libro V “*De re medica*”, clasifica las drogas por su acción terapéutica en purgantes, vomitivas, diuréticas, sudoríficas, narcóticos, etc. Plinio es otro gran autor de esta época, escribió la *Historia Natural*, compuesta por treinta y siete volúmenes que constituyen una auténtica enciclopedia, en la que figuran drogas de origen vegetal y animal; además describió por primera vez el efecto midriático de la belladona.

## *Dioscórides*

Coincidiendo con el apogeo político de Roma aparece el que se puede considerar primer gran farmacognosta, si se quiere farmacólogo, pues aún no estaba la Farmacognosia desgajada de su tronco farmacológico, el médico griego de los tiempos de Nerón, **Pedacio Dioscórides**, con su monumental obra "*De Materia Medica*". Es la primera gran enciclopedia de interés exclusivamente farmacéutico y tuvo una gran influencia en la posteridad<sup>134</sup>. En ella estudia drogas principalmente de origen vegetal, pero también animal y mineral; aproximadamente 600 plantas medicinales de las cuales describe, entre otras cosas, sus virtudes y forma de administración. La obra se caracteriza por encontrarse casi totalmente liberada de elementos populares y supersticiosos; aporta conocimientos farmacológicos y terapéuticos adquiridos por sus propios estudios y experiencias (utilizó la bibliografía existente, principalmente la obra de Teofrasto, Cratevas y Sixtus Niger, empleadas también por Plinio, con el que coincide por lo tanto, aunque no se conocieron, en algunas descripciones) y los adquiridos durante los viajes que hizo con el ejército romano. Representa a la vez la cúspide en la reflexión de los conocimientos médicos acumulados de la antigüedad y el final de este desarrollo; tras él sólo hablaremos de la herencia de sus escritos, y la Edad Antigua no producirá otro gran hombre como Dioscórides para la Historia.

## *Galeno*

Otra gran personalidad del mundo romano fue **Galeno** que recogió la tradición terapéutica clásica y helénica y creó una farmacología racional, en la cual los fármacos se ordenan por su acción de acuerdo a sus premisas anatómo-fisiológicas. Esto, unido a que en este aspecto no siguió a Hipócrates y aconsejó la abundante utilización de medicamentos, le permitió su consideración como padre de la Farmacia científica<sup>135</sup>. Acumula a partir de Hipócrates el saber médico de las distintas escuelas, de hecho la obra de Galeno recoge todo el saber médico de la antigüedad, y en ella quedan armonizadas las teorías de las múltiples escuelas helenistas y romanas, creando una medicina fundamentalmente hipocrática con fuerte influencia aristotélica. Los criterios de esta medicina se basaban en el origen natural de la enfermedad y, como consecuencia, con remedios naturales se debía combatir. Pero no se limitó a una simple recopilación de la sabiduría médica de su época, según los principios hipocráticos, sino que la enriqueció con conocimientos de anatomía, fisiolo-

gía y experimentación empírica, llegó a ensayar consigo mismo los medicamentos que empleaba. Por su educación aristotélica somete a método y estructura razonadamente, y no estrictamente empírica, esa faceta del desarrollo científico. Quizá por su condición de latino, buscará utilidad y finalidad, en definitiva aplicación a su estudio, por lo que las drogas cuyos efectos están probados las conceptúa e inserta en el mosaico anatómico-fisiológico por él elaborado. Fue un hombre dogmático cuyas ideas filosóficas aristotélicas le acompañaron toda su vida, realizó numerosas aportaciones al área de la farmacia que han hecho que se le recuerde hasta la actualidad con el nombre de una Ciencia, la *Farmacia Galénica* y de unas preparaciones, las *galénicas*. Entre sus aportaciones más notables cabe señalar: el establecer claramente la diferencia entre fármaco y alimento, “fármaco es aquello que produce en el organismo una alteración, en tanto que es alimento lo que actúa originando un incremento del cuerpo”; la racionalización del uso del fármaco; la simplificación de mezclas de fármacos, estudiando y mejorando numerosas fórmulas en la preparación de fármacos de origen vegetal, de ahí que aún hoy se conozcan a estas preparaciones como preparaciones galénicas (decocciones, infusiones, pastillas, polvos, enemas, supositorios, etc.). Se le atribuye el inicio del uso de la tintura de opio y en sus obras se describen las adulteraciones de drogas como el azafrán, la mirra, la canela y el ruibarbo. Galeno utilizó un amplio arsenal terapéutico, entre los que se encontraban unos 437 remedios vegetales, pertenecientes a los grupos terapéuticos de purgantes, evacuantes, vomitivos, astringentes, diuréticos, etc.

Los tratados de Dioscórides y de Galeno formaron la obra básica de la farmacología antigua que persistiría, con algunas modificaciones, a lo largo de quince siglos. Ellos marcaron una considerable inflexión positiva en nuestra comentada curva y fue tal su impronta, que su obra sirvió como dogma de fe hasta bien entrado el siglo XV; he aquí otro ejemplo de como hombres insignes, al convertirse su obra en dogmática, perjudicaron a la lógica evolución científica, pues durante largos siglos, podemos decir que hubo una regresión en la denominada *Materia Médica* al limitarse los estudiosos únicamente al comentario de dicha obra.

Considerada en su entera amplitud, la farmacología alejandrina y romana está inmediatamente ligada a la griega hipocrática. La elaboración, las formas de administración y las acciones terapéuticas son idénticas.



## Edad Media

Este periodo comienza con la caída del Imperio Romano de Occidente (476 – siglo V d. C.), y finaliza con la desaparición del Imperio Romano de Oriente o Bizantino (1453 – siglo XV). Europa pasa por un periodo de oscurantismo, impera la magia, los conocimientos del medioevo se concentran, de un lado en Oriente en los mundos bizantino (Constantinopla) y árabe (Bagdad), de otro lado en Occidente en los monasterios (como ejemplo Montecasino) que se convierten en verdaderos depositarios del saber con sus grandes bibliotecas y la importante labor conservadora de los monjes que va a representar a la civilización cristiana.

A la muerte de Galeno sobreviene una extraordinaria decadencia de la Medicina, queda Bizancio como centro de la cultura; los cismas en el imperio bizantino originan las persecuciones religiosas, que tan negativamente repercutieron en la obra científica del mundo greco – romano. El propio imperio se empobreció en beneficio de otros países y culturas, haciendo emigrar a los nestorianos, arrianos y neoplatónicos a Edesa y otras ciudades. Los árabes al conquistar estas ciudades se ponen en contacto con la medicina grecorromana y se convierten en traductores y comentaristas de las obras de Hipócrates, Dioscórides y Galeno. Así el cúmulo de conocimientos que había sido atesorado y preservado en los manuscritos romanos pasó al Este. Conocimientos que fueron mantenidos y enriquecidos a su vez por los médicos árabes y judíos, este saber médico retornó a Europa con la migración de los árabes hacia occidente y los viajes de los cruzados.

### *Los árabes*

Los árabes y el mundo islámico influyen notablemente entre los siglos VII al XI como herederos del saber griego, desarrollando un magnífico clima de cultura científica. La Terapéutica constaba de las tres ramas galénicas tradicionales: la dietética, entendida como regulación total del género de vida; la farmacología y la cirugía muy poco desarrollada. Cuando la dietética no conseguía su finalidad sobre la salud, se empleaban los medicamentos que en su mayoría eran de origen vegetal por lo que la Farmacología y la Botánica, entre los árabes, siguen caminos convergentes ya que la principal utilidad encontrada a los vegetales es la farmacológica, pues siguiendo el esquema galénico, las plantas son esencialmente medicamentos, los animales preferentemente alimentos y los minerales prioritariamente venenos<sup>136</sup>.

Entre los responsables de mantener la continuidad de la medicina durante la Edad Media destacan los médicos musulmanes Abu Beker Mohamed Al-Razi, conocido como Rhazes, Abu Ali Al-Huesin Ibn Sína (980-1037), conocido como Avicena, y los judíos Isaac Israeli (aprox. 855-955) y Moisés Maimonides (1135-1204). Los escritos médicos de estos hombres dejaron su huella en la medicina europea durante centenares de años y fueron empleados como textos autorizados hasta una época tan tardía como el siglo XVII. Además, Avicena y sus sucesores preservaron el arte farmacéutico de los siglos VI al XVI mediante la compilación de instrucciones adecuadas y detalladas para preparar centenares de fármacos. Por otra parte la tendencia de los científicos árabes al alquimismo, con el correspondiente perfeccionamiento de los aparatos de laboratorio, y el dar cierto contenido empírico a las prácticas alquímicas, fueron las simientes que fructificaron mucho más tarde en las nuevas Ciencias, la Farmacología y la Química. La figura más genuina de estas tendencias fue Rhazes.

Los musulmanes establecieron las primeras boticas y dispensarios de medicamentos y fundaron la primera escuela de farmacia del Medioevo, e iniciaron la separación de la práctica farmacéutica de la médica. Los árabes reglamentaron e inspeccionaron la actividad farmacéutica, confeccionaron el primer formulario y desarrollaron reglas para la preparación y almacenamiento de fármacos. El fármaco más popular de esta época era la **triacá** o **teriaca**, enigmática fórmula que en vida de Dioscórides era una mezcla de cincuenta y siete componentes y que hacia el siglo XV había alcanzado ya los ciento diez.

Los árabes efectuaron el sincretismo entre la Materia Médica de procedencia grecolatina, la índica, la árabe y la propiamente española. Entre las drogas introducidas por ellos se encuentran casia, sen, tamarindos, cubebas, nuez moscada, nuez vómica, ruibarbo, sangre de drago, sándalo, alcanfor, azafrán, etc. Especial mención merece el azúcar, sustituto de la miel como edulcorante, y origen de nuevas formas farmacéuticas como los jarabes<sup>137</sup>.

Al extenderse por toda Europa, siglo XV, la alquimia de los árabes trajo consigo, junto con la búsqueda del elixir de la vida y de la piedra filosofal, métodos químicos nuevos y sustancias más sencillas y relativamente puras (azufre, hierro y arsénico) que fueron incorporadas a la práctica médica.

## Edad Moderna

### *Paracelso: Concepto de principio activo*

Tendría que aparecer otro gran hombre en la historia que rompiera la tradición, éste fue el médico y filósofo suizo **Paracelso** (1493-1541), cuyo verdadero nombre era Phillipus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, que ha sido considerado el abuelo de la Farmacología. Como influencia de la invención de la Imprenta y del descubrimiento del Nuevo Mundo, hizo quemar públicamente las obras de Galeno y Avicena, proclamando la necesidad de abandonar las tradiciones medievales. Consideró que la Química debería ser hermana de la Medicina; él fue el que introdujo un elevado número de sustancias inorgánicas en la Terapéutica, asimismo entrevió el concepto de **principio activo** responsable de la acción farmacológica de la droga, lo que denominó "*quinta esencia*". Sin embargo, con tanta clarividencia no supo sustraerse al influjo medieval e hizo verdadera devoción de la vieja doctrina de las "*signaturas*" de que la apariencia visible de los seres naturales indicaría por sí misma la enfermedad a la que deben ser médicamente aplicados, cuando esa apariencia se asemeja al órgano afecto o a uno de los síntomas visibles de la dolencia; así, las manchas rojas del *Poligonum persicaria* indican su utilidad en las llagas; las perforaciones del *Hypericum perforatum* su acción favorable en las heridas punzantes; los bulbos de *Orchis muscula* su eficacia como remedio afrodisíaco y la *Saxifraga* poseería virtudes litotripticas, etc. Esboza con esta teoría toda una caprichosa "ciencia fisiognónima" de la naturaleza, es más, deseaba cambiar el nombre de las enfermedades y llamarlas conforme al medicamento que específicamente parece curarlas. Paracelso es el primer fundador de la iatroquímica que continuaran Van Helmont, Silvio y Willis, y que en el siglo XIX y XX dará lugar a tres disciplinas científicas: Farmacología, Bioquímica y Fisiopatología, éste es pues el legado de Paracelso<sup>86</sup>.

### *Sertürner: El inicio de la Farmacoquímica*

El advenimiento del siglo XVIII y sobre todo el XIX, con los profundos cambios sociales y como consecuencia de ellos la evolución científica, origina tanto en nuestra Ciencia como en otras, profundas transformaciones. El mundo asiste al aislamiento del *primer* principio activo, la morfina, de una droga, el opio, por el farmacéutico alemán Sertürner en 1805, la cual es identificada con el producto obtenido dos años antes por el farmacéutico francés Derosne. Se observa

que tiene en líneas generales las propiedades del opio pero sumamente potenciadas. He aquí que se había encontrado y probado la teoría de la “*quinta esencia*” de Paracelso y además, con este descubrimiento podemos considerar que se inaugura el grupo fundamental de sustancias naturales denominadas por otro farmacéutico - Meisner- con el nombre de *alcaloides*. Con ello se inicia el camino de una de las ramas de la Farmacognosia, la *Farmacología*, cuya importancia es de tal índole que nosotros lo situamos en nuestro gráfico en la inflexión de la sinusoide, pues fue lo que catalizó los posteriores descubrimientos que son hoy la base de la moderna Farmacognosia; así, a partir del mismo no se hicieron esperar los avances en esta nueva parte de la Ciencia: investigadores como Bernardino Gomes que en 1810 descubre la cinchonina de las quinas; Meisner (1818) la veratrina; Runge la cafeína; Pelletier y Caventou entre 1818-1820 la estricnina, brucina, colchicina y quinina<sup>44</sup> y otros numerosos investigadores que van modelando el que posteriormente sería amplio grupo de los alcaloides.

### *Withering y la Digital*

A **William Withering**, médico y botánico e hijo de farmacéutico, se le debe el descubrimiento y la utilización racional de la *Digital*, que históricamente representa uno de los medicamentos de origen vegetal más importantes. Constituye el resultado del espíritu de observación, unido a una sólida formación y al hecho casual de haber ejercido como médico rural<sup>163</sup>. Cuenta Withering que oyó decir a una señora de Shropshire que la digital daba buenos resultados en la hidropesía, e inmediatamente comenzó a ensayarla en diversas afecciones hidrópicas. Halló que el efecto de la droga es favorable en algunas, y nulo en otras, como la “hidropesía cerebral” (hidrocefalia) y la ovárica (quiste ovárico) <sup>87</sup>. Sin embargo reconoció que afectaba al corazón al decir “esta planta tiene poder sobre los movimientos del corazón que no ha sido observado con ninguna otra medicina”. Diez años más tarde, en el 1785 publicó su libro “*An account of the foxglove and some of its medical uses: With practical marks on dropsy and other diseases*”, donde describía que la digital era eficaz en ciertas formas de hidropesía. Fue un ejemplo de método y de descripción terapéutica de un fármaco, un verdadero precursor del ensayo farmacológico clínico. Y así, se introdujo como fármaco en las farmacopeas europeas.

## *El microscopio: su aplicación analítica*

Por esta época que comentamos es cuando por primera vez se aplica el microscopio al estudio de las drogas, al realizar en 1838 Schleiden el reconocimiento de las raíces de Zarzaparrilla por su anatomía microscópica. La generalización de su uso hizo que el conocimiento de las drogas adquiriese una concepción mas exacta, una base mas científica. Con estos descubrimientos la duda se abre camino por si sola en las mentes avanzadas de algunos farmacognostas de aquella época, ¿será suficiente el estudio morfo e histológico de una droga por perfecto que este sea?. No basta en realidad la perfecta identificación pues se preguntan ¿tendrán principios activos? ¿en qué cantidad?, surge como lógica consecuencia la *Histoquímica*, que contesta a la demanda de si posee principios activos responsables de su acción y como extensión de lo anterior se asiste al nacimiento de la faceta analítico cuantitativa como consecuencia ineludible del necesario conocimiento para una lógica dosificación.

## *La Farmacología experimental: El método científico*

La Ciencia despierta de su largo letargo de siglos y durante este siglo XIX, vemos desarrollarse ciencias íntimamente ligadas a la Farmacognosia, Magendie y sobre todo su discípulo, el gran investigador francés, Claude Bernard<sup>92</sup>, son los que introducen por primera vez el método experimental en el estudio de la acción y efectos de los fármacos, son los verdaderos creadores de la **Farmacología Experimental**, aunque el nombre de la misma sea un poco posterior y debido a otro gran impulsor de la misma ciencia, el alemán O. Schmiedeberg, quien con sus múltiples investigaciones y con la creación de técnicas adecuadas, dio a la Ciencia de los Fármacos carácter de Ciencia experimental con métodos propios y bien precisos, proponiendo el nombre de Farmacología a lo que en un principio y cuando estaba en embrión se le había denominado *Materia Médica*<sup>174</sup>.

Observando nuestro gráfico vemos que los descubrimientos van haciendo la rama de la sinusoide francamente ascendente, es lógico que sea así pues cada nueva aportación científica no origina un fenómeno de mera adición sino más bien de potencialización, al abrir la perspectiva de otra serie de ellos, por lo tanto podemos indicar que existe un fenómeno de “autocatálisis” en el conocimiento.

## SITUACIÓN ACTUAL DE LA FARMACOGNOSIA

Recientemente se ha pasado por una situación de crisis en el uso de las plantas medicinales en general y las causas a las que puede atribuirse la decadencia de esta fitoterapia en los últimos cincuenta años son muy variadas. Por una parte muchos medicamentos de síntesis consiguieron erradicar verdaderos azotes de la humanidad para los que las plantas no habían ofrecido soluciones eficaces; por otra parte se condiciona una nueva era en que los aspectos de **seguridad** y **eficacia** son decisivos para cualquier sustancia a la que se atribuyan propiedades medicinales, hecho que pone en cuestión a toda terapéutica anterior basada, en muchos casos, en observaciones de autoridades no discutidas, en conclusiones obtenidas "*in vitro*", o en ensayos no sistematizados ni controlados con metodología adecuada. Pero no solo hay que atribuir la decadencia de la fitoterapia a los aspectos científicos y técnicos, la nueva organización económica ha sido uno de sus mayores obstáculos; el desarrollo de las patentes y las marcas, con capacidad de crear monopolios más duraderos que en otros campos de la actividad económica, ha sido una de las principales causas de la decadencia de la fitoterapia que ha sido relegada en muchos casos a los países en vías de desarrollo y carentes de recursos económicos.

Durante más de 60 años los químicos han utilizado las sustancias naturales activas como modelos en el laboratorio. Son ejemplos clásicos los anestésicos locales derivados de la cocaína, los analgésicos de la morfina, las cumarinas como precursores de los antitrombóticos, y es probable que sin los modelos de la Naturaleza el hombre no hubiera sido capaz de encontrar la mayoría de las sustancias activas, porque ¿a qué químico se le habría ocurrido sintetizar una molécula similar a la digitoxina para la insuficiencia cardiaca sin el conocimiento de la molécula prototipo?

Partiendo de los aspectos definitorios establecidos en el preámbulo de este discurso en el cual conceptuaba que la función primaria de la Farmacognosia era “el estudio de las drogas desde todos los puntos de vista” y teniendo en cuenta por otra parte que la Ciencia va evolucionando paralelamente a los medios de estudio que posee, serán funciones suyas todo aquello que permita conocer en profundidad, bajo mi punto de vista, los siguientes aspectos: 1.- Las técnicas que faciliten el establecimiento de la *identidad, pureza y riqueza* de la droga y de sus principios activos; 2.- La metodología e información que cubra los aspectos de *seguridad, eficacia y efectividad* de las drogas al igual que en todo medicamento o materia prima de medicamento; 3.- El conocimiento y desarrollo de los sistemas de producción y de los métodos de obtención de las drogas; 4.- Enfoque metodológico para el descubrimiento y obtención de nuevos fármacos de origen vegetal.

Con el fin de desarrollar estos aspectos y dar una visión general vamos a tratar a continuación, a) **Farmacología y métodos analíticos.** b) **Aportaciones de los productos naturales.** c) **Evolución en los procesos de producción.** d) **Metodología de estudio de nuevos fármacos de origen natural.** e) **Plantas medicinales. Validación.**

## a) Farmacología y métodos analíticos

### a.1. Farmacología

La contribución al conocimiento químico de los productos naturales ha tenido dos líneas diferentes y complementarias; una, la posibilidad de que constituyan modelos farmacológicos que puedan ser sintetizados o modificados y otra, el que constituyan fármacos en sí mismos con la posibilidad de aislarlos de fuentes naturales. La posibilidad de síntesis de productos naturales ya se estableció con la de la urea por Wöhler en 1828<sup>80</sup>, y el aislamiento de compuestos activos con el de la morfina del opio por Sertürner en 1805, así se puede considerar que se inicia la Farmacología.

De acuerdo con Tyler <sup>169</sup> muchos campos del saber no son fáciles de sistematizar y entre ellos se encuentran el de las plantas medicinales, es como observar a un gigantesco circo con multitud de pistas y no las tres convencionales. Los eventos más sobresalientes en la actualidad que hablan de su importancia pueden ser controvertidos, porque todos somos cautivos de nuestra propia experiencia e interés

intelectual y la importancia la hemos de establecer con nuestras ideas en un espacio muy corto donde se intenta sistematizar la acelerada labor investigadora de numerosos grupos; constituye por lo tanto la expresión de mi propia opinión.

Un hecho trascendente fue la publicación en 1952 por científicos suizos del aislamiento de la reserpina <sup>111</sup>, responsable principal de las actividades sedante e hipotensora confirmadas en la raíz de *Rauwolfia*. En 1953 investigadores americanos aíslan la tetraciclina de una mezcla de antibióticos producidos por el *Streptomyces aureofaciens* <sup>170</sup>; una gran importancia tuvo también la semisíntesis de la noretindrona <sup>38a</sup> partir de la diosgenina, que se considera como uno de los avances mas importantes del siglo XX puesto que condujo a la postre a la síntesis y fabricación de anticonceptivos orales eficaces, fármacos que han tenido enorme impacto en la sociedad<sup>198</sup>.

En la lucha contra el cáncer ha sido trascendental el aislamiento de la vinblastina del *Catharanthus roseus*; descubrimiento, que como tantos otros fue un tanto casual: unos investigadores canadienses estaban investigando la actividad hipoglucemiante que popularmente se le atribuía, observaron que en el animal de experimentación se producía granulocitopenia periférica y depresión de la médula ósea, ello les condujo al aislamiento de dicho compuesto. Investigadores americanos, que simultánea e independientemente estaban investigando en la misma planta, aislaron en 1961 la vincristina como principio activo sobre la leucemia en ratón. En el campo de los antineoplásicos es también trascendental el descubrimiento por Wani et al (1971) <sup>190</sup> del Taxol que ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer y de sus metástasis, sobre todo en los de ovario y mama <sup>143</sup>. Fue un éxito, dentro de la pobreza de resultados del programa de colaboración del NCI (National Cancer Institute), su importancia fue enorme al actuar por un mecanismo diferente a como lo hacen otros antimitóticos como vincristina, podofilotoxinas, colchicina, etc., ya que el taxol se une a los microtúbulos y los estabiliza. De todas formas y de acuerdo con el Prof. Tyler<sup>169</sup> no deja de ser lamentable que después de cuarenta años de su descubrimiento vinblastina y vincristina permanezcan tan solitarias, únicamente acompañadas por el taxol.

Importante ha sido por su significado y metodología el aislamiento por Wagner <sup>189</sup> en 1968 de la **silibina** (silimarina) del fruto del cardo mariano (*Silybum marianum*) que posteriormente ratificó su actividad como hepatoprotector en ciertos modelos experimentales, siendo capaz de producir un cierto grado de reversión en la cirro-



sis hepática alcohólica, que los autores lo relacionan con su capacidad captadora de radicales libres<sup>30, 36, 37</sup>.

Otro descubrimiento trascendente es en los años setenta el aislamiento de la **artemisinina**<sup>165</sup> como principio antimalárico de la Asteraceae *Artemisia annua*, utilizada en China con el nombre de “Qinghao” hace mas de 2000 años como planta medicinal para combatir la fiebre. Es un compuesto selectivamente tóxico sobre diversas especies de *Plasmodium* (*falciparum*, *vivax*, *ovale*), tanto *in vitro* como *in vivo*, e incluye su actividad también a las cepas resistentes a la cloroquina y ello a concentraciones muy bajas (nanomolares)<sup>22, 173</sup>.

De hecho, podemos afirmar como consecuencia de este apartado farmacoquímico que los investigadores fitoquímicos han descubierto y completado con éxito la composición química de numerosas plantas, se han identificado innumerables familias de compuestos químicos, cada una con una infinita variedad de sustituyentes. No obstante, desde el punto de vista de su actividad biológica, solamente se han investigado una pequeña cantidad de los compuestos<sup>6</sup>.

## **a.2. Métodos analíticos**

Es un hecho contrastado que el desarrollo de la metodología analítica aplicado a los productos naturales ha permitido el éxito que habíamos comentado anteriormente al hablar de la Fitoquímica y al mismo tiempo ha sentado las bases para establecer con garantía las pruebas de **identidad, pureza y riqueza** de las drogas y también ha proporcionado herramientas seguras en la siempre difícil tarea de aislamiento, identificación y determinación estructural de los principios activos de las drogas.

Las técnicas cromatográficas fueron determinantes en sus diferentes formas y adaptaciones, desde su comienzo con el desarrollo y esplendor de la cromatografía en papel (CP), a principios de los años cincuenta, hasta que en 1956 comenzó el desarrollo por Egon Stahl de una técnica más asequible y que parecía podía reemplazar a la siempre engorrosa CP. Tras publicar el farmacognosta alemán Stahl en *Die Pharmazie* su célebre trabajo sobre cromatografía en capa fina (CCF), muchos investigadores pensaron que era una técnica cromatográfica más, diseñada con fines lucrativos (Tyler 1988<sup>169</sup>). Pero el desarrollo de la técnica primero y la posterior comercialización de las placas previamente preformadas hicieron de esta técnica el método analítico y preparativo más utilizado en el tiempo. En

la actualidad sigue siendo imprescindible en todos los laboratorios analíticos y preparativos del mundo.

Los métodos cromatográficos que se han desarrollado después han mejorado y complementado, sin sustituir, a la CCF; así también ha tenido gran trascendencia la actualmente denominada Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) o Eficacia, que de ambas formas se suele traducir al español el vocablo inglés "performance"; es el método más primitivo de cromatografía líquida analítica<sup>62,169</sup> que ha tenido, como en el caso de la CCF y de la de gases, una amplia repercusión, no solamente en el ámbito del estudio de plantas medicinales en general, sino muy superior en la aplicación bioquímica, biológica molecular, etc. Se está utilizando incluso para determinar el mecanismo de acción de fármacos, como en el estudio de los AINES, basándose en su conocida propiedad de estabilizantes protéicos<sup>147</sup>.

Más recientemente se han desarrollado un número considerable de técnicas cromatográficas, que en muchos casos han ampliado y facilitado la separación de mezclas diversas muchas de ellas de gran complejidad y dificultad. Una técnica clásica, que la podríamos considerar como una cromatografía líquido - líquido, fue la de separación en contracorriente, conocida habitualmente en su aplicación como la técnica o aparato de Craig, es de manejo complejo y engorroso, pero de gran efectividad; con este aparato, cuando comenzábamos nuestra carrera investigadora, logramos separar once alcaloides de las aguas madres de cristalización de la estricnina y brucina de un extracto de nuez vómica<sup>56</sup>.

A partir de entonces y con las diversas técnicas cromatográficas se han hecho numerosas adaptaciones de unas y de otras; cabe señalar como preparativas entre otras: cromatografía preparativa en capa fina (CPCF); cromatografía centrífuga en capa fina (CCCF); cromatografía en columna seca; cromatografía líquida a vacío. Existen diferentes modalidades de cromatografías líquidas preparativas que se desarrollan a presión, tales son: la denominada cromatografía "Flash" (CF), que no es sino una cromatografía en columna a la que se ha adaptado un sistema de presión en la entrada de la fase móvil; la cromatografía líquida de baja presión (del tipo Lobar)(CLBP); la cromatografía líquida de media presión (CLMP); y una serie de cromatografías en contracorriente que vienen a sustituir la antigua técnica de Craig, como son la "Droplet Counter - Current Chromatography( DCCC)" que se podría traducir al español como "Cromatografía en Contra - Corriente de Goteo (CCCG)" con la res-

tricción que la confiere el limitado número de fases móviles utilizables; la “Rotation Locular Counter-Current Chromatography (RLCCC)”<sup>71</sup>; por último la cromatografía en capa fina de alta resolución (CCFAR), y la combinación de métodos para conseguir separaciones más rápidas y resolutivas<sup>71</sup>.

En los años 60 contemplamos el descubrimiento de algunas y el desarrollo del conjunto de técnicas espectrales que van a facilitar y de hecho revolucionar el campo de la identificación de los productos naturales y de su determinación estructural, sobre todo la Espectrometría de Masas (EM) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), primeramente la de protón y posteriormente la de <sup>13</sup>C; el análisis por rayos X completa el estudio estructural y al mismo tiempo, el desarrollo de la electrónica y de la informática y su aplicación a estas técnicas hacen que con las adecuadas bases de datos, la interpretación de los espectros y consecuentemente la identidad de los distintos productos o la deducción de su estructura se hayan facilitado considerablemente, al mismo tiempo que se hace necesario el uso de un material cada vez más sofisticado y costoso de adquirir y mantener, ello obliga a una necesaria y fructífera colaboración entre los distintos grupos de investigadores.

De forma lógica y gradual se fue imponiendo la aplicación simultánea de la capacidad de separación de las técnicas cromatográficas con las analíticas espectrales y hemos visto proliferar, con gran éxito analítico, en primer lugar el espectrómetro de masas acoplado y actuando como detector de un cromatógrafo de gases (CG/EM); y más recientemente se han logrado resolver las dificultades de acoplamiento de la cromatografía líquida de alta resolución a un espectrómetro de masas (CLAR/EM), por lo que se ha ganado mucho en las posibilidades de aplicación a todos los compuestos, sin tener en cuenta sus propiedades fisicoquímicas de ser gases o volátiles a una determinada temperatura como sucedía con la CG.

También se han perfeccionado mucho las distintas técnicas de espectrometría de masas, haciéndolas más resolutivas y eficaces, tal es el caso del “tandem mass spectrometry” (EM/EM), espectrometría de masas desarrollada en múltiples etapas, que permite obtener resultados eficaces con mínimas cantidades de muestra. Estos grandes logros permiten identificar sustancias del orden de nanogramos procedentes de cantidades de tejido tan pequeñas como 1 mg, todo ello sin tener que pasar por los engorrosos y siempre complejos procesos de extracción o purificación<sup>167</sup>.

De la misma forma se han acoplado estos avances espectroscópicos a otras técnicas de separación como es la electroforesis, que tan amplio resultado ha proporcionado en el campo analítico de las macromoléculas proteicas. A título de ejemplo comento la utilización de la electroforesis capilar-espectrometría de masas (EC/EM) que ha permitido analizar el contenido en alcaloides isoquinoleínicos de extractos metanólicos de plantas medicinales de diferente origen: *Chelidonium majus* y *Eschscholtzia californica* (Papaveraceae), *Hydrastis canadensis* (Ranunculaceae), *Berberis vulgaris* (Berberidaceae), *Jateorrhiza palmata* (Menispermaceae)<sup>161</sup>.

La aplicación de métodos de radioinmuno análisis nos ha proporcionado una herramienta de alta especificidad y sensibilidad a la hora de determinar cantidades muy pequeñas de sustancias conocidas en materiales biológicos; por ejemplo ha tenido y tiene gran utilidad para seleccionar de manera muy específica la cantidad de una determinada sustancia que se encuentra en una célula individual con el fin de plantear su propagación en cultivos celulares<sup>169</sup>.

A nivel científico existe en la actualidad una verdadera revolución con la aplicación analítica de técnicas de DNA recombinante, impresionantes por su sensibilidad y eficacia en los resultados y en el caso de su aplicación a la Farmacognosia más clásica, se emplean para la identificación de mezclas de drogas. Basándose en la técnica puesta a punto por Welsh y McClelland<sup>194</sup> y Williams et al<sup>199</sup> en 1990, investigadores chinos<sup>27</sup> con la aplicación de RAPD (Random amplified polymorphic DNA) al análisis de mezclas de drogas comerciales chinas en una situación que consideraron no era factible hacerlo con eficacia mediante técnicas morfológicas convencionales ni tampoco por las fitoquímicas habituales (CLAR) consiguieron con éxito la diferenciación de una mezcla de tres drogas pulverizadas: 6 g de raíz desecada de *Astragalus membranaceus*, 2 g de raíz desecada de *Ledebouirella seseloides* y 2 g de *Atractylodes macrocephala*.

Igualmente se esta aplicando con buenos resultados al establecimiento de la calidad de una droga de tanto éxito terapéutico y comercial como son las hojas del *Ginkgo biloba*, donde no se puede hablar de un único principio activo y su actividad se debe como mínimo a flavonoides y a lactonas terpénicas. Se han establecido unos criterios de calidad intentando normalizarlos mediante el establecimiento de sistemas de extracción y posterior aplicación de CLAR; todo esto habla por si solo de la dificultad del establecimiento para plantas medicinales de Fitogenéricos<sup>160</sup>. O bien, y a título de otro ejemplo,

la recientemente puesta a punto de un método sumamente sensible para determinar inmunológicamente glucurónidos del ácido glicirrético en tejidos vegetales mediante la aplicación de un método de electroforesis el “Western Blotting”, usando anticuerpos monoclonales antiglicirricina<sup>151</sup>.

Realmente los enormes avances en la instrumentación analítica y su aplicación a los compuestos naturales han constituido una importante mejora, de tal forma que se puede afirmar que con su conocimiento y correcta aplicación se está en condiciones de resolver los problemas analíticos mas complejos.

## **b) Aportaciones de los productos naturales**

### ***b.1. Aportaciones a la terapéutica***

¿Pero cuáles son las contribuciones de este Mundo Vegetal a la Terapéutica?

Si hacemos un recorrido a través de los grandes grupos farmacológicos, observamos que son excepción aquellos donde no están representados en la actualidad principios de origen vegetal como base de medicamentos. Ante la imposibilidad, por lo numeroso, de mencionar todas y cada una de estas contribuciones vamos a entresacar, a título de ejemplo, algunos de estos fármacos referidos al sistema nervioso.

## ***SISTEMA NERVIOSO CENTRAL***

### ***Raíz de Rauwolfia***

Sobre el SNC, dentro de los depresores preferentemente cerebrales nos parece de interés hablar de la raíz de Rauwolfia, de uso tradicional en la India contra dolencias mentales, hipertensión, mordeduras de serpiente, etc. ...; en el folklore médico-popular de aquellas regiones, constituyó una verdadera panacea; la repugnancia occidental al uso de este tipo de fármacos hizo que pasase inadvertida y fueron los investigadores en un principio hindúes: farmacognostas, farmacólogos, químicos, como los hermanos Siddiqui<sup>155</sup>, Copra, etc. ..., los que llamaron la atención sobre las experimentadas acciones tranquilizantes e hipotensoras de algunos de sus alcaloides, sobre todo de la **reserpina** que constituyó en los años cincuenta el inicio de toda una era para la neuropsicofarmacología. Fue el primer

medicamento eficaz en el tratamiento de la hipertensión y de las psicosis, su interés en terapéutica prácticamente ha desaparecido<sup>57</sup>. Ha sido una herramienta farmacológica que contribuyó de forma esencial al conocimiento de los mecanismos sinápticos.

#### *Plantas con bases xánticas:*

En el capítulo de los estimulantes cerebrales se encuentran las **bases púricas**; además de su amplia utilización como psicoestimulantes poco adictivos (la **cafeína**, es principio psicoactivo del café, té, pasta de guarana, cacao, mate o té de Paraguay, entre otros), se emplean también como antiasmáticos (**teofilina**) y como diuréticos, etc. Se encuentran ampliamente repartidos por la taxonomía vegetal en diferentes familias, desde Sterculiaceae, con la nuez de kola (*Cola nitida*) y el cacao (*Theobroma cacao*); Sapindaceae, pasta de guaraná (*Paullinia cupana*); Aquifoliaceae, mate (*Ilex paraguayensis*); Theaceae (*Camellia sinensis*); hasta el cafeto (*Coffea arabica*)

#### *Psicodislépticos:*

Muy limitada aplicación terapéutica han tenido hasta la fecha los denominados por Delay “psicodislépticos”, más conocidos como alucinógenos, en atención a las profundas perturbaciones, sobre todo sensoriales, que producen. Imitan de forma sumamente sugestiva a ciertos trastornos mentales, de ahí que se hayan denominado psicomiméticos, en razón a que son fármacos capaces de reproducir psicosis experimentales o psicosis “modelo”. Todo un mundo de productos naturales utilizados de forma ancestral en practicas samanísticas o adivinatorias; así nos encontramos por ejemplo con la utilización de *Amanita muscaria* por tribus sumamente primitivas en el norte de Siberia, cerca de la península de Kamchatka por la zona del estrecho de Bering, habiéndose aislado compuestos con la mencionada actividad, que no son de naturaleza indólica sino emparentados con el agonista colinérgico muscarina como son el **ácido iboténico** y el **muscimol**<sup>192</sup>. ¿Cómo se iba a pensar que el hongo mágico mejicano -Teonanacatl-(especies diversas de las Agaricaceae *Psilocibe*, *Stropharia*, *Conocybe*, las mas frecuentemente empleadas fueron la *S.cubensis* y la *P. aztecorum*) utilizado por las tribus aztecas en sus prácticas religiosas, iba en estos momentos a contribuir de forma significativa al estudio de le etiología y posible terapéutica de ciertos trastornos mentales?. Su principio activo **psilocina** y su derivado 4-fosforilado, **psilocibina** están químicamente emparentados con neurotransmisores centrales como la serotonina. Existe un gran

número de vegetales superiores utilizados con estas finalidades por tribus primitivas de América Central y del Sur, Miristicaceae de América del Sur, sobre todo especies del género *Virola*, que se utilizan con nombres diferentes según los países y tribus, así en Colombia (“yakee” y “pericá”), en Brasil (“epéna”). De todas ellas se han aislado **derivados triptamínicos** como responsables de los efectos psicodislépticos. También de Mimosaceae utilizadas por tribus de las cuencas del Orinoco y en general de la Amazonia, preparados conocidos con el nombre “yopo” o “niopo” y que se elaboran a partir de la *Piptadenia peregrina*, de ella se aisló la **bufotenina**. Derivados  $\beta$ -carbolínicos (de hecho compuestos triptamínicos ciclados) se han encontrado en Malpigiaceae, *Banisteriopsis caapi*, entre otras; los componentes principales de la mezcla compleja que se conoce en Ecuador y Perú con el nombre de “ayahuasca” y en Brasil como “caapi”, son compuestos de la estructura del **harmano**, compuestos que también se aislaron del *Peganum harmala* (Zigofilaceae), muy extendida geográficamente y ampliamente utilizada por sus propiedades sobre el Sistema Nervioso Central.

Otra droga “sagrada” mejicana el “ololiuquí” con propiedades alucinógenas procede de especies de Convolvulaceae, *Turbina corymbosa* e *Ipomoea tricolor* entre otras y los principios aislados, responsables de la actividad no son estrictamente triptamínicos, sino pertenecientes a la **estructura lisérgica**, grupo muy restringido en la naturaleza y que prácticamente se reducía a ciertos Ascomicetae tradicionalmente utilizados por sus propiedades alucinógenas, de alguna forma se podría relacionar con el cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*) y con la forma convulsiva del ergotismo (intoxicación histórica provocada por ingestión de pan de centeno infectado por *Claviceps*), por lo que en cierta forma también se puede considerar de origen vegetal al potente alucinógeno LSD-25 (dietilamida del ácido lisérgico), derivado de los alcaloides del cornezuelo de centeno, con el que su descubridor, el investigador suizo Hoffman protagonizaría el primer “viaje” con LSD de la historia.

## DOLOR.

### Opio

El uso tradicional como hipnoanalgésico del opio (producto obtenido mediante incisiones de las cápsulas de adormidera), dio paso al aislamiento del primer principio activo, el alcaloide **morfina**. Fue el primer fármaco capaz de aliviar el dolor profundo y sigue teniendo una importancia grande en su control<sup>191</sup>; al mismo tiempo constitu-

yó y constituye una seria amenaza para la humanidad, porque su uso produce adicción y tolerancia. En definitiva se comporta como un estupefaciente mayor, con producción de síndromes de carencia tanto físicos como psíquicos.

A partir de la elucidación de su estructura, los investigadores se lanzaron a la búsqueda de compuestos que careciesen de estos peligrosos efectos colaterales. Se consiguió averiguar la relación estructura química-acción farmacodinámica e incluso se han llegado a establecer las estructuras de los diferentes receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) sobre los que actúan estos fármacos con grado diferente de afinidad y de los correspondientes ligandos endógenos,  $\beta$ -endorfina, encefalinas y dinorfina A, que interaccionan con estos receptores para modular fisiológicamente la sensación dolorosa. Por desgracia, aún no se han conseguido compuestos que carezcan de la mencionada y perniciosa acción colateral que, compulsivamente, buscan los adictos.

#### *Analgésicos antipiréticos:*

No podemos pasar por alto la contribución en este campo de los salicílicos (salicílico del género botánico *Salix*, más en concreto del *S. alba* cuyas cortezas se han utilizado tradicionalmente como febrífugo y analgésico); de ellos ha partido toda una terapéutica **salicífica**, analgésica, antipirética, antirreumática y más recientemente como anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios de amplio uso. La conocida aspirina es la imagen sintética de esta aportación.

En este campo existe una gran contribución de plantas medicinales de uso popular que están siendo intensamente estudiadas con resultados prometedores para la búsqueda de principios analgésicos y, sobre todo, antiinflamatorios no esteroídicos que carezcan del grave inconveniente de los salicílicos y otros inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) de producir, entre otras, la lesión de la mucosa gástrica.

#### *Anestésicos locales*

La hoja de coca (*Erythroxylon coca*), constituye el masticatorio utilizado por la población de la cordillera andina desde hace más de cinco mil años y que les permitía realizar grandes esfuerzos con poco alimento y sin sentir la sensación consciente de fatiga y hambre. Su principio activo, la **cocaína**, fue el origen de toda la terapéu-



tica anestésica local actual. De su estructura, se dedujeron las bases de relación estructura - acción en los anestésicos locales, y su molécula sirvió como modelo para que la química de síntesis lograra estructuras más sencillas, de más fácil obtención en el laboratorio; son los modernos anestésicos locales, que carecen en gran parte del indeseable efecto cólateral de ser toxicomanígenos. Así se sintetizó desde la procaína y lidocaína hasta la ropivacaina, etc...

## *SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y MOTOR SOMÁTICO*

Las bases terapéuticas del Sistema Nervioso Vegetativo se han sentado sobre drogas vegetales y sus principios; bástenos mencionar:

El antiguo Ma-Huang de los chinos, la efedra (*Ephedra sinica*) de la cual se aisló su principio, la **efedrina**, un simpaticomimético (SM), que de hecho fue el primer SM útil por vía oral, con efecto euforizante; verdadera anfetamina natural precursora de las actuales aminas despertadoras.

El cornezuelo de centeno, mencionado anteriormente al comentar los alucinógenos, pasó de ser responsable de intoxicaciones generalizadas en zonas donde se cultivaba el centeno, que llegaron hasta prácticamente nuestros días, a aislarse de él una serie de alcaloides, que justificarían los síntomas de la intoxicación “ergotismo” y que adquirirían una gran importancia farmacológica y terapéutica. Los del tipo **ergotamina**, insolubles en agua y con una cadena lateral de naturaleza polipeptídica, como bloqueantes de receptores  $\alpha$ - adrenérgicos a nivel postsináptico de la unión nervio simpático músculo liso por lo que han tenido tan amplio uso terapéutico como simpaticolíticos (SL) y los del tipo **ergobasina**, un éster del ácido lisérgico con el  $\alpha$ - amino propanol, hidrosolubles y biológicamente contractores de la musculatura de fibra lisa preferentemente uterina, propiedad que ha tenido gran aplicación como antihemorrágicos postpartum, además se han utilizado en el tratamiento de distonías neurovegetativas, en ginecología y en el tratamiento de la jaqueca.

Por otra parte el veneno de la Agaricaceae “falsa oronja” o “mata moscas” la *Amanita muscaria* dio nombre al principio activo (**muscarina**) responsable, en parte, de las manifestaciones de la intoxicación denominada muscarínica, semejantes a una estimulación del pasasimpático, de ahí también el nombre de muscarínico al correspondiente receptor colinérgico. Las hojas de jaborandi (*Pilocarpus*

*jaborandi*) fueron uno de los primeros parasimpaticomiméticos (PSM) utilizados en terapéutica (agonistas de receptores muscarínicos postganglionares que producen un efecto semejante a la estimulación de las fibras colinérgicas postganglionares). Su alcaloide principal, la **pilocarpina**, fue la base de toda una serie de compuestos de síntesis con la mencionada propiedad. Dentro de este grupo PSM, pero con mecanismo de acción indirecto, merece la pena mencionar la droga conocida con el nombre de “nuez” de Eseré o haba del Calabar (*Physostigma venenosum*), utilizada ampliamente como veneno de prueba por indígenas asiáticos; su principio activo, la **eserina** o **fisostigmina**, ha constituido la base estructural de los fármacos sintéticos descubiertos posteriormente y tiene aplicación en el diagnóstico y tratamiento empírico y sintomático de la “miastenia gravis”.

Todos los parasimpaticolíticos (PSL) (bloqueantes de receptores colinérgicos postganglionares) derivan de la estructura de los alcaloides de las Solanaceae, **atropina**, **escopolamina**, etc., se encuentran entre otras plantas en belladona (*Atropa belladonna*), beleño (*Hioscyamus niger*), estramonio (*Datura stramonium*), duboisia (*Duboisia myoporoides*), etc. ... de amplia utilización terapéutica.

Por último, hay que destacar el interés que tiene la **nicotina** del tabaco (*Nicotiana tabacum*), en el estudio de la fisiología de los ganglios al actuar bifásicamente, primero como estimulante de los receptores colinérgicos (receptor nicotínico) y posteriormente producir el bloqueo del tránsito del impulso nervioso a nivel de la unión nervio - nervio del sistema Nervioso Vegetativo (los clásicamente denominados gangliopléjicos), al actuar sobre dicho receptor colinérgico como antagonista.

## ***b.2. Aportaciones al conocimiento de los receptores***

Los productos naturales se encuentran en el inicio de la intuición y conocimiento posterior del receptor, ya Ehrlich hace referencia a su “sustancia receptora”, y a que la rápida reversibilidad de la unión con determinadas sustancias naturales, no podría involucrar un enlace químico fuerte. Posteriormente Langley, siguiendo en parte las experiencias de Bernard y observando los efectos de la **nicotina** a nivel del ganglio, del **curare** sobre la placa mioneural y de la **atropina** sobre la inervación colinérgica periférica le hizo pensar en la existencia de receptores. Las experiencias de Dale le permitieron ratificarse en su existencia a partir de los efectos de la acetilcolina

sobre el gato espinal, muy semejantes en cuanto a hipotensión y bradicardia a los que se producían en la intoxicación con *Amanita muscaria*, estos efectos periféricos eran prevenidos y revertidos por la **atropina**, otro producto natural; por otra parte y en las mismas experiencias de Dale, dosis mayores de acetilcolina provocaban unos efectos muy parecidos a los producidos por el alcaloide del tabaco **nicotina**, que a esas dosis actúa como agonista de receptores colinérgicos ganglionares estimulando los nervios simpáticos y provocando la correspondiente hipertensión<sup>139</sup>, de ahí que el receptor responsable se haya denominado nicotínico, y que a nivel de la placa mioneural, otro clásico compuesto natural, la **d-tubocurarina**, lo bloquea, sentando las bases conceptuales de un fármaco antagonista y toda una terapéutica de relajación farmacológica de la musculatura esquelética. Fue el mismo Dale el que sentó las bases de la existencia de tipos diferentes de receptores adrenérgicos, precisamente observando el efecto inversor producido por la **ergotamina**, antagonista adrenérgico, sobre la estimulación (hipertensión) producida por la adrenalina, de ahí la hipótesis de receptores  $\beta$ - adrenérgicos, como interpretación posterior de la existencia de un receptor cuya estimulación provocaba hipotensión, efecto que se manifestaba tras el bloqueo del efecto de estimulación del receptor  $\alpha$  (hipertensión). Hipótesis que se ratificaría posteriormente con los trabajos de Clark, Ariens, etc.

La especificidad de la acción analgésica de la  **morfina** hizo hipotetizar primero y confirmar después, la existencia de un receptor y la de sus correspondientes ligandos endógenos, proporcionando bases para un tratamiento mucho más racional del dolor. Mas recientemente y de forma paralela se hipotetizó la existencia del receptor cannabinoide tras el aislamiento del  $\Delta^9$ -**tetrahidrocannabinol** ( $\Delta^9$ -THC) y recientemente, de uno de sus ligandos endógenos, la anandamida (del sánscrito *ananda*=*beatitud*) que resultó ser la etanolamida del ácido araquidónico, con las grandes consecuencias farmacológicas y terapéuticas que con toda seguridad va a reportar la hipótesis confirmada.

Pero al igual que se han descubierto los antibióticos como compuestos de los mecanismos de protección de los microorganismos, muchas de las distintas moléculas desarrolladas por distintos organismos en sus mecanismos de defensa o de supervivencia (depredación) vienen sirviendo como modelos de nuevos fármacos así como para caracterizar receptores para hormonas, neurotransmisores, sistemas enzimáticos y canales iónicos. Es a partir de 1970 con estas aportaciones cuando realmente el concepto de receptor pasa de ser

una entidad teórica a una realidad segura. Así ocurre con la  $\alpha$ -**bungarotoxina**, principal componente del veneno de cobra malaya (*Bungarus multicinctus*), es un compuesto de naturaleza polipeptídica, se une con gran selectividad al receptor nicotínico y ha servido de herramienta para su estudio y caracterización, primeramente en la placa motora y posteriormente a nivel del SNC. No debe causar sorpresa que la naturaleza haya desarrollado los mecanismos y las sustancias que bloquean de una forma más selectiva y potente el canal de  $\text{Na}^+$  de los tejidos excitables<sup>58</sup>. La **tetrodotoxina** es el mecanismo de defensa del pez balón (denominado así porque ante cualquier enemigo se hincha, adquiriendo un aspecto globoso erizado de púas venenosas) de los mares del Pacífico, es una especie muy apreciada en la cocina japonesa, una vez eliminados los órganos tóxicos, sobre todo hígado y ovarios, aunque a pesar de todo son frecuentes las intoxicaciones muy graves por su ingestión, que cursa con una profunda debilidad hasta llegar a la parálisis completa y muerte. Actúa por bloquear los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje dependiente, algo semejante a lo que hace la **saxitoxina**, principio tóxico que se encuentra en los microorganismos dinoflagelados responsables de las “mareas rojas”, que confieren toxicidad a los mariscos; al igual que la tetrodotoxina, bloquea los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes del voltaje, pero a diferencia de los anestésicos locales, tiene un resto ionizado de guanidina que se aloja en el canal y el resto de la molécula se encarga de obturarlo<sup>140</sup>.

La **apamina** es un componente principal del veneno de abeja que tiene la particularidad de unirse con precisión y reconocer específicamente a un subtipo de canales de  $\text{K}^+$  que dependen de la concentración de  $\text{Ca}$  citosólico, hecho que ha permitido caracterizar y estudiar dicho canal y sus implicaciones farmacológicas.

Las **conotoxinas**, son venenos de especies tropicales de caracolas marinas (moluscos), así la  $\omega$ - conotoxina GVIA, es una neurotoxina aislada por B. Olivera del *Conus geographus* especie altamente venenosa que puede producir accidentes mortales por parálisis generalizada. Su mecanismo de acción es el provocar un bloqueo irreversible de los canales de  $\text{Ca}$  del tipo N (Neuronal)<sup>59</sup>, mientras que la  $\alpha$ - conotoxina bloquea el canal de  $\text{Na}^+$  del músculo esquelético. En este orden de cosas se han aislado de un veneno de araña las **agarotoxinas**, que bloquean selectivamente el canal de  $\text{Ca}$  denominado P.

Por todo ello se puede considerar que el mundo natural no solo no está agotado como fuente de fármacos sino que constituye un

continuo manantial de información valiosísima para el desarrollo farmacológico y para el biológico en general<sup>58</sup>.

### ***b.3.- Aportaciones recientes***

#### **CANCER**

La naturaleza nos ha provisto de muchos de los agentes anticancerosos actualmente utilizados, tales como los derivados de microorganismos: **dactinomicina**, **bleomicina** y **doxorubicina**; fármacos derivados de plantas superiores que actúan sobre la tubulina como **vinblastina** y **vincristina** del *Catharanthus roseus* y el **paclitaxel** (antiguo **taxol**) del *Taxus brevifolia*; sobre la topoisomerasa I, la **camptotecina** de la *Camptotheca acuminata*, de la cual han derivado compuestos semisintéticos como **irinotecán**, **topotecán**, etc. y como inhibidores de la topoisomerasa II, los derivados de las **podofilotoxinas**, originariamente aislados del *Podophyllum peltatum*, el **etopósido** y el **tenipósido**.

Además de los éxitos anteriormente comentados en el descubrimiento y uso terapéutico de los derivados del podofilo, los principios activos de las vincas y más recientemente los de la camptotericina y el taxol, la literatura científica nos viene informando de especies y principios aislados que podrían tener un indudable éxito terapéutico por lo que continua la búsqueda de nuevos agentes antitumorales de fuentes naturales con la asociación y participación de distintos científicos como botánicos, biólogos marinos y microbiólogos con farmacólogos, toxicólogos y clínicos en selvas tropicales, vegetación marina y fondos de manantiales termales

En 1957 el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI) y el Centro del Servicio Nacional de Quimioterapia del Cáncer (CCNSC), se propusieron el estudio de especies con posible actividad antineoplásica procedentes sobre todo de cinco familias botánicas<sup>122</sup>. El primer éxito lo constituyó el aislamiento a partir de una Asteraceae, *Helenium autumnale*, de una lactona sesquiterpénica de estructura guayanólida, la **helenalina**, conocida también por formar parte de los compuestos terpénicos activos de *Arnica montana*, clásica planta medicinal. Este compuesto ha mostrado experimentalmente tener una potente actividad inhibidora de la topoisomerasa II. La **pancratistatina**, se aisló del *Pancreatum littoralis* (= *Hymenocallis littoralis*), manifestando una buena actividad preclínica. Especies de Amaryllidaceae del género *Narcissus* ya habían

sido utilizadas por Hipócrates 200 años a. de C. en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama. Es interesante indicar que este compuesto tiene al mismo tiempo un espectro antivirásico poco frecuente<sup>124</sup> y es la primera sustancia con capacidad para curar en un modelo animal la encefalitis japonesa<sup>54,55</sup>

Otros candidatos como posibles anticancerosos son los derivados de especies de Euphorbiaceae, en concreto del árbol de Costa Rica *Phyllanthus acuminatus*, se aisló el **filantósido**, heterósido de estructura ciclohexanicofuránica, que ha sido probado en la fase II de ensayos clínicos.

Ha llamado la atención de distintos investigadores la posibilidad de encontrar estructuras diferentes con actividad anticancerosa en otros tipos de organismos menos estudiados, como pueden ser: hongos, organismos marinos, artrópodos terrestres, anfibios y sus microorganismos asociados, etc. <sup>132</sup>. Con esta filosofía se han aislado una serie de compuestos nuevos, de elevado peso molecular de gusanos marinos (en concreto del *Cephalodiscus gilchristi*), las **cefalostatinas**, que han mostrado una actividad interesante con una muy buena DE<sub>50</sub> sobre células de la leucemia linfocítica P388 y sobre el panel de líneas celulares del NCI.

Se obtuvieron resultados alentadores de extractos de esponjas marinas sudafricanas, sobre todo de la *Spirastrella spinispirulifera* logrando alargar al doble la vida de animales con leucemia linfocítica P388, pero con el problema del bajo rendimiento en la obtención del producto<sup>9, 123</sup> y de la necesidad de utilizar grandes cantidades de materia prima. Se aislaron una serie de compuestos de naturaleza macrólida que denominaron **espongistatinas**, de ellas, la **1** dio los resultados más prometedores sobre el panel de líneas celulares de cánceres humanos del NCI. El aislamiento de la **dolastatina-10**, que resultó ser un péptido constituido por cinco aminoácidos, se produjo de una esponja rara, la *Dolabella auricularia* de la Isla Mauricio (Océano Índico), las primeras pruebas experimentales proporcionaron una prolongación a más del doble de la vida media de animales con leucemia P388. Para resolver el problema de aislamiento y purificación de la sustancia, los autores necesitaron más de diez años y tuvieron que procesar dos toneladas de materia prima lo que, a título de curiosidad, conllevó tratar veinte mil fracciones y alrededor de veintitrés pasos cromatográficos diferentes. Es más, su preparación para eventuales ensayos clínicos ha necesitado alrededor de setecientas toneladas<sup>126</sup>. Las pruebas experimentales realizadas dieron

como resultado el conseguir uno de los compuestos mas potente sobre las líneas celulares de linfoma no Hodgkin humano<sup>96</sup>.

Con los mismos protocolos y dificultades experimentales se aisló de *Bugula neritina* la **briostatina 1**<sup>125</sup>, que tiene también una estructura macrólida, y se ha mostrado activa sobre la leucemia linfocítica P388 y sobre el melanoma B16, sobre todo en aquellos melanomas que desarrollan metástasis rápidas en pulmón. También actúa sobre el sistema ovárico M-5. Este compuesto ha mostrado una notable capacidad para estimular el sistema inmune<sup>148</sup>. El primer enfermo de melanoma tratado con este compuesto sobrevivió más de cinco años<sup>128</sup> y se está experimentando clínicamente sobre otros varios tipos de cáncer<sup>107</sup>. También se realizan ensayos combinando la briostatina 1 con otros fármacos anticancerosos.

Pasando nuevamente a los vegetales superiores y a aquellos de uso tradicional, son interesantes las investigaciones realizadas recientemente sobre *Serenoa repens*, siguiendo pautas de aislamiento biodirigidas. Seleccionando los extractos que dieron positivo el test de letalidad sobre *Artemia salina*, se aislaron dos monoacil glicéridos, la **monolaurina** y la **monomiristicina**, que manifestaron una moderada actividad sobre células tumorales renales humanas (A-498) y pancreáticas (PACA-2). También han mostrado cierta toxicidad sobre células prostáticas humanas (PC-3). Estas experiencias justifican parcialmente el uso que tradicionalmente se viene haciendo de esta planta medicinal, para revertir o prevenir el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna<sup>153</sup>.

En la actualidad está adquiriendo importancia farmacológica<sup>50</sup> un número creciente de compuestos que actúan modificando la Respuesta Biológica (MRB) del hospedador por una estimulación del sistema inmune<sup>164</sup>; también se denominan inmunomoduladores o inmunoestimulantes, que aunque etimológicamente no indican el mismo concepto, pues el primero englobaría al segundo, en la práctica se viene a referir a los mismos compuestos. Son de estructuras químicas diversas, tanto de peso molecular bajo como macromoléculas, muchos de ellos pertenecen al grupo de los polisacáridos y están adquiriendo una gran importancia entre otros motivos, por poder actuar como coadyuvantes muy atractivos en la terapéutica del cáncer<sup>196</sup>.

De acuerdo con Pezzuto<sup>127</sup>, “los productos naturales siguen jugando un papel predominante en la atención farmacéutica. Esto es particularmente obvio en el caso de los fármacos antitumorales, solo

hay que fijarse en el paclitaxel (Taxol), vincristina (Oncovin), vinorelbina (Navelbine), tenipósido (Vumon) y diversos análogos solubles en agua de camptotecina (ejemplo, Hycamtin). Por otra parte, dada la naturaleza pandémica del cáncer, parece lógico desarrollar fármacos con capacidad quimiopreventiva con posibilidad de ser administrados a la población en general y que sean capaces, en este caso dentro de los productos naturales, de prevenir o revertir los procesos carcinogénicos.

### *SIDA [Virus de la Inmunodeficiencia adquirida Humana (VIH)]*

Es del dominio y preocupación pública el gravísimo problema que constituyen las infecciones víricas en general y la pandemia del VIH en particular. Desde que se estableció claramente la etiología vírica del SIDA se está realizando a nivel mundial un gran esfuerzo tras la búsqueda de fármacos efectivos, lógicamente el mundo natural esta contribuyendo en este esfuerzo<sup>188</sup>.

El más amplio proyecto de estudio lo esta llevando a cabo el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI). Se están cribando *in vitro* mas de 4500 extractos de plantas por año sobre modelos experimentales anti VIH, en un programa de selección aleatoria. En estos trabajos se han aislado compuestos de diversas estructuras químicas como posibles candidatos a convertirse en fármacos de aplicación en clínica, tal es el caso del alcaloide **micelamina**<sup>18</sup>, de estructura dímera naftilisoquinoleínica, aislado de *Aristoladus korupensis*, una liana tropical de las selvas del Camerún. Este compuesto actúa en un estadio temprano inhibiendo la transcriptasa reversa, así como en estadios posteriores inhibiendo la fusión celular y la formación sincitial<sup>103</sup>, por ello se ha recomendado su paso a ensayos preclínicos.

Entre los compuestos activos se encuentran también cumarinas como **calanólido A**, aislado, con bajo rendimiento, de las hojas de un árbol de Malasia *Callophyllum lanigerum* y su isómero **calanólido B (castatólido)** que se aisló con gran rendimiento del látex de otra especie, la *C. teysmannii*<sup>53</sup>. Estos compuestos son inhibidores específicos no nucleosidos de la transcriptasa inversa de VIH-1, sobre todo el castatólido<sup>78</sup> y han manifestado en pruebas *in vitro* protección completa contra la replicación y citopaticidad del VIH-1 en células linfoblásticas, pero fueron inactivos contra el virus de la mieloblastosis aviar (VMA). Se trata de sustancias que parecen muy interesantes y se encuentran también en fase de estudios preclínicos.



Igualmente se ha encontrado actividad en dímeros de catecoles prenilados, los **peltatoles A, B y C**, aislados de un arbusto tropical *Pothomorpha peltata*, que crece en la República Dominicana. A concentraciones subtóxicas inhibe la muerte celular inducida por VIH-1<sup>64</sup>.

Una naftoquinona trimérica, la **conocurvona**, aislada de un arbusto endémico australiano del género *Endospermum*, ha mostrado experimentalmente propiedades muy interesantes al prevenir, a bajas concentraciones, los efectos citopáticos del VIH, en células linfoblasticas-T humanas<sup>118</sup>.

Otro interesante aporte para el desarrollo de fármacos antivirales lo constituye una gran variedad de metabolitos secundarios procedentes del reino vegetal y que manifiestan una actividad competitiva antiviral, tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos productos naturales interfieren con los lugares diana de la acción del virus sobre la célula, tales son, sobre la adsorción del virus a la célula hospedadora y para separarse de ella. Puede resultar un mecanismo de acción complementario al de los fármacos antivirales actuales. Ejemplos de inhibidores de la adsorción de los virus son los polisacáridos sulfatados procedentes de plantas; de esta forma van a manifestar actividad numerosos extractos, como algunos utilizados como antiinfecciosos en la medicina tradicional china (*Viola yedoensis*<sup>117</sup>; *Prunella vulgaris*<sup>162</sup>; *Alternanthera philoxeroides*<sup>26</sup>). Se han encontrado fuentes naturales de polisacáridos antivirásicos, incluyendo musgos y algas como los productores de carragaen (*Chondrus crispus*, *Gigartina* sp., etc), y también bacterias, hongos, organismos marinos, etc<sup>187</sup>. La actividad antiVIH se ha atribuido a la presencia de grupos sulfato de tal forma que, con estos fines, se ha desarrollado la hemisíntesis de numerosos productos con radicales sulfato a partir de polisacáridos naturales, tal es el caso del sulfato de dextrano<sup>113</sup>, que manifiesta una pobre absorción por vía oral y produce trombocitopenia por administración endovenosa, por lo que lógicamente es pequeña o nula la eficacia de este compuesto y de forma mas general de los polisacáridos sulfatados contra la infección VIH. No obstante se podría considerar su potencial aplicación profiláctica sistémica, tras accidentes de contaminación quirúrgica o de posible contagio por contacto sexual, donde la AZT (Azidotimidina) se ha mostrado ineficaz<sup>29</sup>. El pensamiento de que la actividad antiVIH se debiese a los grupos sulfato conllevó a que se semisintetizaran numerosos derivados sulfatados de productos naturales fenólicos, como los sulfatos: del ácido tánico, de la rutina, del ácido elágico, de la (-)-epicatequina y de su galato, y el de la pentagalatoilglucosa.

Todos ellos son inhibidores del VIH *in vitro* debido a su capacidad para inhibir la adsorción viral.

También diversos terpenoides han manifestado actividad, una tan clásica y conocida como la **glicirricina**, saponósido triterpénico y principio activo de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) que en pruebas *in vitro* ha manifestado inhibición del crecimiento de virosis ADN y ARN, incluyendo el VIH <sup>73, 74</sup>. Esta misma actividad se ha detectado en otros saponósidos, como la **saponina B<sub>1</sub>** de la Soja<sup>112</sup>; **gleditsia saponina C**, de *Gleditsia japonica* y **gymnoclados saponina G** de *Gymnoclados chinensis* <sup>83</sup>; también se ha detectado actividad en los ácidos **ursólico** y **maslínico** aislados del *Geum japonicum* <sup>203</sup>, manifestando potente actividad inhibitoria contra la proteasa VIH-1. Otro triterpenoide conocido y muy común, el **ácido betulínico** se ha identificado como el principio responsable de la potente actividad inhibitoria selectiva de VIH-1 determinada en *Syzygium claviflorum*<sup>52</sup>.

De igual manera, compuestos viricidas aislados en numerosas plantas son las **sustancias tánicas**, o compuestos polifenólicos relacionados con ellas. Así diversos taninos hidrosolubles han manifestado actividad; a título de ejemplo el **ácido chebulágico**, aislado de *Terminalia chebula*<sup>193</sup>, si bien es necesario aclarar que estos compuestos tánicos, ni siquiera a altas concentraciones, son capaces de inhibir completamente la unión del VIH. **Taninos hidrosolubles**, que incluyen elagitaninos y galotaninos, se han mostrado en pruebas experimentales como potentes inhibidores de la transcriptasa inversa en el virus de la mieloblastosis aviar <sup>77</sup>.

Las **lectinas** específicas de manosa y de N-acetilglucosamina, por ejemplo la de la *Urtica dioica*, son activos inhibidores de los procesos de fusión virus-célula; no inhiben la unión del virus a la célula, bloquean la formación sincitial entre la célula infectada por VIH y las sanas <sup>10</sup>. Estas lectinas parece que son los compuestos responsables de la inhibición de otras virosis y podría plantearse su posible utilización terapéutica <sup>29</sup>.

También se han encontrado compuestos inhibidores del ensamblaje y del tropismo del virus por el linfocito T<sub>4</sub> como puede ser la naftodiantrona **hipericina**<sup>104</sup>, aislada del *Hypericum perforatum* (planta medicinal de tan amplia utilización en la actualidad por sus demostradas propiedades antidepresivas), y de otros **fotosensibilizadores** que son altamente efectivos en la prevención de las manifestaciones víricas, de otros microorganismos, insectos o células,

dependiendo del aumento en la luz de ciertas longitudes de onda. Estas actividades, son a menudo selectivas lo que ha hecho que se desarrollen perspectivas para el control de diversas enfermedades infecciosas. El mecanismo que se suele atribuir tiene relación con la formación del oxígeno singlete y otras especies radicalarias que causan daño a la membrana o a macromoléculas. El número de sustancias es muy amplio y van desde polinos, compuestos furanilo,  $\beta$ -carbolicinas y otros alcaloides, hasta quinonas complejas, etc.<sup>72</sup>

Se ha realizado un estudio experimental para determinar la actividad de diferentes estructuras de **flavonoides** como anti VIH-1 y VIH-2 mostrando los flavanos una mayor selectividad anti VIH-1<sup>95</sup>. La acción inhibitoria no fue específica, siendo semejante a la ya mencionada de compuestos polianiónicos como son los polisacáridos sulfatados y diversos taninos.

Como hemos podido ver, un número elevado de productos naturales son firmes candidatos para el tratamiento sistémico o profiláctico de infecciones de VIH. Algunos de ellos pueden ser útiles como agentes tópicos para inactivar virus nuevamente formados o como coadyuvantes en asociación con otros fármacos antivirásicos. En vista de estos prometedores resultados parece esencial, de acuerdo con Vlietinck<sup>188</sup>, que el reino vegetal se siga explorando como fuente de nuevos antivirásicos.

## *TROMBOSIS*

Las enfermedades tromboembólicas son de las de mayor causa prevalente de morbilidad y mortalidad en los países occidentales <sup>109</sup>.

Los factores específicos relacionados con este proceso se han simplificado en la denominada “triada de Virchow”; que consisten en: 1) Factores de la sangre (proteínas de la coagulación y sistemas fibrinolíticos, plaquetas, leucocitos); 2) Pared vascular (componentes de las células endoteliales y subendoteliales) y 3) Flujo sanguíneo. Todos estos factores pueden contribuir a la trombogénesis<sup>19</sup>.

Los fármacos antitrombóticos pueden actuar como preventivos o en el tratamiento de una trombosis ya establecida. Las sustancias naturales han sido históricamente la primera fuente de compuestos antitrombóticos; los dos fármacos más comúnmente utilizados en clínica para inhibir los sistemas de coagulación, las **heparinas** y los **antagonistas de la vitamina K**, en un principio fueron de origen natural (las heparinas son una mezcla de polisacáridos sulfatados y

los antagonistas de la vitamina K, originariamente procedieron del dicumarol).

Como fármaco fibrinolítico clásico se ha utilizado la **estreptoquinasa**, un producto obtenido de cultivos del *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico. Compuestos de esta naturaleza se producen en la actualidad por Biología molecular. Otro aspecto lo constituyen los inhibidores de la función plaquetaria donde no se encuentran compuestos de origen natural en clínica, aunque podemos hacer referencia a los derivados salicílicos y en concreto a la aspirina. No obstante, recientemente se está publicando el descubrimiento de **flavonoides** con esta actividad; nuevamente y en otro aspecto, los bioflavonoides de Szent-Gyorgi vuelven a la actualidad y se muestran como interesantes compuestos, que no solamente actúan como inhibidores de la agregación plaquetaria, compuestos como el kaemferol, con agrupamientos -OH libres y algunos biflavonoides, como la amentoflavona <sup>25</sup>, por un mecanismo de inhibición de la FDE, sino que lo hace por otra vía la inhibición de la COX <sup>15</sup>. Por lo tanto se puede afirmar que los flavonoides pueden modificar varios factores implicados en la triada de Virchow: plaquetas, también leucocitos, algunos aspectos de los sistemas fibrinolíticos y de la coagulación; de la reología de la sangre o de la pared vascular <sup>14</sup>. Con ello se han obtenido resultados interesantes, tanto en ensayos experimentales<sup>142, 84, 63</sup>, como en los correspondientes estudios clínicos<sup>31</sup>. Estos compuestos tienen la ventaja además de su baja toxicidad, de inducir la inhibición de COX, que contribuye a su efecto sobre la función plaquetaria y la amplia variedad de estructuras químicas disponibles; también hay que señalar algunos inconvenientes que es necesario valorar, como son: su baja actividad en plasma, hace necesario un orden de magnitud mayor entre la dosis efectiva como inhibidores de la FDE y la necesaria para que se manifieste actividad antiagregante plaquetaria, por lo que hacen falta dosis elevadas para que sean efectivos; son también factores limitantes la baja o desconocida biodisponibilidad y la actividad mutagénica de algunos compuestos <sup>7</sup>

Otro antiguo remedio ha adquirido actualidad por sus propiedades y posibilidades en la terapéutica del embolismo, me refiero al **ajo** (*Allium sativum*), incluido en numerosas farmacopeas y considerado útil para una gran variedad de entidades nosológicas<sup>90</sup>, por otra parte tiene una amplia tradición en la utilización etnofarmacológica. El interés mas reciente proviene de la evaluación de los resultados de un estudio sobre parámetros de la coagulación en el hombre. La administración en diversas formas y dosificaciones dio como resultado la disminución de los niveles de fibrinógeno y colesterol;

el aumento de la fibrinólisis y del tiempo de coagulación sanguínea al mismo tiempo que provoca la inhibición de la agregación plaquetaria<sup>90</sup>. Estos efectos sobre varios factores implicados en la trombogénesis y arterioesclerosis sugieren una clara utilidad en la prevención de la enfermedad tromboembólica.

Diversos autores recomiendan dos posibles vías de investigación en relación al ajo que no son excluyentes entre sí. Una es el estudio de su efecto en la dieta como factor preventivo realizando estudios clínicos y epidemiológicos que lo valoren, otra es ratificar si son los **ajoenos** los únicos responsables o existen otros principios que manifiesten también esta actividad<sup>21</sup>.

## PROTOZOOS

Aunque alejadas de nuestro ambiente sanitario, las enfermedades producidas por protozoos tienen en las áreas tropicales y subtropicales una prevalencia muy elevada y su tratamiento constituye un importante problema sanitario <sup>129, 131</sup>. En concreto en el caso del paludismo se pensaba erradicar en los años 60, sin embargo en 1987 se notificaron 103 millones de casos contrastados en el mundo y solamente en Africa se produjo por esta causa la muerte de más de un millón de niños. El resurgir de la enfermedad se debe atribuir a dos hechos, por una parte el desarrollo de resistencia del *Plasmodium falciparum* a los fármacos convencionales, en particular a la cloroquina, pirimetamina, etc., en amplias áreas de todo el mundo y secundariamente al desarrollo de resistencia del vector, el mosquito hembra *Anopheles* a los insecticidas convencionales, sobre todo al DDT. Por otra parte la vacuna aún no se ha materializado, por lo que se hacen necesarios nuevos fármacos.

Aunque no tan extendida como la anterior, si se puede considerar una farmacología huérfana, con problemas de resistencia y falta de terapia adecuada, en Sudamérica a la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) y a la tripanosomiasis africana con la enfermedad del sueño (*T. brucei*; *T. gambiense* y *T. rhodesiense*), cuyo vector es la mosca tsetse de la cual se han contabilizado veinte mil nuevos casos cada año. Algo parecido sucede con las leishmaniasis y con la disentería amebiana (*Entamoeba histolytica*).

En este apartado, hay tres principios activos de gran importancia que son, el alcaloide **quinina**, de la que han derivado toda una serie de sustancias de síntesis; un sesquiterpeno, la **artemisinina**, que en

concreto es una lactona sesquiterpénica trioxánica, con un puente peróxido que es imprescindible para su actividad, de la que han derivado una serie de compuestos por pequeñas modificaciones en la molécula que facilitan su biodisponibilidad (dihidroartemisinina, y los ésteres metílico y etílico, que se han denominado **artemeter** y **arteeter**, respectivamente<sup>173</sup>.

A partir de estos hechos se ha seguido buscando en plantas superiores, tanto para conseguir determinar que especies de la etnobotánica de la región tenían actividad, como en el aislamiento de sus principios activos. Se están obteniendo resultados alentadores en las distintas amebiasis, <sup>138, 202</sup> así como en lo referente a la malaria<sup>41,202, 130</sup>. La búsqueda se realiza también en el mundo marino, realizando un extenso programa de “screening” aleatorio de moléculas de origen marino con actividad antimalárica<sup>200, 82</sup>. Es opinión generalizada que es necesario realizar un esfuerzo aún mayor y que al mismo tiempo que se hace el “screening” anticancer, se evalúe la batería de extractos en pruebas de antiparasitarios, lo que podría ser rentable y optimizaría más el esfuerzo.

## *OTRAS CONSIDERACIONES*

Sería muy largo, prácticamente interminable, si quisiéramos aunque solo fuera de forma somera, incluir los compuestos aislados en los últimos tiempos y relacionados con las distintas patologías, no obstante parece razonable, a manera de ejemplo, que en esta visión se haga referencia a algún grupo fitoquímico que en la actualidad ha venido adquiriendo una gran importancia. Los **compuestos polifenólicos** <sup>69</sup>en general y las **sustancias tánicas** en particular no tenían excesivo interés terapéutico, quizá el del carácter astringente de los taninos y los siempre esperanzadores flavonoides, sin embargo anteriormente al hablar del cáncer y del SIDA se hacía mención a ellos. El principio del éxito hay que atribuirlo a las modernas técnicas, que han permitido una correcta separación y diferenciación de unos productos polares sumamente difíciles de analizar, diferenciar y en definitiva de aislar. El tener las diferentes moléculas aisladas ha permitido su estudio farmacológico separado e individualizado, encontrándonos con un amplio mundo de posibilidades terapéuticas. Dentro de las macromoléculas polifenólicas, el conjunto mejor caracterizado es el de los taninos hidrolizables. De ellos, los elagitaninos tienen en su estructura grupos hexahidroxidifenólicos o relacionados; el número de estos compuestos es tan grande como el del otro grupo de taninos hidrolizables, los galotaninos <sup>119</sup>y ya se ha ais-

lado y determinado su estructura, tanto del tanino como del oligómero, y que como indicaba anteriormente, cada molécula tiene sus propias peculiaridades farmacológicas, entre las que cabe destacar: efectos captadores de radicales libres; efectos sobre el metabolismo del ácido araquidónico; inhibición de la autooxidación del ácido ascórbico; actividad inhibitoria sobre la peroxicación lipídica, que es diferencial entre las distintas moléculas de taninos y se manifiestas más fuertemente en los elagitaninos; actividad antitumoral por mediar sobre el hospedador; anti VIH; inhibición de la mutagenicidad y de la carcinogénesis, etc.<sup>119</sup>.

Clásicamente entran a formar parte de la composición del complejo activo de numerosas plantas consideradas y reputadas como medicinales en diferentes patologías, a título de ejemplo: en la **peonía** (*Paeonia lactiflora*), la porción externa de la raíz, posee galotaninos y se emplea en trastornos circulatorios sanguíneos, incluida la hipertensión; en la **gayuba** (*Arctostaphylos uva-ursi*) sus hojas se emplean como astringente y es considerada por sus propiedades diuréticas, en trastornos renales y dolencias del tracto urinario y de la vejiga, sus principales metabolitos polifenólicos están constituidos por galotaninos, arbutina y ésteres galólicos de la arbutina. La **reina de los prados**, *Filipendula ulmaria*, tiene una sumidad florida que se emplea como astringente suave, antiinflamatorio antirreumático y como diurético; lo que se atribuye a sus elagitaninos. En el **espino albar** (*Crataegus* sp.) las hojas y bayas tienen reputación de propiedades astringentes, diuréticos, tónicos cardiacos y en el tratamiento de la hipertensión, su principal metabolito polifenólico lo constituyen la proantocianidinas.

Como es sabido, las sustancia tánicas son compuestos ampliamente distribuidos en las plantas superiores y con propiedades generales comunes como son: a) su relativa solubilidad en agua; b) su elevado peso molecular, entre 500 y 3000; c) su estructura y carácter polifenólico y su complejación molecular que le confiere, además de las características de polifenoles, la propiedad de que en sus disoluciones precipitan determinados alcaloides, gelatina y otras proteínas. Esta capacidad complejadora es la que les proporciona el interés científico intrínseco, como base de su posible función biológica, precisamente porque: 1. Forman complejo con iones metálicos (Fe, Mn, V, Cu, Al, Ca, etc.); 2. Poseen capacidad antioxidante y captadora de radicales libres, que según Halliwell<sup>66</sup> puede tener gran importancia; 3. Poseen capacidad para formar complejos con otras macromoléculas, sobre todo con péptidos y proteínas. Como consecuencia de estas propiedades estructurales, fisicoquímicas y quími-

cas, no es de extrañar que los diferentes compuestos polifenólicos hayan manifestado numerosas acciones biológicas y farmacológicas, tales como: bactericida; antihelmíntica; antihepatotóxica; inhibición de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana; inhibición del virus simple humano; inhibición de la glucosil transferasa de *Streptococcus mutans* (caries dental); inhibición de la auto oxidación del ascorbato; inhibición de la peroxidación dependiente de lipoxigenasa, actividad antitumoral mediada por el hospedador: efecto citotóxico, inhibición de la propagación del tumor, inhibición de la respuesta de la ornitina descarboxilasa; inhibición de xantina oxidasa y de la monoamino oxidasa.

Relacionado con lo indicado anteriormente a propósito de la importancia que han tenido en la terapéutica las sustancias polifenólicas, desde las observaciones de Szent-Gyorg <sup>144, 12, 13</sup>, su descripción tras el descubrimiento de la vitamina C y de la hipótesis de la denominada por él, y controvertida, vitamina P, nos parece razonable que determinados flavonoides como, hesperitina, hesperidina y eriodictiol, etc., fueron en parte responsables de los hechos observados, actuando como antioxidantes por si mismos o aumentando o protegiendo la acción de la vitamina C.

En la actualidad este interés se ha revisado por observaciones, sobre todo en dos áreas en las que existen evidencias epidemiológicas que indican que el consumo de dietas ricas en determinados polifenoles se asocia con un incremento del potencial antioxidante del plasma, teniendo por tanto un importante papel en la modulación de la exposición celular al estrés oxidativo<sup>69</sup>. Las áreas epidemiológicas observadas son la “paradoja francesa” y la evidencia de las consecuencias del “consumo del té verde en China y Japón”. La denominada “**paradoja francesa**” <sup>49, 81, 150, 101</sup> constituye una enseñanza que incita a meditar: es el resultado de un megaensayo clínico realizado por la OMS que encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria entre poblaciones de diversos países con factores de riesgo equivalentes, sobre todo fue llamativa la diferencia entre las poblaciones de EEUU, Reino Unido y Francia, donde esta última parece mas protegida. Ello se atribuye a la costumbre francesa de ingerir diariamente una cierta cantidad de vinos tintos jóvenes que son ricos en polifenoles, sobre todo en flavan-3-oles y procianidinas oligoméricas, que bajan los niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y al mismo tiempo manifiestan una gran capacidad captadora de radicales libres y en definitiva son protectores de los accidentes cardiacos coronarios por un efecto antiaterogénico, de ahí el



titulo del trabajo de Muller<sup>110</sup> en *Lancet* “*Tómese dos vasos de vino y véame por la mañana*”.

Existen evidencias epidemiológicas, sobre todo en China y Japón, de que el consumo habitual en cantidades elevadas de infusiones de té verde protege contra el cáncer y el desarrollo de enfermedad cardiaca coronaria, y ello está en relación con las determinaciones y la presunción de que los polifenoles pueden mejorar las condiciones del estrés oxidativo, el componente mayoritario de las infusiones de té verde (*Camellia tea*) lo constituye el galato de 3-O-(-)epigallocatequina, y aunque las concentraciones varían mucho dependiendo de las condiciones climáticas etc. (entre el 20-25 % referido a materia seca de compuestos polifenólicos) es una cantidad bastante elevada, por lo que en este caso también se justifica la protección por argumentos semejantes a los aplicados a la “paradoja francesa”.

Como se ha podido ver en estos ejemplos, los productos naturales representan una fuente inagotable de diversidad molecular para el descubrimiento de fármacos y su posterior desarrollo, siendo su aplicación complementaria de aquellas otras fuentes de fármacos actualmente emergentes como puede ser la química combinatoria. Esto viene avalado por una parte por la necesidad de las industrias farmacéuticas de aumentar el descubrimiento de nuevas entidades farmacológicas que resuelvan los graves problemas terapéuticos de la humanidad y por otra por la necesidad de aumentar el I+D de las compañías farmacéuticas punteras<sup>154</sup>.

### **c) Evolución en los procesos de producción de drogas<sup>175</sup>**

Los beneficios que puede aportar a la sociedad la evolución en la investigación farmacognóstica han de apoyarse obligatoriamente en el desarrollo de los sistemas de producción de plantas medicinales y de principios activos con objeto de abastecer ampliamente el mercado mundial de productos que cumplan los criterios de calidad necesaria y a unos precios que puedan ser competitivos, se debe tender a cumplir los principios de eficacia, seguridad y eficiencia, esto que es general para cualquier fármaco, debe ser fundamental para los de origen biológico.

Es importante destacar el empuje que ha supuesto en esta producción la intervención de organismos internacionales como la OMS que a partir de 1975 puso en marcha Programas de Promoción y Desarrollo de plantas medicinales cuyo objetivo principal era la

industrialización (cultivos) de plantas empleadas en medicinas tradicionales (China, India, Iberoamérica y el continente africano) cuya eficacia terapéutica estaba avalada por su amplia utilización y que además contribuyese al desarrollo industrial de los países del Tercer Mundo<sup>141,159</sup>

Esto ya se ha hecho, entre otros ejemplos, con el taxol, ya que el bajo rendimiento inicial y la localización del compuesto activo en la corteza, condicionaba en poco tiempo la esquilmación de la fuente de producción, *Taxus brevifolia*. Ese bajo rendimiento supuso la falta de interés de las industrias farmacéuticas para su comercialización (Bristol-Mayer-Squibb) y condujo a realizar todo un esfuerzo de estudio de crecimiento controlado de árboles espontáneos, cultivos, biotecnología, búsqueda de precursores en otras especies, etc.

Hasta hace pocos años, las fuentes de obtención de drogas procedían principalmente del mundo biológico terrestre pues de él, como ya hemos comentado, se pueden obtener la gran mayoría de los productos naturales utilizados en terapéutica, tanto del Reino Animal como del Reino Vegetal. Sin embargo, cada día cobra mayor interés como fuente de obtención de drogas el mundo marino, por su riqueza en distintos tipos de organismos biológicos sobre los cuales se está investigando profusamente en la actualidad y por la posibilidad de encontrar estructuras novedosas que abran nuevos caminos al diseño farmacológico.

Además, se debe considerar como fuente de obtención de principios activos la biotecnología ya que mediante la realización de cultivos de células, tejidos u órganos puede llegar a ser una fuente inagotable para la producción de ciertos metabolitos farmacológicamente activos.

### *c.1. El mundo biológico terrestre como fuente para la obtención de drogas*

Dentro del **Reino Vegetal**, la mayoría son plantas con semillas (Espermatofitas), pues también son las más abundantes en la Naturaleza, desde Gimnospermas, productoras de resinas o de algunos principios activos, como por ejemplo la efedrina obtenida a partir de diversas especies pertenecientes al género *Ephedra*, hasta Angiospermas (Monocotiledoneae y Dicotiledoneae), a partir de las cuales se obtienen en la actualidad importantes moléculas, como por ejemplo los heterósidos digitálicos obtenidos de distintas especies de *Digitalis*, alcaloides tropánicos de diferentes géneros pertenecientes

a la familia Solanaceae, alcaloides opiáceos del *Papaver somniferum* o alcaloides indólicos; vinblastina y vincristina, obtenidos del *Catharanthus roseus*.

También tienen cierta importancia los talófitos como por ejemplo algunos hongos productores de antibióticos y algas productoras de polisacáridos heterogéneos de gran interés para las industrias farmacéutica y alimentaria; algunos briófitos (musgos, hepáticas) y helechos.

En España hasta los años setenta, prácticamente toda la producción nacional de plantas medicinales procedía de la explotación de la flora silvestre. Sin embargo, a partir de esa década, se incrementó, al igual que en todo el mundo occidental, el interés por las plantas medicinales y como resultaba insuficiente y de alto coste el abastecimiento basado en la flora silvestre y además era necesario poder disponer de material homogéneo y controlado en cuanto a su identidad y riqueza en principios activos, se hizo indispensable la reconversión y modernización de la producción. Esta reconversión necesariamente incluía la selección del material vegetal a multiplicar, la delimitación de las zonas óptimas para su cultivo y la mecanización de esos cultivos con objeto de obtener una mayor producción a un menor coste.

La recolección de especies silvestres está aún indicada en el caso de existir poblaciones naturales con alta densidad, por ejemplo plantas aromáticas en España, manzanilla (*Chamomilla recutita*) en Hungría, etc.; cuando los cultivos sean difíciles y por tanto antieconómicos; en países en los cuales la mano de obra sea barata; o cuando la demanda sea baja. Para ello se realiza una subasta y concesión del aprovechamiento de una determinada zona, siendo por lo general el precio de tasación el resultado de multiplicar la superficie en hectáreas por la cantidad recolectada por hectárea según la cosecha del año anterior. En ocasiones, si el cultivo resulta excesivamente difícil o lento y la explotación de la flora espontánea puede inducir un grave riesgo de extinción de la especie vegetal, se hace necesaria la búsqueda de los principios activos en otras fuentes vegetales, frecuentemente en especies vegetales próximas. Sirva de nuevo como ejemplo la obtención del diterpeno taxol (*paclitaxel*), único producto que obtenido directamente de la naturaleza ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en el último cuarto de siglo (1993) por su eficacia en el tratamiento del cáncer de ovario. Este principio activo se encuentra en porcentajes muy pequeños en la corteza del tejo americano del Pacífico *Taxus brevifolia*, árbol de cre-

cimiento muy lento que una vez desprovisto de su corteza muere. Por ello se ha buscado y hoy día se obtiene a partir de sus precursores extraídos de táxones próximos (*T. bacata*, *T. acinosa*).

Los cultivos son en la actualidad la principal fuente de obtención de drogas y para algunos países, sobre todo del Tercer Mundo, como he comentado, una importante fuente de ingresos. Pueden realizarse tanto de plantas autóctonas como de plantas aclimatadas o exóticas.

Su principal **objetivo** es conseguir un incremento en la producción de especies vegetales con un alto rendimiento en principios activos y un importante grado de homogeneidad y no, salvo excepciones como son las plantas de consumo directo (condimentarias), conseguir un incremento en masa vegetal como ocurre en otros tipos de producciones agrícolas. Son además objetivos secundarios, conseguir plantas más resistentes o inmunes y en algunos casos producir especies medicinales con las cuales se faciliten las labores de procesado.

El cultivo de plantas medicinales presenta claras ventajas frente a la utilización de la flora espontánea porque: a) permite obtener una materia prima abundante, homogénea y de alta calidad mediante el cultivo de especies seleccionadas; b) permite controlar algunas de las variables que pueden afectar a la producción (selección de climas apropiados, aporte de nutrientes al suelo, control de plagas) y por tanto mejorar el rendimiento en principios activos; y c) permite la obtención de vegetales en igual estadio de desarrollo lo que facilitará las labores de recolección, secado y en algunos casos el procedimiento de extracción ya que puede realizarse en las proximidades del cultivo (destilerías para la obtención de aceites esenciales).

Los principales inconvenientes de estos cultivos se derivan de la fragilidad de las plantas cultivadas y su vulnerabilidad en ocasiones al ataque por parásitos, así como de la necesidad de contar con periodos de descanso del suelo.

La explotación de plantas medicinales mediante cultivos ha de pasar previamente por una **fase de planificación** que consta de los siguientes apartados:

- Estudio de las características ecológicas y socioeconómicas de la zona elegida.
- Estudio de mercado (rentabilidad).

- Selección de las especies y superficies a cultivar en relación con los criterios técnicos (climatología, ecología, etc.) y socioeconómicos previamente estudiados. (Ej: explotación de plantas con floración escalonada para mejor aprovechamiento de la maquinaria y mano de obra).

Por ello, antes de llevar a cabo un cultivo es necesario conocer los **factores climáticos y atmosféricos, edáficos y topográficos** relacionados con la ecología de la zona elegida que pueden afectar a la producción (los cultivos deben situarse en regiones donde las condiciones geoclimáticas hayan sido favorables durante varios años, pudiendo utilizar como indicador la existencia de esa misma especie en la flora espontánea); proceder a la **selección y mejora** del material vegetal a cultivar; estudiar detenidamente los métodos óptimos para su **multiplicación**; y por último, determinar los procedimientos de mecanización de los cultivos que entre otras cosas, facilitarán el proceso de la **recolección**.

Hoy día es posible estudiar la influencia que tienen las diversas variables: **climáticas** (la temperatura, humedad -ambiental y régimen de lluvias-, radiación solar en sus dos vertientes luz y calor y el régimen de vientos), **edáficas** (características físicas, químicas) y **factores topográficos**, sobre la composición de las plantas medicinales ya que pueden utilizarse cámaras de cultivo altamente especializadas (fitotrones) en las que es posible controlar la mayor parte de esas variables, ya sea de forma aislada o en combinación.

Los avances en los procedimientos de **selección y mejora** de plantas medicinales han sido óptimos; dichas plantas, seleccionadas previamente por sus especiales características químicas, pueden propagarse por clonación mediante procedimientos biotecnológicos. Sobre los clones obtenidos se realizará igualmente una selección denominada **selección clonal**. Con la selección clonal, proceso muy laborioso, se han obtenido muy buenos resultados ya que ha permitido la obtención de un número elevado de variedades de interés farmacológico, por ejemplo, los seis quimiotipos de tomillo (*Thymus vulgaris*) obtenidos en Francia, la obtención de una variedad de beleño de Egipto (*Hyoscyamus muticus*.) en la India con un 4% de contenido alcaloídico<sup>197</sup>.

La selección de las líneas productivas se lleva a cabo hoy día utilizando técnicas analíticas altamente sensibles (RIA, ELISA) que permiten detectar la presencia en cantidades muy pequeñas de los productos activos.

A las poblaciones de plantas que perteneciendo a una especie botánica determinada y conservando las características morfológicas propias de esa especie presentan sin embargo una composición química distinta, pero genéticamente controlada, se les denomina “razas químicas”, siendo condición indispensable que estas diferencias químicas se mantengan constantes en la progenie. Son numerosos los ejemplos que se pueden poner de la existencia de estas razas químicas: plantas de sen (*Cassia angustifolia*) con elevado contenido en senósido B, digitales (*Digitalis purpurea*) con un mayor contenido en heterósidos digitálicos (Ej: tipo digitoxina), cápsulas de adormidera (*Papaver somniferum*) con un alto contenido en morfina, etc.

Si las plantas seleccionadas no cumplen las exigencias de calidad requeridas para su uso en terapéutica, se procede a su mejora vegetal. El objetivo fundamental de la mejora vegetal de plantas medicinales es el de disponer de variedades, perfectamente adaptadas a las características del cultivo, que proporcionen un material vegetal ajustado a las necesidades de la industria en cuanto a calidad y cantidad, y que permitan un cultivo saneado y competitivo. Por tanto sus fines son: mejorar la calidad del producto desde el punto de vista terapéutico (mayor contenido en principios activos y/o menor en productos tóxicos) y, por supuesto, producir más por unidad de superficie.

Los sistemas de mejora pueden incorporarse actuando, bien sobre las condiciones exteriores de la planta cultivada o factores extrínsecos, o bien sobre los factores intrínsecos, es decir, sobre el patrimonio hereditario del vegetal mediante la selección artificial o creadora.

La actuación sobre los factores extrínsecos se refiere, fundamentalmente, al control del **clima** (empleo de invernaderos u otros sistemas de protección frente a temperaturas extremas; sistemas de riego contra la sequía; mallas y umbráculos contra la insolación excesiva; barreras de árboles contra vientos); y la manipulación del **suelo**, mejorando su composición (propiedades químicas y microbiológicas) y su textura (propiedades físicas). Por ejemplo, la fertilización es una de las medidas más eficaces que se pueden utilizar para aumentar sustancialmente la producción vegetal y el contenido en principios activos.

Con la **selección artificial o creadora**, se intenta provocar una alteración del material genético de la especie que se va a cultivar mediante la realización de mutaciones e hibridaciones. También han

sido importantes los avances conseguidos con la aplicación y desarrollo de procedimientos biotecnológicos (ejemplo: mediante cultivos de callo irradiados, obtenidos a partir de hipocotilos, se ha conseguido la producción de cápsulas de *Papaver somniferum* que contienen un alto porcentaje de codeína en detrimento de los otros alcaloides).

En los últimos años se vienen realizando interesantes estudios sobre germinación de semillas de plantas medicinales y antes de iniciar un cultivo, es esencial tener en cuenta la calidad de las semillas que se van a utilizar y que queda definida por las características de viabilidad y vigor de éstas. Ambas características pueden determinarse por diferentes procedimientos descritos en las Normas Internacionales de Ensayos de Semillas. En estas normas se especifican las condiciones de los ensayos de germinación para las distintas especies (temperatura, periodo de germinación, tipo de sustrato y tratamientos especiales, sobre todo para eliminar la dormición que se presenta en algunas especies) y las distintas pruebas bioquímicas que deben realizarse.

Las pruebas de viabilidad y vigor de semillas deben ser capaces de estimar de una forma adecuada y rápida los cambios que se producen en el material biológico a emplear. Aunque estas pruebas no son capaces de predecir el porcentaje de plántulas que emergerán en el campo, sí pueden indicar el comportamiento normal de las semillas en condiciones sub o supraóptimas y el potencial para una emergencia rápida y uniforme de la radícula y desarrollo normal de las plantas, bajo un amplio rango de condiciones en el campo. Estas características se utilizan para comparar distintos lotes de semillas y sirven para identificar aquellos lotes que presentan máximos niveles de tolerancia y adaptabilidad a las condiciones ambientales.

Las variaciones en el vigor y la viabilidad de semillas pueden ser mas o menos acusadas dependiendo de distintos factores entre los que se incluyen constitución genética, nutrición de la planta madre, madurez fisiológica, características morfológicas, integridad física, estado sanitario y condiciones y duración del almacenamiento (“envejecimiento”).

Pese a todo lo anterior, en la actualidad la producción de drogas se ve afectada con frecuencia por las fluctuaciones económicas del mercado. Un ejemplo de ello es el considerable descenso en la producción de especies aromáticas en España en los primeros años de la década de los noventa. Este descenso fue debido principalmente al

exceso de dicha producción a finales de la década anterior que originó una importante disminución en el precio de los aceites esenciales hasta llegar a límites no rentables, agravado además por la sequía padecida en esos años.

Por lo anterior cabe considerar que sobre la obtención de drogas inciden distintos factores de forma positiva o de forma negativa.

### **Influyen positivamente:**

1. La imposibilidad o el alto coste que puede suponer sintetizar ciertos tipos de productos naturales en los laboratorios frente a la accesibilidad que representa su obtención directa de la Naturaleza (se estima que en la actualidad solo el 4% de los productos naturales de aplicación a la terapéutica se obtienen por síntesis química, fundamentalmente por razones antieconómicas).

2. La necesidad de un incremento en la producción debida al descubrimiento de nuevas aplicaciones de una droga ya conocida (por ejemplo: el resurgimiento en la producción de corteza de quina (*Cinchona sp.*) debido a su nueva aplicación en el tratamiento de malaria resistente a cloroquinas o como fuente de obtención de quinidina con actividad antiarrítmica; o el incremento notable de la producción de *Pygeum africanum* en Madagascar, ya que está dando muy buenos resultados en el tratamiento del adenoma prostático benigno).

3. Las actuaciones políticas de los distintos países desarrollados, coordinadas a través de organizaciones internacionales (ONUDI, FAO, UNESCO) que están fundamentalmente dirigidas hacia la activación económica de países del Tercer Mundo mediante la concesión de subvenciones y proyectos de investigación en colaboración con países desarrollados.

4. El desarrollo de la investigación y su contribución al conocimiento de nuevas drogas.

### **Influyen negativamente:**

1. Situaciones sociopolíticas de los distintos países productores. Ejemplo de ello son los problemas derivados de la caída del régimen comunista en los países del Este que ocasionaron la supresión de



algunas de las subvenciones estatales otorgadas a la producción de especies medicinales (Rumania) o el reciente episodio bélico de los Balcanes que ha afectado notablemente a los cultivos de plantas medicinales de la antigua Yugoslavia.

2. Fluctuaciones económicas derivadas de la ley de la oferta y la demanda.

3. La obtención a través de la síntesis química de compuestos con acciones farmacológicas similares al producto natural. Tal es el caso del drástico descenso en la producción de “curare” en varias poblaciones del Perú debido al empleo de productos de síntesis como sustitutos de la d-tubocurarina.

4. Aparición de enfermedades o plagas en los cultivos cuya eliminación tenga un alto coste económico (plagas que afectaron a la producción de mentas (*Mentha* sp.) en algunos estados americanos (Michigan, Indiana, 1952)).

El producto obtenido es comercializado como planta medicinal, generalmente troceada o pulverizada, o en forma de extractos de diferente naturaleza obtenidos de ellas (extractos fluidos, extractos secos, tinturas, etc. ) o como principios activos aislados.

La participación del **Reino animal** como fuente de obtención de drogas ha sido menor, como ya hemos comentado, que la de los vegetales. Es sin embargo fuente de obtención de productos de gran importancia como pueden ser algunos tipos de hormonas, sueros, gelatina, lanolina y otros compuestos. Por ejemplo, de animales pequeños como las cantáridas se obtiene cantaridina un isoprenoide con propiedades antimicóticas o de las cochinillas se extraen colorantes de naturaleza antraquinónica. Esta menor participación del Reino Animal como fuente de obtención de drogas, podría sin embargo variar en el futuro puesto que en la actualidad, existe un gran interés en la búsqueda de productos naturales con posibles aplicaciones a la terapéutica en insectos, y como ya hemos indicado, en los animales marinos. Por ejemplo hoy día se sabe que ciertos tipos de insectos son capaces de transformar compuestos inactivos de los vegetales incluidos en su dieta, en productos farmacológicamente activos.

## c.2. *El Mar*

Salvando los problemas que plantean la recolección y la disposición de material suficiente y homogéneo de una forma constante, **el mar** es en la actualidad y probablemente lo sea mucho más en el futuro una importante fuente de productos naturales de utilidad para el hombre. Algas, esponjas, moluscos, erizos, microorganismos marinos,... son ya una realidad como fuente de productos con interés farmacológico<sup>201</sup>. Así, algunos ya se están aplicando en la actualidad, como por ejemplo los obtenidos de algas (carragenatos con acción laxante obtenidos del género *Chondrus* sp.; ac. alfavakainico, antihelmíntico de la *Diginea simplex*; etc. ); otras moléculas de origen marino se encuentran en fase de investigación o en fase de ensayos clínicos, como por ejemplo las briostatinas, obtenidas de briozoos (*Bugula neritina*) que tienen efecto anticanceroso e inmunoestimulante, y cuyo mecanismo de acción está relacionado con su efecto sobre la proteína-quinasa C (PKC), o los alcaloides con actividad anticancerosa obtenidos de algunos tunicados como son las ecteinascidinas, aisladas de *Ecteinascidia turbinata*.

Asimismo, el mar proporciona moléculas que pueden ser utilizadas para obtener derivados semisintéticos como por ejemplo el manoalido, terpenoide obtenido de la esponja *Luffariella variabilis*, con actividad antiinflamatoria debido a que es un potente inhibidor de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y a partir del cual se han obtenido derivados que se encuentran en fase de ensayos clínicos; y por último, del mar se pueden obtener moléculas que sirvan de modelo para la obtención de fármacos activos como son por ejemplo, ciertos tipos de arabinonucleósidos obtenidos a partir de esponjas del Caribe (*Cryptotethya crypta*), cuyo conocimiento ha permitido la síntesis de análogos (ara-A -Vidarabín y ara-C -Citarabín) con actividad anticancerosa y antiviral.

## c.3. *La Biotecnología*

También ocupan un importante lugar en la producción de productos naturales **los métodos biotecnológicos** sobre todo teniendo en cuenta su proyección hacia el futuro<sup>28</sup>. En la actualidad se emplean con dos finalidades:

### *c.3.1. COMO HERRAMIENTAS DE APLICACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE PLANTAS MEDICINALES*

Su empleo está orientado a la consecución de distintos objetivos como son:

1. Obtener un alto grado de homogeneidad en el material vegetal a cultivar, por ejemplo mediante la obtención de haploide.
2. Alcanzar por el contrario una heterogeneidad hereditaria por ejemplo, a través de la fusión de protoplastos (hibridación somática) o por ingeniería genética (sólo una parte del protoplasto: núcleo, cloroplasto, plásmido...), consiguiendo con esta técnica una mayor variabilidad que en los híbridos obtenidos entre géneros.
3. Iniciar la mutagénesis ya que las células en cultivo son más sensibles a irradiaciones y agentes químicos.
4. Cultivar embriones.
5. Facilitar la propagación vegetativa.
6. Obtener plantas sanas, libres de virus y de infecciones por hongos.
7. Para realizar la criopreservación del material genético necesaria para el establecimiento de bancos de genes.

### *c.3.2. COMO METODOLOGÍA PARA BIOSINTETIZAR PRINCIPIOS ACTIVOS DE UTILIDAD PARA LA TERAPÉUTICA O TRANSFORMAR PRODUCTOS NO ACTIVOS EN ACTIVOS.*

Los cultivos de células, tejidos y órganos vegetales son capaces de producir una gran variedad de metabolitos secundarios (terpenoides, alcaloides, fenil-propanoides, etc.), sin embargo aún hay limitaciones para su empleo como fuente de obtención de fármacos ya que, muchos principios activos solo son biosintetizados por células especializadas como por ejemplo, los alcaloides morfínicos en latíferos o algunos aceites esenciales en pelos glandulosos, etc. Por esta razón, a pesar de que la producción de metabolitos secundarios mediante técnicas de cultivo de células mantiene un elevado interés para la industria farmacéutica e industrias relacionadas, son pocos los ejemplos que se pueden dar de su producción a gran escala y con

finés comerciales. La producción de siconina, antibacteriano y pigmento rojo empleado en la fabricación de productos cosméticos a partir de cultivos de células de *Lithospermum erythrorhizon*, (Borraginaceae) y la producción de sanguinarina, alcaloide con actividad antibiótica de suma eficacia contra la placa dental, mediante cultivos de *Papaver somniferum* (Papaveraceae) son dos de ellos.

Debido a esa complejidad, los cultivos de células vegetales como fuente de obtención de fármacos y con interés comercial, solo quedan justificados si lo que se trata es de cultivar células que sinteticen principios activos en mayor proporción que la planta de origen y que esta planta no sea muy abundante o resulte difícil su adquisición por diferentes motivos, como por ejemplo los de origen político (ej.: bloqueo de las exportaciones del país productor con el objetivo de aumentar los precios). También están justificados cuando fallando otros métodos más sencillos se intenta la transformación de compuestos activos conocidos en otros que mejoren su eficacia terapéutica.

Los tipos de cultivos más frecuentemente empleados en la producción de metabolitos secundarios de aplicación a la terapéutica son los cultivos de células en suspensión y los cultivos de callo.

Los cultivos de células en suspensión se obtienen a partir de tejidos parenquimatosos de plantas sanas (hojas, tallos, etc.) que contienen un alto rendimiento en principios activos. Se realiza en biorreactores con sistemas de agitación que impidan la formación de agregados celulares. Para ello se procede a la selección de las líneas productivas, elección de los medios de cultivo adecuados (empleando precursores e inductores) y establecimiento de las condiciones ambientales óptimas para el cultivo.

Los cultivos de callo consisten en el desarrollo de masas indiferenciadas de células sobre medios semi-sólidos, partiendo de tejidos parenquimáticos de plantas sanas previamente seleccionadas. A partir de estos cultivos de callo y mediante el aporte de convenientes sistemas hormonales, es posible comenzar el desarrollo de la planta completa.

Aparte de estos métodos de cultivo clásicos se proponen en la actualidad modificaciones con objeto de mejorar la producción de moléculas activas. Esas modificaciones son, entre otras: a) el desarrollo de medios de cultivo específicos que favorezcan la biosíntesis de un determinado metabolito secundario como por ejemplo la

reducción de nitrógeno en cultivos de *Capsicum* sp. con lo que se consigue incrementar las concentraciones de capsaicina, utilizada en el tratamiento tóxico del herpes; b) la utilización de inductores y elicitores bióticos o abióticos que estimulan la producción de ciertos metabolitos como defensa (ej.: la fracción ácida del agar induce la producción de sicoína en cultivos celulares de *Lithospermum* sp.; ó mediante el empleo de un homogeneizado de *Pythium vexans* en cultivos de *Catharantus roseus* se consigue un incremento en la producción de catarantina); y c) la manipulación directa del genoma de las células vegetales, utilizando tejidos u órganos transgénicos.

Por último hay que mencionar la posible utilización de los cultivos celulares para la realización de conversiones químicas (oxidaciones, acetilaciones, hidroxilaciones, glucosilaciones) de distintos productos naturales de difícil realización mediante otros métodos.

#### **d) Metodología en el estudio de nuevos fármacos de origen natural**

El coste del descubrimiento de nuevos fármacos continúa creciendo continuamente, pero el número de nuevos medicamentos introducidos en el mercado mundial decrece de forma constante<sup>40, 39</sup>, pese a los esfuerzos realizados por las industrias farmacéuticas y a utilizar las técnicas más modernas de alto rendimiento, tanto químicas como de “screening”.

Estos acontecimientos hacen que se vuelva a plantear la importancia de los productos naturales y se considere que de hecho tienen un lugar en la estrategia moderna del descubrimiento de nuevos fármacos. Para centrar el tema es necesario contemplar como se han descubierto nuevos fármacos; según Harvey <sup>67</sup> – Director del Instituto Strathclyde para la Investigación de Fármacos y Director del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad Strathclyde de Glasgow – y hablando de una manera amplia, han sido tres las estrategias utilizadas, la tradicional, la empírica y la molecular.

La tradicional se basa en la utilización del material que se ha encontrado por ensayos y error durante muchos años en diferentes culturas y sistemas de medicina; ejemplos son, el descubrimiento de la morfina, quinina, efedrina, etc., que se vienen utilizando desde hace mucho tiempo y más recientemente el descubrimiento de la artemisinina.

El enfoque empírico se construye sobre el entendimiento de un proceso fisiológico relevante, que con frecuencia se desarrolló a partir de moléculas prototipo procedentes del mundo natural, como ejemplo la d-tubocurarina y los relajantes musculares; el propranolol y la serie de antagonistas  $\beta$  - adrenérgicos; la cimetidina y los antagonistas de receptores histaminérgicos  $H_2$ .

El tercer planteamiento, el más moderno y sofisticado, tiene gran futuro, se basa en el entendimiento de una diana molecular para el principio activo y que puede tener un diseño racional con la ayuda de las potentes herramientas que constituyen los ordenadores, con posible enfoque de manipulación genética de la diana y con la posibilidad de emplear el “screening” aleatorio sobre sistemas biológicos sencillos, como pueden ser una bacteria o levadura, donde se introduzcan por ingeniería genética las dianas farmacológicas.

Sin embargo la utilización de un sistema de biología molecular y la aplicación de las técnicas de química combinatoria para generar moléculas van a producir numerosos compuestos, potencialmente fármacos, que experimentalmente pueden ser válidos, pero pueden llegar a constituir un verdadero cuello de botella, al tener que realizar la experimentación biológica<sup>67</sup> con pruebas discriminatorias fiables.

Otro argumento, que hace necesario el “screening” aleatorio del mundo biológico es el de encontrar estructuras nuevas para desarrollar novedades farmacológicas y con esta finalidad se podría utilizar con facilidad<sup>91</sup>. Este argumento ha despertado una gran sensibilidad y expectación en unas estructuras tan pragmáticas como son las industrias farmacéuticas, ya que contemplan la necesidad que tienen de su conocimiento y posibilidades reales de utilización<sup>16</sup>, aunque algún laboratorio muy interesado en este desarrollo como Glaxo, reconoce que se crean problemas, no fáciles de resolver, entre otros los relacionados con los derechos de propiedad intelectual bajo patente, el tiempo en poder comercializarlo, entre 7 y 10 años, a veces mas, el coste de desarrollo clínico y un largo etc.<sup>166</sup>.

### *d-1. Elección de la materia prima*

El estudio de Productos Naturales constituye un proceso complejo existiendo diversas metodologías a seguir. En todos los casos el primer problema lo constituye la elección y obtención de la materia prima en la cantidad necesaria que nos permita realizar las primeras

pruebas experimentales de selección o búsqueda que se viene denominando, en atención a la terminología anglosajona, técnicas de “screening”, que en español sería de cernido, tamizado o cribado.

Existen distintos criterios para elegir el material a estudiar, y suelen ser bastante coincidentes entre los distintos autores, aunque manifiesten una preferencia por una u otra forma; así para Beretz<sup>15</sup>, la búsqueda de sustancias antitrombóticas de origen natural se puede realizar en tres directrices: a) Observación de la medicina tradicional, como fue el desarrollo de la hirudina y más recientemente de los ajoenos (principios del ajo); b) Detección de actividades bioquímicas interesantes en el uso de plantas medicinales, este ha sido no solo el caso de los flavonoides, sino también de otros compuestos inhibidores del PAF (Factor de Activación Plaquetaria), como los ginkgólidos del *Ginkgo biloba*, la kadsuranona del *Piper futokadsura*, lignanos de diversas especies, etc.; c) Otra fuente puede ser el estudio de extractos de plantas tóxicas (los anticoagulantes derivados del dicumarol) o de venenos que son fuente de compuestos coagulantes y de anticoagulantes fibrinolíticos.

Otros autores, como Balick<sup>93</sup>, que coinciden en líneas generales con el anterior, siguen también tres líneas o criterios, la primera sería la selección de especies al azar, en una zona o región determinada; los otros dos métodos se incluyen en los denominados de “búsqueda dirigida”. En la de tipo filogenético se busca en plantas que estén relacionadas botánicamente con otras especies que tengan los principios que se quieren encontrar, por ejemplo la búsqueda de taxol o metabolitos relacionados con él en especies del género *Taxus* u otras filogenéticamente emparentadas; estructuras esteroideas en Apocinaceae, por ejemplo la búsqueda que se hizo en África del *Strophanthus sarmentosus* con estructuras esteroídicas hidroxiladas en la posición 11 del tipo de la sarmentogenina, etc. Finalmente, en la que denominan búsqueda etnobotánica se escogen las plantas utilizadas ancestralmente por culturas locales para combatir o paliar determinadas dolencias. Esta última, con algunas matizaciones coincide con nuestra forma de ver la elección de la materia prima, que con su problemática paso brevemente a exponer:

1. Puede ser una especie vegetal o bien un compuesto aislado, dentro del elevadísimo conjunto de metabolitos, separados y estructuralmente determinados por especialistas en fitoquímica, en este caso el ensayo se puede programar de forma aleatoria o bien dirigido a determinado o determinados tipos de estructuras, que farmacológicamente tengamos indicios de que pueden ser interesantes.

En el caso de especies vegetales, de forma general y sea cual fuere el criterio, es necesario establecer unas condiciones para que quede perfectamente determinada la especie botánica en estudio, con la época de recolección y ciclo biológico en que se encuentra el vegetal y la parte o partes de la planta que se van a estudiar. Tiene que quedar un ejemplar, perfectamente identificado y clasificado, en una colección botánica con su número de identificación. Es necesario establecer las condiciones de conservación y metodología de extracción y las concentraciones y cantidades a ensayar; como decía al principio estas normas son de carácter general e independientes del criterio de selección [son las normas que hemos establecido para desarrollar el programa CYTED (Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), dentro de Química Fina Farmacéutica con diversos grupos de investigación Sudamericanos, parecido al programa TRAMIL que luego comentaremos, pero que se enfoca también con finalidades de búsqueda de principios como posibles cabezas de serie farmacológicamente interesantes y no solo como validación farmacológica de especies etnobotánicas]. Es necesario tener toda la información bibliográfica de cada especie que se estudie, tanto fitoquímica estructural como farmacológica experimental o etnofarmacológica.

Pienso que el “screening” dirigido puede tener diferentes planteamientos: a) Fitoquímico; b) Taxonómico botánico; c) Etnobotánico.

a) Fitoquímico. Consiste en la búsqueda de especies vegetales con unas determinadas estructuras químicas que farmacológicamente son interesantes, es por ejemplo lo que se hizo en su tiempo con la búsqueda de determinadas estructuras esteroides, como base para plantear la hemisíntesis de hormonas, etc.; es un planteamiento sumamente específico y práctico, lógicamente no suele aportar novedades estructurales ni farmacológicas y por lo tanto sus finalidades son muy concretas.

b) Taxonómico botánico. En algunos aspectos parecido al anterior, en la búsqueda de compuestos o actividad dentro de taxones botánicos que han proporcionado determinados tipos de principios, es el caso de Solanaceae con alcaloides tropánicos, de Escrofulariaceae con heterósidos cardenólidos o de Rubiaceae con alcaloides quinoleínicos.

c) Etnobotánico. Es sin duda, como ya comenté mas de una vez, el más interesante y tiene a su vez tres aspectos claramente diferenciados: 1. El etnofarmacológico, o si se quiere para ser mas real,



etnoterapéutico, 2. El toxicológico , 3. El alimentario, que recientemente se ha visto puede tener una gran importancia en la búsqueda de nuevos fármacos. Estos tres pueden sentar las bases para proporcionar la materia prima en la búsqueda de nuevos fármacos y al mismo tiempo facilitar información y experimentación para plantear la posible utilización de las especies vegetales, en el desarrollo de una verdadera y científica Fitoterapia, y constituye sin duda la forma mas rentable de orientación de una selección, es mas, en la actual expansión económica de la Fitoterapia, puede ser una forma interesante de validación o invalidación de especies que se vienen utilizando de forma tradicional; sin embargo y pese a lo atractivo del planteamiento crea problemas como veremos a continuación.

La utilización de los conocimientos etnofarmacológicos, se encuentran en el origen del descubrimiento y aislamiento de principios activos de las plantas ya que se estudiaban aquellas que de una u otra forma se empleaban en Terapéutica, así, hasta épocas recientes en que se planifica el estudio de una forma sistemática. Es de destacar en el comienzo de este tipo de estudios la experiencia del barco Alpha Helix<sup>70</sup> (denominado así en honor a la configuración helicoidal de proteínas y material genético). Este barco científico fue diseñado y construido con cargo a una subvención de la National Science Foundation, y fue entregado en 1966 a la Scripps Institution of Oceanography. En principio se le destinó al estudio de la gran barrera de arrecifes de Australia. A partir de 1967 ha realizado estudios en la cuenca amazónica; en los años 80 el Prof. Scholander de la Universidad de California, piensa, informa y logra sensibilizar sobre el tema de que muchos de los problemas biológicos fundamentales podrían estudiarse mejor si se tuvieran los elementos científicos en el lugar o muy próximo a donde ocurren y apoyados por una potente y actualizada tecnología, así surge la idea del laboratorio flotante. Las dos expediciones tuvieron resultados científicos interesantes, la primera con enfoque de estudio eminentemente entomológico y algo de etnobotánico y etnofarmacológico. La segunda expedición al Amazonas fue totalmente diferente y dirigida preferentemente a estudios etnofarmacológicos de la región, quizá porque el organizador y jefe científico de la expedición fue el Prof. Schultes (el gran etnobotánico que había estudiado las drogas alucinógenas mejicanas). En esta segunda expedición estudiaron una región de la Amazonia Peruana y recolectaron ¡que no estudiaron! 960 especies de las aproximadamente 3500 existentes en la zona, ello da una idea de la necesidad de una investigación coordinada, en esta expedición, y a título de ejemplo, estudiaron “in situ” todo lo referente a la cultura del uso de la coca por estas tribus amazónicas,

colaborando los propios indígenas en la elaboración y consumo de la droga.

Relacionado con estudios etnofarmacológicos, en 1983 se inicia un interesante programa que se denominó TRAMIL (Traditional Medicine in the Islands)<sup>195</sup>, posiblemente como respuesta a la resolución de la 31 Asamblea de la OMS<sup>46</sup> en la que se insta y requiere con urgencia la necesidad de: 1.- Completar un inventario de plantas medicinales de los países en vía de desarrollo y que tradicionalmente las vienen utilizando, 2.- Estudiar y determinar los parámetros de eficacia y seguridad dentro de las plantas utilizadas en terapéutica y 3.- Estudio y establecimiento de criterios de normalización. Eran conscientes de la necesidad de realizar un gran esfuerzo, no solo para cumplir los objetivos, sino también para la industrialización de los países. Como indicaba anteriormente, el programa TRAMIL se propició para un estudio de la medicina tradicional en los países del Caribe, comenzaron con Haití y la República Dominicana y posteriormente Colombia, Costa Rica, La Dominica, Guatemala, Honduras y Venezuela. La finalidad era mas ambiciosa que la de la elaboración de un simple catálogo de especies botánicas utilizadas en medicina tradicional. Fue diseñado con el fin de mejorar las condiciones sanitarias y terapéuticas de la zona, determinando que especies eran de utilidad terapéutica, cuales carecían de interés y por último las que fuesen perjudiciales, es decir, realizar una verdadera validación o invalidación de las especies popularmente conocidas y utilizadas. Su finalidad por lo tanto era limitada y solo se podría obtener una mejoría en los sistemas de salud de la población, a través de una integración efectiva y segura de los remedios tradicionales en los sistemas nacionales de cuidados primarios de la salud y por lo tanto influir e impulsar la propia política sanitaria, puesto que si las autoridades sanitarias no toman la oportunas medidas los esfuerzos podrían ser infructuosos. Plantearon el trabajo haciendo tres grupos o categorías de plantas, a) plantas con posible toxicidad (uso desaconsejado), b) plantas cuya información científica es pobre o inconsistente y c) plantas reconocidas como efectivas y seguras en el uso tradicional. Por lo tanto el planteamiento de la metodología tenía sus propias finalidades y lógicamente sus específicas limitaciones.

Tuvo y tiene interés desde el punto de vista de validación de especies vegetales de uso tradicional; fue importante que como consecuencia de estos trabajos se creara una inquietud y se desarrollara la cultura sobre las especies vegetales y sus tradiciones, también que se recopilasen estos estudios y se publicara una especie de

Farmacopea de las especies vegetales utilizadas terapéuticamente en el área del Caribe. Sin embargo, su contribución fue pobre en relación a posibles nuevos compuestos de aplicación a la terapéutica, como he dicho antes, tampoco era esa su finalidad.

Desde mi punto de vista, además del interés del desarrollo sanitario de la zona y el elaborar una verdadera Farmacopea indígena, el programa TRAMIL, ha tenido el mérito de constituir el verdadero punto de partida del necesario establecimiento de normas y criterios de validación de especies vegetales. Es una evidencia el interés de este tipo de estudios y de búsqueda de información en la medicina popular, así ya Farnsworth<sup>47</sup> comentaba en 1990 que son 119 fármacos de estructura conocida los que se extraen de plantas superiores, de ellos el 74% se descubrieron atendiendo a las propiedades medicinales de las drogas. Esos 119 derivados comercialmente desarrollados se producen en 90 especies botánicas superiores de un total de aproximadamente 250.000 censadas en el mundo.

Estos hechos han despertado un amplio interés en el mundo científico, desarrollando bases de datos que facilitan información muy actualizada sobre especies vegetales, sus usos etnofarmacológicos y al mismo tiempo el conocimiento de la composición química de las sustancias activas, siendo de destacar por su capacidad e interés la base denominada NAPRALERT (Natural Products Alert) dependiente de la Universidad de Illinois en Chicago.

Como consecuencia de la preocupación de la OMS, puesta de manifiesto en su 31 Asamblea, del desarrollo y acuerdos de Río sobre biodiversidad y la necesidad y preocupación sobre el mantenimiento y conservación de las culturas indígenas y de las especies vegetales, se ha desarrollado gran sensibilización sobre el tema, tanto en los denominados países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, prueba de ello es la reunión de la Sociedad Americana de Farmacognosia en San José de Puerto Rico en 1994<sup>65</sup>, donde intervinieron una amplia representación de científicos procedentes de países en desarrollo de América del Sur y Central; de África y de la región Asiática del Pacífico, junto con científicos de países desarrollados, lógicamente la mayoría de EEUU (la Sociedad es americana), con participación sobre todo de investigadores de la Universidad de Illinois en Chicago, del WRI – Word Resources Institute y del NCI – Nacional Cancer Institute - y con la interesante presencia y participación de científicos de Industrias Farmacéuticas (Merck, Glaxo, Shaman Pharmaceuticals, etc.), planteándose temas de enorme trascendencia en relación al desarrollo

político, científico e industrial, como: desarrollo, utilización y explotación de los descubrimientos, los correspondientes derechos del descubridor y de los poseedores de la cultura, de las tierras y en definitiva de las especies vegetales, la necesidad de conservación de la biodiversidad, etc. Cada uno de los que fueron interviniendo presentaron sus perspectivas sobre, derechos de propiedad intelectual de los descubrimientos y su regulación; desarrollo de fármacos procedentes de fuentes naturales; conservación del hábitat natural y necesidad de desarrollar convenciones internacionales sobre bioprospección. Se habló de la gran sensibilidad que debería tenerse en las colaboraciones, incluyendo de forma prioritaria el apartado de los beneficios para los países poseedores de las fuentes de biodiversidad y del conocimiento y cultura etnofarmacológica, cuya identidad es necesario salvaguardar.

El interés de los países industrializados y de sus industrias farmacéuticas, por una parte, y las necesidades técnicas, culturales y materiales de los pueblos indígenas en los países en desarrollo, unido a una profunda desconfianza ante una nueva y posible explotación de sus recursos y conocimientos a cargo de los países industrializados, por otra, está creando una situación de falta de entendimiento no fácil de resolver, como se puede deducir de las numerosas comunicaciones científicas que plantean el problema tras las reuniones de Río y de San José de Puerto Rico, opiniones que en general son coincidentes en la necesidad de estudiar y establecer normas legales internacionales que velen por respetar los respectivos y legítimos derechos<sup>158, 102, 79, 65, 17</sup>. Particular sensibilización manifiestan científicos de países con grandes recursos de biodiversidad, como son Brasil<sup>42</sup> y Colombia<sup>24</sup>. No obstante y sin quitarle importancia a la polémica actual sobre biodiversidad, su conservación, utilidad y tratamiento, estoy de acuerdo con Macilwain<sup>94</sup> que en Nature opina que puede ser independiente el respeto y tratamiento sobre el derecho de los pueblos al conocimiento y uso etnobotánico tradicional y el considerar el estudiar las especies vegetales en un “screening” sistemático aleatorio. Puede ser útil tratarlo independientemente, ya que son dos temas distintos.

2. De acuerdo con la tradición del descubrimiento de nuevos fármacos, las sustancias tóxicas han tenido una gran importancia desde el estudio de venenos de flechas, con el curare y la d-tubocurarina, pasando por los heterósidos cardiotónicos procedentes de los *Strophantus*, hasta las más recientes aportaciones, como herramientas farmacológicas, tal como pone de manifiesto Harvey<sup>68</sup> en su reciente publicación que traducida dice “¿Qué nos pueden decir las

toxinas para el descubrimiento de los fármacos?”. Estas toxinas pueden claramente ayudar a conocer el mecanismo de los fármacos facilitando por lo tanto el diseño y consecuentemente el desarrollo farmacológico.

3. Un tema muy poco desarrollado y que creo tiene grandes posibilidades en el futuro del descubrimiento de nuevos fármacos, es el conocimiento etnobotánico de la dieta, es decir el estudio de la alimentación y su influencia en la prevención o desarrollo de enfermedades, en definitiva su relación con la Farmacología<sup>45</sup>, realmente realizando un estudio etnobotánico, se puede relacionar la enfermedad y la dieta e incluso la influencia en determinados estados carenciales

#### *d.2. Ensayos a realizar*

Como estrategia que produce resultados, una vez elegido el material en estudio, por selección aleatoria de especies de un determinado lugar o mediante la búsqueda etnofarmacológica como hemos visto anteriormente, antes de comenzar el estudio experimental, hay que tener todas las fuentes posibles de información. El “screening” farmacológico es casi tan variado como lo son los grupos de investigación y va a venir marcado por la finalidad que se persiga. Vlietinck<sup>186</sup> ha obtenido los mejores resultados basándose en el uso tradicional, obteniendo un gran porcentaje de compuestos activos que constituyen cabeza de serie. Para ello, ha desarrollado una serie de baterías de estudio: para quimioterápicos, se prueban en una serie de cultivos que incluyen bacterias (G + y G-), levaduras, hongos y virus; lo que él denomina “screening” farmacológico, incluye un conjunto de pruebas de detección fácil, que interfieren con autacoides (histamina, dopamina, prostaglandinas, etc.) y con su síntesis, y por último diversas pruebas de “screening” bioquímico, lógicamente la separación de compuestos activos se debe seguir por bioensayo. En todos los casos, estando de acuerdo con el enfoque dado por el Dr. Vlietinck, nosotros y dentro del programa de CYTED, incluimos una prueba farmacológica general que puede dar mucha información sobre la posible actividad y orientación sobre la toxicidad como es el denominado test Hipocrático, ideado por Marlone<sup>97-99</sup> y denominado así porque se basa en la observación del efecto provocado en el animal de experimentación tras la administración de la sustancia a experimentar, y también pruebas sencillas de bioensayo como el de toxicidad sobre la larva de *Artemia salina*<sup>5,105,106</sup> o el de indicio de actividad antitumoral en el ensayo denominado del “disco

de patata”, en el cual se mide la capacidad de los extractos de las plantas para inhibir los tumores provocados sobre discos de patata roja por la infección de *Agrobacterium tumefaciens*.

Como resultado de la aplicación del estudio dirigido al conocimiento farmacológico de especies vegetales hemos obtenido resultados interesantes, estableciendo primeramente la actividad de los extractos de las especies popularmente utilizadas y posteriormente aislando, mediante un ensayo biodirigido, los compuestos activos; del “rabo de gato”, denominación popular de diversas especies del género *Sideritis*, de amplia utilización y difusión en toda la cuenca del mediterráneo como vulneraria, estomáquica y en definitiva antiinflamatoria, se estableció experimentalmente su actividad en general<sup>2,43</sup> y antiinflamatoria en particular<sup>176,180</sup>, después se aisló y determino la actividad del diterpeno **borjatriol**<sup>183, 184</sup> de la *S. mugronensis* y de esa misma especie, se aisló un compuesto de estructura muy diferente y también responsable de la actividad antiinflamatoria, el glucósido en 8 del flavonoide **hipolaetina**<sup>177-179</sup>. Estudios sobre distintas especies del mismo género proporcionaron compuestos de estructuras diversas, también con actividad antiinflamatoria, como el **epi-manoiloxido**<sup>3,4</sup>, el diterpenoide **andalusol** de *S. foetens*<sup>114</sup> y otra serie de terpenoides también activos y de diferentes estructuras<sup>33,34</sup>; estos resultados nos dieron base para realizar un estudio fitoquímico-farmacológico de las distintas especies del género *Sideritis* con el fin de establecer y justificar su actividad<sup>11,60,120</sup>.

Entre otras especies de uso popular y también con actividad antiinflamatoria se estudió el *Tanacetum microphyllum* aislándose una lactona sesquiterpénica muy activa la **hidroxiachilina**<sup>100,156,157</sup>. Hemos evaluado también la actividad antiinflamatoria de especies de Ecuador<sup>32</sup>, Venezuela<sup>1</sup>, etc. Con análogos protocolos experimentales y dadas sus elevadas posibilidades, un elegante estudio fue el aislamiento del **ácido torméntico** como principio antihiperglucemiante del *Poterium ancestroides*<sup>75,181,182</sup> o el establecimiento y determinación de los compuestos responsables de la actividad relajante muscular y vasodilatadora de *Satureja obovata*<sup>145,146</sup>.

No obstante, hemos de reconocer que las técnicas farmacológicas actuales no están lo suficientemente desarrolladas como para satisfacer las necesidades de prospección con garantía y relativamente bajo costo que las haga viables. Tenemos la esperanza de que el avance y conocimiento en la aplicación de técnicas celulares nos permita en poco tiempo mejorar esta situación, que hace que consti-

tuya un verdadero cuello de botella en el desarrollo farmacológico de los productos naturales.

### e) Plantas medicinales. *Validación*

Hasta hace bien pocos años, si tenemos en cuenta el lento desarrollo de la terapéutica, las plantas han sido la mayor fuente de remedios para la enfermedad y el dolor humano. Desde Dioscórides pasando por Arnaldo de Vilanova y con el paréntesis que supuso la iatroquímica, las plantas medicinales se han unido inseparablemente al progreso de la medicina y al ejercicio de la profesión farmacéutica. El descubrimiento del Nuevo Mundo supuso una verdadera explosión de nuevas posibilidades terapéuticas que hicieron de España el centro del desarrollo de la fitoterapia en el siglo XVI, tomando después el relevo otros países europeos, como es el caso de Alemania al aislar Sertürner por primera vez la morfina cristalizada. Sin embargo en los comienzos del siglo XX se produce el actual e imparable desarrollo de la química sintética y la desvalorización de la fitoterapia por distintas causas.

Las causas a las que puede atribuirse la decadencia de la fitoterapia en los últimos cincuenta años son muy variadas. Por una parte muchos medicamentos de síntesis consiguieron erradicar verdaderos azotes de la humanidad para los que las plantas no habían ofrecido soluciones eficaces. Así las sulfamidas primero y luego los antibióticos (también son de origen natural) crearon el espejismo de que se había logrado vencer a la enfermedad; pero surgieron nuevas enfermedades y nuevos problemas, cuadros degenerativos y dolencias relacionadas con el sedentarismo y una mayor esperanza de vida. Con los medicamentos de síntesis aparecen otros inconvenientes y a partir de los años sesenta el desastre de la talidomida condiciona una nueva era en que los aspectos de seguridad y eficacia son decisivos para cualquier sustancia a la que se atribuyan propiedades medicinales, hecho que pone en cuestión a toda terapéutica anterior basada en muchos casos en observaciones de autoridades no discutidas, en conclusiones obtenidas *in vitro*, o en ensayos no sistematizados ni controlados con metodología adecuada. Pero no solo hay que atribuir la decadencia de la fitoterapia a los aspectos científicos y técnicos, si no a la nueva organización económica que ha sido uno de sus mayores obstáculos. El desarrollo de las patentes y las marcas, con capacidad de crear monopolios más duraderos que en otros campos de la actividad económica, ha sido una de las principales causas de la decadencia de los medicamentos de origen natural que

resultan impatentables, y de la fitoterapia en particular que ha sido relegada en muchos casos a los países en vías de desarrollo y caren-tes de recursos económicos

En la Europa actual se está produciendo una vuelta a la fitoterapia como muestran claramente las cifras del mercado. En 1.995 el consumo de fitofármacos alcanzó la cifra de 6.000 millones de dólares y la proporción de su consumo es muy notable en Alemania (2.500 millones de dólares), Francia (1.600 millones de dólares) e Italia (600 millones de dólares). La homeopatía, reconocida en Directivas Comunitarias fuerza una vuelta a muchos principios activos procedentes de las plantas, aunque usados en pequeñas proporciones. Existen en el momento actual importantes empresas especializadas en Fitoterapia.

Por lo que hemos visto, las plantas medicinales han tenido una utilización mas o menos acertada en el tiempo, desde ser prácticamente los únicos fármacos utilizables en terapéutica a ser denostados y casi apartados tras la explosión de los compuestos de síntesis. Sin embargo y quizá como reacción al uso y abuso de la actual terapéutica, nos viene una verdadera ola de lo “verde” sobre nuestra sociedad, basándose en una serie de tópicos y bajo un cierto temor de lo sintético, asociando lo “natural” con una garantía de seguridad o inocuidad. Es un grave error el asumir que todo ello es necesariamente beneficioso y benigno; especies del género *Aristolochia* - “naturales”- contienen ácido aristolóquico que es uno de los cancerígenos para animales mas potentes de los conocidos.

Es también un grave error asumir, sin ningún tipo de pruebas y reservas, que una larga tradición empírica es una adecuada garantía de seguridad sin ningún riesgo para la salud. Prueba de lo erróneo de esta afirmación es que cerca de 67 especies de *Aristolochia* han sido utilizadas como plantas medicinales en todo el mundo, sin sospechar que esas plantas contenían, como indiqué anteriormente, un potente cancerígeno que se descubrió accidentalmente mediante pruebas de experimentación animal.

### *e.1. Problemas asociados al uso de las plantas medicinales*

Se nos presentan estos problemas, a mi juicio, bajo tres aspectos o puntos de vista distintos con influencias e implicaciones diversas; esos puntos de vista son por una parte los inherentes a su condición de **medicamentos**, por otra los problemas que emergen de su



**comercialización, desarrollo y legislación** y por último, pero no menos importantes, los relacionados con la **formación** en estas materias de los profesionales que tienen la responsabilidad sanitaria de su posible prescripción y dispensación: médicos y farmacéuticos.

## *MEDICAMENTO*

Como **Medicamento** tendrá que asegurarse su *eficacia y seguridad*: la **EFICACIA**, es en la actualidad una necesidad incuestionable, por lo que se viene preconizando la conveniencia de desarrollar lo que se denomina técnicas de *validación del empleo*, entendiendo como tal la necesidad de ratificar experimentalmente la actividad que tradicionalmente se le atribuye.

Por todo ello, en el momento actual considero que los responsables de la Sanidad Pública de los distintos países tienen el deber de salvaguardar la salud y poner los medios para ello, pero deben de flexibilizar las experiencias sobre este tipo de medicamentos que han de basarse en su uso tradicional y en la fitoquímica analítica moderna, pero no intentar aplicar estrictamente la regulación existente en los protocolos farmacológicos clínicos, exigidos a los fármacos de nueva comercialización o registro, son los criterios de **validación** que someramente expondré posteriormente.

La eficacia, al igual que la seguridad, tendrá que venir asegurada por una correcta dosificación ello conlleva ineludiblemente a la determinación de la *identidad* de la especie vegetal, su *pureza y riqueza*, que permite, en base al conocimiento cuantitativo de los principios responsables establecer su correcta posología.

La **SEGURIDAD** y hasta cierto punto la **inocuidad** vendrá establecida por el conocimiento de su **toxicidad y efectos adversos**. Es este un aspecto importante en la salud de los europeos si tenemos en cuenta los datos de la progresión de su consumo, que pasa de mas de 560 millones de dólares/año - hace mas de 10 años (1986)- a gastar, 9 años mas tarde (1995), como indiqué anteriormente, 6000 millones/año en estos remedios naturales. Los consumidores y muchos profesionales sanitarios tienen la idea de que es un consumo con garantía de inocuidad, sin embargo, no hay duda que utilizados como medicamentos pueden ser peligrosos y a veces venenos letales, por lo que no es extraño que en la literatura médica ordinaria se relacionen casos de reacciones tóxicas a estas medicinas, así por ejemplo, el *Br. Med. J.*, hace pocos años reseña el desarrollo de una enfer-

medad oclusiva venosa en una niña de 13 años a la que se venía administrando, durante dos o tres años, de una forma regular una infusión de Consuelda (*Symphytum officinale*)

Es necesario controlar la **pureza** de los remedios naturales y cada vez mas, está establecido en la mayoría de los códigos y Farmacopeas que se realicen una serie de ensayos que se pueden sistematizar como sigue:

*Plantas tóxicas. Calidad microbiológica y toxinas microbiológicas. Residuos: Agentes pesticidas y fungicidas, Agentes radioactivos, Sustancias farmacológicamente activas animales y sintéticas*

### *Plantas tóxicas*

El requerimiento mas elemental es el conocimiento de la identidad de la especie de que se trate, no obstante puede suceder una adulteración fraudulenta o no, o confusiones casuales por *acumulación* domiciliaria de remedios vegetales

### Adulteración del producto comercial

Como posibles causas se puede considerar la dificultad de obtención de la especie de que se trate y la sustitución por otra semejante ¡pero siempre que se indique!: es el caso de la “Vara de oro” (*Solidago virgaurea*), que puede ser sustituida por *S. gigantea* y *S. canadensis*. El cambio por una especie de calidad inferior, sin que ello se informe es el caso de la sustitución en cápsulas de *Mentha piperita* por *M. crisper*; la *Tilia cordata* o *T. platyphylos* por la *T. argentea*; también puede suceder que se den estos como consecuencia de equivocaciones debidas a un almacenaje no cuidadoso o un fallo en los procesos de distribución.

Las consecuencias toxicológicas, muchas veces permanecen sin descubrir, pero otras salen a la luz y son publicadas en las revistas científicas. Tal fue la sustitución en preparados comerciales en EEUU del Ginseng por *Rauwolfia serpentina* y *Mandragora officinarum*, o bien, también en EEUU (Arizona), al ingerir de forma continuada preparados de Gordolobo (*Verbascum thapsus*) o de hojas de *Gnaphalium* que contenían *Senecio longilobus* -con alcaloides pirrolicidínicos hepatotóxicos- o también se sigue dando y reportando en las revistas científicas la clásica contaminación y consiguiente into-

xicación de las semillas de Anís verde con las de Cicuta, o la intoxicación letal en Gran Bretaña por la ingestión continuada de Mate (*Ilex* sp.) que desarrolló una hepatopatía que se determinó era producida por alcaloides pirrolicidínicos y tuvo que ser por una contaminación ya que este tipo de compuestos no se localizan en ese género botánico.

Es importante el conocimiento de lo que se podrían denominar *marcadores negativos*, es decir, compuestos que no deberían estar en la droga de referencia y que por lo tanto detectan una adulteración, la tecnología actual nos permite incluso hacerlo de forma cuantitativa. Así y a título de ejemplo es importante la caracterización de determinados compuestos como indicadores de adulteraciones peligrosas en algunas drogas tales son:

**Anthecotulido**, lactona sesquiterpénica con propiedades sensibilizantes y que puede producir reacciones cruzadas con otras lactonas sesquiterpénicas alergénicas y que se encuentra en concentraciones elevadas en *Anthemis cotula* que sustituye a veces a la genuina manzanilla (*Chamomilla recutita*) que también tiene trazas de este compuesto.

**$\beta$ -asarona**, se le ha detectado efecto nocivo sobre linfocitos humanos, propiedades mutagénicas en bacterias y carcinogénicas en ratas ello hace que se considere peligrosa su ingestión; por otra parte se puede encontrar en el rizoma del Acoro verdadero (*Acorus calamus*), en la especie diploide solo como trazas, siendo mucho más abundante en la triploide y sobre todo en determinadas variedades de la tetraploide.

**Estragol**, existen quimiotipos de Hinojo (*Foeniculum vulgare*) ricos en este compuesto, debe ser detectado por el riesgo que entraña su ingestión por niños pequeños.

**Alcaloides pirrolicidínicos**, estos compuestos tienen bien establecida su potencial hepatotóxico y hepatocarcinogénico, por lo que ciertas plantas medicinales entrañan un serio riesgo no justificable en relación a los inciertos posibles beneficios.

### Autocolección (Almacenamiento casero) de plantas medicinales

El riesgo de que se produzcan intoxicaciones puede ser particularmente alto cuando la gente sin experiencia botánica empieza a

coleccionar su propio material (a manera de botiquín), ello puede conducir a identificaciones erróneas dando lugar a intoxicaciones, a veces letales, así recientemente se describe una intoxicación familiar letal por haber hecho una infusión de Te con hojas de Digital.

### *Microorganismos y toxinas microbianas*

Al igual que sucede en la industria alimentaria, también se establecen estos criterios de control en los fitofármacos, primero porque pueden ser portadores de gérmenes patógenos, segundo porque pueden provocar transformaciones en los constituyentes vegetales y por último por que pueden dar lugar al desarrollo de toxinas microbianas.

En cuanto a la contaminación microbiana se tiende a establecer unos niveles máximos, siempre teniendo en cuenta que los vegetales, como seres vivos que son, tienen su propia flora bacteriana, por ello no son aplicables los criterios generales para medicamentos y lo son mas propios los de alimentos de origen vegetal, pero en este caso, teniendo en cuenta la cantidad de planta medicinal a ingerir. Esta situación, obviamente se puede mejorar con productos extraídos del vegetal. Otro caso distinto es el contenido en patógenos, como son *Salmonellas* y *Shigellas* cuya presencia no está permitida. Los distintos Formularios y Farmacopeas suelen indicar el grado de contaminación admitido. Igualmente se establecen los niveles de endotoxinas bacterianas y micotoxinas, como de los *Aspergillus* productores de Anflotoxinas sobre todo en especies vegetales provenientes de áreas tropicales y subtropicales.

### *Residuos*

#### Pesticidas y agentes de fumigación

Constituyen ensayos importantes por las consecuencias para la salud que puede conllevar. Son también validos los criterios establecidos para productos vegetales alimentarios, pero siempre teniendo en cuenta que la peligrosidad viene dada por la concentración del contaminante en planta y por la cantidad de planta ingerida. Se determinaran como insecticidas derivados clorados como el DDT, inhibidores de las colinesterasas, fungicidas como el ditiocarbamato, etc.

## Radioactividad

Su determinación ha adquirido gran importancia sobre todo tras el desastre de Chernobyl donde aumentaron de forma dramática los niveles de contaminación en zonas bastante alejadas del accidente. Ello ha llevado a plantear estos ensayos, sobre todo en productos procedentes del Este Europeo, pero dados los diversos circuitos comerciales que siguen las plantas medicinales, no es siempre seguro su origen por lo que esto no constituye ninguna garantía y obliga a realizar los correspondientes ensayos.

## Metales tóxicos

Constituye también una necesidad esta determinación, sobre todo el establecer los niveles de Plomo, Cadmio, Mercurio, Arsénico y Talio, lógicamente en este como en los anteriores casos es razonable orientarse por los niveles de contaminación de vegetales comestibles y en los cálculos hacerlo teniendo en cuenta la posible ingestión diaria, como base del establecimiento de su hipotética toxicidad.

## Fármacos sintéticos y de origen animal

Se han encontrado fármacos en preparados casi siempre procedentes de países exóticos conteniendo corticoides, fenilbutazona y aminofenazona con el desarrollo de agranulocitosis fatal. Incluso se han encontrado incorporados fármacos tan potentes como clordiazepoxido y diazepam. También han sido muy frecuentes las adulteraciones con hormonas tiroideas.

## *COMERCIALIZACIÓN, DESARROLLO Y LEGISLACIÓN*

El desarrollo actual Terapéutico se basa en los principios de la objetividad y conocimiento científico y su aplicación a los organismos enfermos, tras un acertado diagnóstico y marca por lo tanto una clara diferenciación entre dos tipos de remedios que en ocasiones tenemos tendencia a olvidar, tanto los que nos dedicamos a la docencia e investigación como los fabricantes y comercializadores. Por una parte, están los verdaderos fitofármacos que son los que pueden demostrar su eficacia mediante ensayos controlados en el tratamiento de enfermedades en el hombre o en los animales y por otro, un conjunto de especies vegetales, algunas de ellas muy utilizadas, que

no habrá más remedio que clasificar en otras categorías (suplementos dietéticos, integradores alimentarios, aromatizantes, reguladores, especies vegetales de interés industrial, alimentos...).

De la seriedad y firmeza con la que se aborden estas cuestiones va a depender una verdadera revalorización de los fitofármacos y también una normalización del uso de otras plantas tradicionalmente usadas, sin caer en engaños, soluciones milagrosas o excesos publicitarios que perjudican a todos.

En los países miembros de la Unión Europea desde 1987 (D.O. A2-90/87) se reconoce la validez terapéutica de las plantas medicinales, así como de sus preparados y la Fitoterapia es considerada como parte integrante de la medicina oficial.

En España, la Ley del Medicamento en su artículo 42 se refiere a los medicamentos de plantas medicinales y especifica claramente el régimen que habrán de seguir en su autorización. La interpretación que puede hacerse de este artículo, que todavía no ha tenido desarrollo reglamentario, es que la atribución de propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas es lo que va a condicionar su consideración de fórmulas magistrales, preparados oficinales o especialidades farmacéuticas, mientras que las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales podrán venderse libremente sin referencia a propiedades terapéuticas.

El Sector de fabricantes y distribuidores de plantas medicinales ha considerado que esta redacción limita en gran medida sus posibilidades de desarrollo y se ha apresurado a ofrecer proyectos de reglamento que se basan en la consideración de los preparados de planta medicinales como “medicamentos prefabricados”. También ellos insisten, con cierta lógica, en la creación de tres categorías de medicamento para las plantas medicinales con posibilidades de información diferente. La categoría A informaría en sus indicaciones: “este producto clínicamente ha demostrado eficacia para...”. La categoría B consignaría una leyenda que dijera: “este producto experimentalmente ha demostrado efectividad para...”, refiriéndose a los que solo hayan demostrado su efectividad “in vitro”. Y por último la categoría C expresaría: “este producto tradicionalmente se ha utilizado para...”. Son puntos de vista muy interesantes, que unidos al correcto estudio del Derecho comparado de nuestro entorno, puede proporcionarnos una legislación respetuosa y progresista.

## FORMACIÓN

Es lógico que el desarrollo de estos fármacos en cualquier País dependa directamente del grado de cultura científica específica del tema a nivel general y sobre todo de la formación e información que posean los protagonistas de la **prescripción y dispensación**, el Médico y Farmacéutico respectivamente.

En las Facultades de Medicina hace tiempo que han dejado de recibir formación e información sobre estos aspectos, por lo que convendría una sensibilización y promoción de una formación de Postgrado.

En las Facultades de Farmacia se sigue manteniendo una formación sobre Farmacología y Terapéutica de productos naturales dentro de los cursos de Farmacognosia. En los nuevos planes de estudio, en la mayoría de las Facultades, se imparten enseñanzas de Fitoterapia, no obstante sería conveniente contemplar la posibilidad de una formación Postgrado que específicamente desarrollase este tema que es en la actualidad de alto interés.

### *e.2. Validación.*

Entendemos por “validación”, referida a especies vegetales, a la serie de conocimientos y pruebas experimentales que puedan permitir tener la razonable garantía sobre la seguridad y eficacia en su proyección terapéutica al ser humano. Podría parecer un hecho nimio, y dado que existe en los distintos países legislación sobre ensayos farmacológicos (experimentales y clínicos) que se realizan como hecho imprescindible antes de la comercialización. Pero estos protocolos encarecen enormemente los gastos de comercialización de tal forma que un fármaco antiguo podría llegar a costar de 50 a 100 millones de dólares<sup>168</sup>, lo que dificulta la patente por la práctica imposibilidad de recuperación de la inversión.

Esto es un problema básico que ha surgido en los diversos países; así en Alemania donde ya se admite el pluralismo de la Ciencia Médica desde 1976, y consideran que la Fitoterapia es un componente integral de la medicina científica moderna, Fintelmann, señala como problema que los preparados fitofarmacéuticos sean, por lo general, mezclas complejas y que por otra parte no es aún satisfactoria la experimentación desarrollada para validar fehacientemente la mayoría de las especies.

En este mismo sentido y referido a la situación en Inglaterra, Shellard<sup>152</sup> indica que al Comité para la Revisión de los Medicamentos no le gusta aceptar evidencias anecdóticas como prueba de **eficacia y seguridad** de plantas que han sido utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de síntomas patológicos, acompañados de publicaciones que establezcan con evidencia la mencionada eficacia. En cuanto a la seguridad (toxicidad) no les obliga a desarrollar la experimentación, pero si a indicar la necesidad de que se afirme que no existen referencias en la literatura en relación a toxicidad de la planta o de alguno de sus constituyentes, como es lógico ello entraña una gran dificultad y la imposibilidad práctica de una revisión total. Otro problema lo constituye lo referente a la dosificación, que a su vez está relacionado con la calidad y esta con la capacidad de establecer patrones analíticos fiables, ya que un material aunque esté claramente establecida la identidad de la especie puede variar en su composición por diversos factores tales como son las razas químicas, variaciones edáficas, climáticas, etc.; por lo tanto sin dichos patrones analíticos no se puede desarrollar un control estricto.

En América, señala V.E.Tyler<sup>168</sup>, las dificultades y decadencia de la fitoterapia. Indica, en lo referente a validación, que podría ser interesante “la vía canadiense” que propone el establecimiento de una nueva clase de medicamentos, **los medicamentos tradicionales** (Folklore Medicines) que podrían incluir remedios vegetales que han demostrado con el uso su seguridad, no considerando necesario el establecimiento de la eficacia con los métodos establecidos en los protocolos farmacológicos clínicos.

Por todo ello, en el momento actual considero que los responsables de la Sanidad Pública de los distintos países tienen el deber de salvaguardar la salud y poner los medios para ello, pero deben de flexibilizar las experiencias sobre este tipo de medicamentos que han de basarse en su uso tradicional y en la analítica fitoquímica moderna, pero nunca intentar aplicar la regulación existente en los protocolos farmacológicos clínicos exigidos a los fármacos de nueva comercialización o registro.

Se debe plantear la validación de aquellas especies que aún no están aprobadas sobre la base de su uso y aplicaciones tradicionales, la experimentación farmacológica y toxicológica animal (con tendencia a utilizar cada vez más pruebas sobre cultivos de tejidos y ensayos *in vitro*) y el establecimiento fitoquímico de sus principios



activos que justifiquen su actividad, o en su defecto el establecimiento de sustancias **marcadoras de calidad**.

Considero así mismo que se debería establecer para estos medicamentos los parámetros de los denominados Ensayos Farmacológicos Clínicos en Fase IV como garantía de una Farmacovigilancia efectiva. Estoy en este caso totalmente de acuerdo con las palabras del profesor **Fucella**<sup>51</sup> que textualmente dice *“personalmente soy partidario de desdramatizar un tanto la ceremonia de la primera o primeras administraciones del nuevo fármaco al hombre, pues estoy convencido de que un sujeto sano y con ánimo de colaborar que se substraiga voluntariamente a la administración de una nueva sustancia a pequeñas dosis crecientes, bajo atento control médico y de laboratorio, corre un peligro mucho menor del que corren millones de personas que engullen a diario los más diversos fármacos sin control alguno, muchas veces porque se lo sugieren los amigos, parientes o simplemente la propaganda”*.

## EL FUTURO DE LA FARMACOGNOSIA.

En los últimos años han aparecido nuevas consideraciones acerca de la utilidad de las plantas. No siempre se va buscando el principio activo causante de la acción, sino sustancias más o menos inertes capaces de proporcionar moléculas farmacológicamente activas al introducir leves cambios en su estructura. Generalmente estos cambios explican un aumento de la actividad, ejemplo de esto es la utilización de los heterósidos saponínicos o de los gluco-alcaloides para la transformación en vitamina D, hormonas sexuales y corticoesteroides. Muchas veces los principios activos son sometidos a ligeras transformaciones en su molécula para así obtener compuestos más estables, menos tóxicos, más o menos solubles. Estos procesos de hemisíntesis amplían su campo con la actuación de algunos microorganismos capaces de introducir determinados grupos funcionales en las moléculas, simplificando considerablemente las rutas de síntesis. Estas transformaciones han sido hechas con esteroides, saponinas, cardenólidos, bufadienólidos, gluco-alcaloides, alcaloides indólicos, alcaloides morfínicos, antibióticos,... La triamcinolona, por ejemplo, se obtiene mediante hidroxilaciones microbianas en las posiciones 11 y 16 y dehidrogenación entre las posiciones 1,2. Es dudoso que este glucocorticoide fuera un producto comercial sin este proceso microbiano.

Los avances de la Química en los procesos de síntesis o hemisíntesis de compuestos activos de las plantas, han permitido al hombre disponer de sustancias en cantidades prácticamente ilimitadas con una actividad farmacológica semejante, aunque en la mayoría de los casos, con efectos secundarios no siempre bien conocidos y evaluados.

Muchos principios activos, pese al desarrollo de la Química Farmacéutica, se siguen obteniendo de las plantas, ya sea porque no son fáciles de sintetizar o bien porque el precio de la síntesis es tal

que se recurre a su obtención a partir del vegetal, cuando éste es de calidad conveniente y se dispone de un buen método de extracción. Así ocurre con la **morfina** y **codeína** extraídos del opio, **quinina** y **quinidina** de las quinas,... ; entre los heterósidos: **digitoxina**, **lanatósidos** y **digoxina**, **rutósido**, etc; en estas sustancias podríamos incluir la **l-dopa** obtenida de la *Vicia faba* en un proceso más económico que si se realiza por síntesis. También se obtienen así complejos enzimáticos proteolíticos con amplio uso en medicina: **bromelina**, **ficina**, **papaina**... Otro tipo de principios activos que se obtienen de seres vivos, sería el grupo de las hormonas y de los antibióticos, sustancias de origen animal y/o producidas por microorganismos que aportarían un sinnúmero de ejemplos.

Asimismo hoy día las plantas medicinales se utilizan, a pesar del aislamiento de las sustancias puras, para la preparación de formas galénicas (tinturas, extractos, etc.) que permiten una administración cómoda y poco costosa de los productos concentrados y que representan la actividad total de la droga.

Los vegetales constituyen un amplio campo en la investigación farmacológica con grandes posibilidades para llegar al conocimiento de nuevos e interesantes fármacos. Prueba de ello es la resolución de la XXXI Asamblea Mundial de la Salud que, en marzo de 1978 solicitó del Director General de la OMS., que iniciara Programas destinados a valorar la medicina tradicional.

Sólo un número limitado de estas sustancias naturales han encontrado aplicación en terapéutica, pero esto ocurre también con los productos de síntesis, aunque muchos de ellos muestren inicialmente prometedoras acciones farmacológicas.

Decía el profesor R. Evans Schultes<sup>149</sup>, en una disertación sobre el futuro de las plantas como fuentes de nuevos compuestos bioactivos, que “apenas es conocido el 10% de los constituyentes de las Angiospermas, quedando el 90% presto al descubrimiento y a la investigación”. Cabe citar asimismo la opinión del Prof. Antonio González (premio Príncipe de Asturias a la Investigación en 1986) del Instituto de Química de Productos Naturales de La Laguna (Tenerife), que entre otras cosas destaca el descenso de sustancias bioactivas aisladas de plantas y animales terrestres en los últimos años, por lo que los científicos se dirigen cada día con más intensidad a la investigación de los productos naturales de origen marino.

En el reciente pasado ha existido un esfuerzo considerable en la búsqueda de compuestos activos, es de destacar el ambicioso programa realizado en 1975 por el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, donde se estudiaron mas de 40.000 extractos de plantas tras la búsqueda de moléculas anticancerosas. El programa se consideró un verdadero fracaso por los resultados obtenidos, ello fue debido en gran medida a fallos de coordinación y de interacción efectiva entre los distintos equipos de químicos, biólogos y médicos que intervinieron en el programa. Sin embargo, y con muchos menos medios, pero con gran sentido de la observación, se descubrió posteriormente el **taxol**, un fármaco efectivo en el tratamiento de determinados carcinomas. Este hecho ha motivado un nuevo programa, desarrollado por la misma institución americana, para la búsqueda de compuestos con actividad antiviral en infecciones causadas por VIH, con resultados, según parece, bastante prometedores como el aislamiento de naftilisoquinoleinas, dímeros de catecoles prenilados, etc., que han mostrado perfiles farmacológicos experimentales interesantes.

Pensamos que al éxito necesariamente puede contribuir la presencia en los programas de investigación de especialistas, como el farmacognosta, que tenga la difícil formación e información del mundo químico y biológico, es decir que esté profundamente preparado en los conceptos básicos y especializados de dos mundos alejados y que necesariamente se tienen que acercar, como son el farmacológico y el fitoquímico, siendo esa integración donde yo sitúo al farmacognosta actual con vocación de futuro como clave del descubrimiento de nuevos compuestos activos.

Otro de los motivos de esperanza y profundidad en el estudio de este mundo de las plantas lo constituye el denominado “**ejemplo chino**”<sup>141</sup>, país que dio un giro total a la precaria situación sanitaria en que se encontraba al final de la 2ª guerra mundial; aplicó íntegramente el conocimiento de la medicina tradicional autóctona (basada prácticamente en el uso integral de plantas medicinales) y aplicó y desarrolló simultáneamente la medicina occidental. De hecho, han empleado las plantas medicinales en un proceso industrial, partiendo de un concepto inverso al de Occidente, donde es tradicional que el protocolo que se sigue en el desarrollo de un nuevo fármaco sea por este orden: identificación de la molécula, farmacología experimental, farmacología clínica, mientras que en la experiencia china se hizo al revés, es decir comenzando por los ensayos clínicos contrastados de especies botánicas y preparados tradicionales.

La Farmacognosia del futuro va a tener que entender de biotecnología (celular y génica) por que en gran parte constituirán materia prima de medicamentos de origen biológico, por otra parte los farmacognostas deberán estar actualizados en las clásicas y modernas técnicas analíticas que les permitan proporcionar con seguridad los datos de *identidad, pureza, y riqueza* imprescindibles para garantizar la ausencia de fraudes o falsificaciones.

La Fitoterapia del mañana debe desarrollar una aproximación a la modernidad basada sobre métodos científicos que tomen en consideración las experiencias válidas acumuladas en el pasado y que en la actualidad requieren un estudio y entendimiento racional. Tendrá necesariamente que desarrollar sus propias ideas y protocolos para la comprobación de la **eficacia y seguridad**, que no tienen que ser exactamente las mismas que para los compuestos de síntesis, pero que se tendrán que atener a las directrices terapéuticas del médico. En los resultados lógicamente se tendrá que considerar, tanto la percepción subjetiva del paciente, como la mas objetiva del médico. Si se cumplen estas condiciones, la fitoterapia puede ser un estímulo continuo para la Ciencia farmacológica ocupando un eslabón en la cadena del desarrollo terapéutico. Por el contrario si permanece únicamente como un arte, basado solo en la experiencia heredada, perderá su lógico desarrollo y con ello la Farmacología unos fármacos que bien utilizados y conocidos pueden contribuir de forma significativa al desarrollo y bienestar sanitario de la población. Es por lo tanto una meta esencial de la Farmacognosia en la actualidad contribuir al establecimiento de las causas de la acción de las plantas medicinales y de aquí el establecer la relación entre los constituyentes químicos y sus efectos biológicos y terapéuticos <sup>85</sup>.

Pienso que en el futuro convivirán en la terapéutica los fármacos sintéticos y los de origen natural, ya que resulta incomprensible, terapéuticamente hablando, que se tenga en cuenta el origen y no la eficacia para la entidad patológica de que se trate.

Por lo dicho anteriormente y a manera de resumen, creo que la Farmacognosia del **próximo milenio** evolucionará de la siguiente manera 1º: Desarrollando las bases **analíticas** de las materias primas vegetales (drogas) aplicando los conocimientos clásicos y actuales, estableciendo con garantía los parámetros de **identidad, pureza y riqueza**. 2º: Seguirá proporcionando compuestos que constituyan nuevas **cabezas de serie**, como hizo clásicamente con la mayoría de los grupos terapéuticos conocidos, compuestos que son verdaderas herramientas para el estudio de los diferentes funcionalismos bioló-

gicos y en definitiva de los mecanismos de acción de los fármacos. 3º: Se desarrollará de forma integral la **validación farmacológico-terapéutica**, teniendo como base el conocimiento fitoquímico-farmacológico de especies vegetales procedentes de la etnofarmacología, que dará lugar a fármacos que tendrán su propia identidad terapéutica y que compartirán con los de síntesis las necesidades terapéuticas de la población.

Para que esto tenga lugar las legislaciones de cada país tendrán que proporcionar las bases legales que permitan el uso de las especies medicinales con garantía de eficacia y seguridad, dando por entendido, que el capítulo tan actual de la **eficiencia** (relación entre beneficio / coste), puede ser un valor añadido importante. Habrá que proporcionar la necesaria **formación fitofarmacológica y fitoterapéutica** en los Currícula **Farmacéuticos y Médicos**, ya que no es imaginable el desarrollo de una terapéutica sin el conocimiento y aceptación de ambas profesiones sanitarias.

He dicho.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abad, M.J., Bermejo, P., Carretero, E., Martinez, A.C., Noguera, B. & Villar, A. *J.Ethnopharmacol.* **55**, 63-68 (1996).
2. Alcaraz, M.J., Esplugues, J. & Villar, A. *Pl.Mèd.Phytother* **16**, 147-156 (1982).
3. Alcaraz, M.J., García-Ochoa, M., Jiménez, M.J., Valverde, S., Sanz, J. & Villar, A. *Phychemistry* **28**, 1267-1268 (1989).
4. Alcaraz, M.J., Jiménez, M.J., Valverde, S., Sanz, J., Rabanal, R.M. & Villar, A. *J.Nat.Prod.* **52**, 1088-1091 (1989).
5. Anderson, J.E., Goetz, C.M. & McLaughlin, J.L. *Phytochem. Analysis* **2**, 107-111 (1991).
6. Anton, A., Beretz, A. & Haag-Berrurier, M. in *Biologically Active Natural Products* (eds Hostettmann, K. & Lea P.J.) 117 Clarendon Press, Oxford, 1987).
7. Anton, R., Jiang, Y., Weniger, B., Beck, J.P. & Rivier, L. *J.Ethnopharmacol.* **38**, 153-157 (1993).
8. Arteché García, A. Vanaclocha Vanaclocha, B. *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción* (Masson S.A., Barcelona, 1999).
9. Bai, R., Cichacz, Z.A., Herald, C.L., Pettit, G.R. & Hamel, E. *Mol.Pharmacol.* **44**, 757-766 (1993).
10. Balzarini, J., Neyts, J., Schols, D., et al. *Antiviral Res.* **18**, 191-207 (1992).

11. Barberan, F.A., Manez, S. & Villar, A. *J.Nat.Prod.* **50**, 313-314 (1987).
12. Bentsath, A., Rusznyak, St. & Szent-Gyorgy, A. *Nature* **38**, 798 (1936).
13. Bentsath, A., Rusznyak, St. & Szent-Gyorgy, A. *Nature* **39**, 326-327 (1937).
14. Beretz, A. & Cazenave, J.-P. in *Progress in Clinical and Biological Research* (ed Alan R.Liss) 187-200 ( New York, 1988).
15. Beretz, A. & Cazenave, J.P. *Planta Med.* **57**, S68-S72(1991).
16. Borris, R.P. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 29-38 (1996).
17. Boyd, M.R. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 17-25 (1996).
18. Boyd, M.R., Hallock, Y.F., Cardellina, J.H., et al. *J.Med.Chem.* **37**, 1740-1745 (1994).
19. Breddin, H.K. *Semin.Thromb.Hemost.* **15**, 237-239 (1989).
20. Bruneton, J. *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia* ( Editorial Acribia, S.A., Zaragoza, 1991).
21. Bruneton, J. *Pharmacognosie: Phytochimie. Plantes médicinales* (Éditions Tec & Doc; Éditions médicales internationales), 208-209 (Paris, 1999).
22. Bruneton, J. *Pharmacognosie: Phytochimie. Plantes médicinales* (Éditions Tec & Doc; Éditions médicales internationales), 625 (París, 1999).
23. Cabo Torres J. *Medicamenta* 3-10 (1958).
24. Calle, R. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 127-142 (1996).
25. Cazenave, J.-P., Beretz, A. & Anton, R. in *Studies in Organic Chemistry* (eds Farkas, L., Gabor, M. & Kallay, F.) 373-380 (Akademiai Kiado & Elsevier, Budapest & Amsterdam, 1986).



26. Chang, R.S., He, Y.S., Tabbal, H.D. & Smith, K.M. *Chin.Med.J.* **101**, 861-865 (1988).
27. Cheng, K.T., Tsay, H.S., Chen, C.F. & Chou, T.W. *Planta Med.* **64**, 563-565 (1998).
28. Constabel, F. *Planta Med.* **56**, 421-425 (1990).
29. De Clercq, E. *Clin.Microbiol.Rev.* **8**, 200-239 (1995).
30. De Groot, H., Dehmlow, C. & Raven, U. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.* **18 Suppl B**, 23-25 (1996).
31. De Jongste, A.B., Jonker, J.J., Huisman, M.V., ten-Cate, J.W. & Azar, A.J. *Thromb.Haemost.* **62**, 826-829 (1989).
32. De las Heras, B., Slowing, K., Benedi, J., et al. *J.Ethnopharmacol.* **61**, 161-166 (1998).
33. De las Heras, B., Villar, A., Vivas, J.M. & Hoult, J.R. *Agents Actions* **41**, 114-117 (1994).
34. De las Heras, B., Vivas, J.M. & Villar, A. *J.Ethnopharmacol.* **41**, 15-17 (1994).
35. De Pasquale, A. *J.Ethnopharmacol.* **11**, 1-16 (1984).
36. Dehmlow, C., Erhard, J. & de-Groot, H. *Hepatology* **23**, 749-754 (1996).
37. Dehmlow, C., Murawski, N. & de-Groot, H. *Life Sci.* **58**, 1591-1600 (1996).
38. Djerassi, C. *The Politics of Contraception* ( W.W. Norton & Company, New York, 1979).
39. Drews, J. *Nat.Biotechnol.* **16 Suppl**, 22-24 (1998).
40. Drews, J. & Ryser, S. *Nat.Biotechnol.* **15**, 1318-1319 (1997).
41. Ekong, R., Partridge, S.J., Anderson, M.M., et al. *Ann.Trop.Med.Parasitol.* **85**, 205-213 (1991).

42. Elisabetsky, E. & Costa-Campos, L. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 111-119 (1996).
43. Esplugues, J., Villar, A. & Alcaraz, M.J. *Pl.Med.Phytother* **16**, 137-146 (1982).
44. Esteva de Sagrera, J. & Figuerola Pujol, I. in *Historia General de la Farmacia. El Medicamento a través del tiempo* (ed Folch Jou G) Vol.1, Ediciones Sol S.A., Madrid, 1986).
45. Etkin, N.L. & Ross, P.J. *J.Ethnopharmacol.* **32**, 25-36 (1991).
46. Farnsworth, N.R. *J.Ethnopharmacol.* **2**, 173-181 (1980).
47. Farnsworth, N.R. *Ciba.Found.Symp.* **154**, 2-11 (1990).
48. Fintelmann, V. *Planta Med.* **57**, S48-S52(1991).
49. Frankel, E.N., Kanner, J., German, J.B., Parks, E. & Kinsella, J.E. *Lancet* **341**, 454-457 (1993).
50. Franz, G. *Planta Med.* **55**, 493-497 (1989).
51. Fucella, LM. *Farmacología Clínica: ética y progreso* (Fundación Carlo Erba, Milán, 1971).
52. Fujioka, T., Kashiwada, Y., Kilkuskie, R.E., et al. *J.Nat.Prod.* **57**, 243-247 (1994).
53. Fuller, R.W., Bokesh, H.M., Gustafson, H.R., et al. *Biorg.Med.Chem.Lett.* **4**, 1961-1964 (1994).
54. Gabrielsen, B., Monath, T.P., Huggins, J.W., et al. *J.Nat.Prod.* **55**, 1569-1581 (1992).
55. Gabrielsen, B. Monath, T.P. Huggins, J.W. et al. *Natural Products as Antiviral Agents* ( Plenum Press, New York, 1992).
56. Galeffi, C., Ciasca-Rendina, M.A., Miranda, E., Villar, A. & Marini-Bettolo, G.B. *J.Chromatogr.* **45**, 407-414 (1969).

57. Galiana, J. & Gil, M. in *Farmacología humana* (eds Florez, J., Armijo, J.A. & Mediavilla A.) Vol.3, 680 Masson, S.A., Barcelona, 1997).
58. García G., A. *Noticias médicas* **3518**, 14 (1993).
59. García G., A. *Noticias médicas* **3554**, 10-12 (1994).
60. Gomez-Serranillos P., Palomino, O.M., Villarrubia, M., Cases, M.A., Carretero, E. & Villar A.M. *J.Chromatogr.A.* 421-425 (1997).
61. Gómez-Serranillos, M. *Consideraciones sobre la evolución farmacognóstica* (Real Academia de Farmacia, Madrid, 1983).
62. Gown, T.H. & Jentoft, R.E. *Guide to Modern Methods of Instrumental Analysis* (Wiley & Sons, Inc., New York, 1972).
63. Gryglewski, R.J., Korbut, R., Robak, J. & Swies, J. *Biochem.Pharmacol.* **36**, 317-322 (1987).
64. Gustafson, H.R., Cardellina, J.H., McMahon, J.B., Pannell, L., Cragg, G.M. & Boyd, M.R. *J.Org.Chem.* **57**, 2809-2811 (1992).
65. Gyllenhaal, C. & McChesney, J.D. *J.Nat.Prod.* **59**, 334-337 (1996).
66. Halliwell, B. *Biochem.Pharmacol.* **49**, 1341-1348 (1995).
67. Harvey, A.L. *Trends.Pharmacol.Sci.* **20**, 196-198 (1999).
68. Harvey, A.L., Bradley, K.N., Cochran, S.A., et al. *Toxicon* **36/11**, 1635-1640 (1998).
69. Haslam, E. *J.Nat.Prod.* **59**, 205-215 (1996).
70. Holmstedt, B. *J.Ethnopharmacol.* **32**, 7-24 (1991).
71. Hostettmann, K. Hostettmann, M. & Marston, A. *Preparative Chromatography Techniques* (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1986).

72. Hudson, J.B. & Towers, G.H. *Pharmacol.Ther.* **49**, 181-222 (1991).
73. Ito, M., Nakashima, H., Baba, M., et al. *Antiviral Res.* **7**, 127-137 (1987).
74. Ito, M., Sato, A., Hirabayashi, K., et al. *Antiviral Res.* **10**, 289-298 (1988).
75. Ivorra, M.D., Paya, M. & Villar, A. *Planta Med.* **54**, 282-285 (1988).
76. Jiménez Martín, J. *Productos naturales en la Farmacología* (Academia Iberoamericana de Farmacia, 1999).
77. Kakiuchi, N., Hattori, M., Namba, T., Nishizawa, M., Yamagishi, T. & Okuda, T. *J.Nat.Prod.* **48**, 614-621 (1985).
78. Kashman, Y., Gustafson, K.R., Fuller, R.W., et al. *J.Med.Chem.* **35**, 2735-2743 (1992).
79. King, S.R., Carlson, T.J. & Moran, K. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 45-57 (1996).
80. Klages, F. *Tratado de Química Orgánica* (Editorial Reverté, S.A.), 5 (Barcelona-Buenos Aires-Mexico, 1968).
81. Kondo, K., Matsumoto, A., Kurata, H., et al. *Lancet* **344**, 1152 (1994).
82. Konig, G.M. & Wright, A.D. *Planta Med.* **62**, 193-211 (1996).
83. Konoshima, T., Yasuda, I., Kashiwada, Y., Cosentino, L.M. & Lee, K.H. *J.Nat.Prod.* **58**, 1372-1377 (1995).
84. Korbut, R., Dembinska, K.A., Swies, J., Zmuda, A. & Gryglewski, R.J. *Thromb.Haemost.* **58**, 827-830 (1987).
85. Labadie R.P., van der Nat J.M., Simons, J.M., et al. *Planta Med.* **55**, 339-348 (1989).
86. Laín Entralgo, P. *Historia de la Medicina. Medicina Moderna y Contemporánea* (Editorial Científico Médica), 99 (Barcelona, 1954).

87. Laín Entralgo, P. *Historia de la Medicina. Medicina Moderna y Contemporánea* (Editorial Científico Médica), 323 (Barcelona, 1954).
88. Laín Entralgo, P. *Historia de la Medicina* (Salvat Editores, S.A.), 29 (Barcelona, 1982).
89. Laín Entralgo, P. *Historia de la Medicina* (Salvat Editores, S.A.), 37 (Barcelona, 1982).
90. Lau, B.H.S. in *New Protective Roles for Selected Nutrients* (ed Liss, A.R.) 295-325 ( Spiller, G.A., Scala, J., eds., New York, 1989).
91. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W. & Feeney, P.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 25 (1993).
92. Litter, M. *Farmacología: Experimental y Clínica* («El Ateneo», 7.<sup>a</sup> Ed.), 5 (Buenos Aires, 1986).
93. Llamas García, F. *Etnobotánica y sus aplicaciones* ( Sociedad Asturiana de Fitoterapia, Oviedo, 1999).
94. Macilwain, C. *Nature* **392**, 535-540 (1998).
95. Mahmood, N., Pizza, C., Aquino, R., et al. *Antiviral Res.* **22**, 189-199 (1993).
96. Maki, A., Mohammad, R., Raza, S., et al. *Anticancer Drugs* **7**, 344-350 (1996).
97. Malone, M.H. in *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity* (eds H.Wagner & P.Wolff) 23-50 (Springel-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1977).
98. Malone, M.H. *J.Ethnopharmacol.* **8**, 127-147 (1983).
99. Malone, M.H. & Robichaud, R.C. *Lloydia* **25**, 320-332 (1962).
100. Martinez, J., Silvan, A.M., Abad, M.J., Bermejo, P., Villar, A. & Sollhuber, M. *J.Nat.Prod.* **60**, 142-144 (1997).

101. Maxwell, S., Cruickshank, A. & Thorpe, G. *Lancet* **344**, 193-194 (1994).
102. Mays, T.D. & Mazan, K.D. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 93-102 (1996).
103. McMahon, J.B., Currens, M.J., Gulakowski, R.J., et al. *Antimicrob.Agents Chemother.* **39**, 484-488 (1995).
104. Meruelo, D., Lavie, G. & Lavie, D. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* **85**, 5230-5234 (1988).
105. Meyer, B.N., Ferrigni, N.R., Putnam, J.E., Jacobsen, L.B., Nichols, D.E. & McLaughlin, J.L. *Planta Med.* **45**, 31-34 (1982).
106. Michael, A., Thompson, C.G. & Abramovitz, M. *Science* **123**, 464 (1956).
107. Mohammad, R.M., Diwakaran, H., Maki, A., et al. *Leuk.Res.* **19**, 667-673 (1995).
108. Monge, A. *Las Plantas Medicinales. Ejemplo de nuevo escenario en una clásica aproximación para el descubrimiento del Medicamento* (Real Academia de Farmacia, 1996).
109. Moser, K.M. *Am.Rev.Respir.Dis.* **141**, 235-249 (1990).
110. Muller, C.J. & Fugelsang, K.C. *Lancet* **343**, 1428-1429 (1994).
111. Müller, J.M., Schlittler, E. & Bein, H.J. *Experientia* **8**, 338(1952).
112. Nakashima, H., Ohubo, K., Honda, Y., Tamura, T. & Yamamoto, N. *AIDS* **3**, 655-658 (1989).
113. Nakashima, H., Yoshida, O., Baba, M., De-Clercq, E. & Yamamoto, N. *Antiviral Res.* **11**, 233-246 (1989).
114. Navarro, A., de-las-Heras, B. & Villar, A.M. *Z.Naturforsch.C.* **52**, 844-849 (1997).
115. Nencini, P. *Subst.Use.Misuse.* **32**, 89-96 (1997).

116. Nencini, P. *Subst.Use.Misuse*. **32**, 1581-1586 (1997).
117. Ngan, F., Chang, R.S., Tabbá, H.D. & Smith, K.M. *Antiviral Res.* **10**, 107-116 (1988).
118. North, J., Neyndorff, H. & Levy, J.G. *J. Photochem. Photobiol. B.* **17**, 99-108 (1993).
119. Okuda, T., Yoshida, T. & Hatano, T. *Planta Med.* **55**, 117-122 (1989).
120. Palomino, O.M., Gomez, S.P., Carretero, E. & Villar A.M. *J.Chromatogr.A* 103-108 (1996).
121. Paris R.R.et Moyse H. *Précis de Matière Médicale* ( Paris, 1965).
122. Pettit, G.R. *J.Nat.Prod.* **59**, 812-821 (1996).
123. Pettit, G.R., Cichacz, Z., Barkoczy, J., et al. *J.Nat.Prod.* **56**, 260-267 (1993).
124. Pettit, G.R., Freeman, S., Simpson, M.J., et al. *Anticancer Drug Des.* **10**, 243-250 (1995).
125. Pettit, G.R., Herald, C.L., Doubek, D.L., Herald, D.L., Arnold, E. & Clardy, J.J. *J.Am.Chem.Soc.* (1982).
126. Pettit, G.R., Kamano, Y., Herald, C.L., et al. *J.Am.Chem.Soc.* **109**, 6883-6885 (1987).
127. Pezzuto, J.M. *Biochem.Pharmacol.* **53**, 121-133 (1997).
128. Philip, P.A., Rea, D., Thavasú, P., et al. *J.Natl.Cancer Inst.* **85**, 1812-1818 (1993).
129. Phillipson, J.D. & Wright, C.W. *Planta Med.* **57**, S53-S59(1991).
130. Phillipson, J.D. & Wright, C.W. *J.Ethnopharmacol.* **32**, 155-165 (1991).
131. Phillipson, J.D. & Wright, C.W. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* **85**, 18-21 (1991).

132. Pisha, E., Chai, H., Lee, I.S., et al. *Nat.Med.* **1**, 1046-1051 (1995).
133. Puerto Sarmiento F.J. *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia* (Doce Calles), 86 (Aranjuez, 1997).
134. Puerto Sarmiento F.J. *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia* (Doce Calles), 128 (Aranjuez, 1997).
135. Puerto Sarmiento F.J. *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia* (Doce Calles), 133 (Aranjuez, 1997).
136. Puerto Sarmiento F.J. *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia* (Doce Calles), 162 (Aranjuez, 1997).
137. Puerto Sarmiento F.J. *El Mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia* (Doce Calles), 167 (Aranjuez, 1997).
138. Quetin, L.J., Dupont, L., Wright, C.W., Phillipson, J.D., Warhurst, D.C. & Angenot, L. *J.Pharm.Belg.* **46**, 85-92 (1991).
139. Rang, H.P. & Dale, M.M. *Farmacología* (Alhambra Longman), 154 (Madrid, 1992).
140. Rang, H.P. & Dale, M.M. *Farmacología* (Alhambra Longman), 921 (Madrid, 1992).
141. Renart, M. *Farmacéuticos* (3) 23-26 (1998).
142. Robak, J., Korbut, R., Shridi, F., Swies, J. & Rzadkowska, B.H. *Pol.J.Pharmacol.Pharm.* **40**, 337-340 (1988).
143. Ronwinsky, E.K.H., Cazenave, L.A., et al. *J.Nat.Cancer Inst.* **82**, 1247-1259 (1990).
144. Rusznyak, St. & Szent-Gyorgy, A. *Nature* **38**, 27(1936).



145. Sanchez de Rojas, V., Somoza, B., Ortega, T. & Villar, A.M. *Planta Med.* **62**, 272-274 (1996).
146. Sanchez de Rojas, V., Somoza, B., Ortega, T., Villar, A.M. & Tejerina, T. *Planta Med.* **65**, 234-238 (1999).
147. Saso, L. *Clin.Chem.Lab.Med.* **3**, 62 (1998).
148. Scheid, C., Prendiville, J., Jayson, G., et al. *Cancer Immunol.Immunother.* **39**, 223-230 (1994).
149. Schultes, R.E. *Ciba.Found.Symp.* **185**, 106-112 (1994).
150. Serafini, M., Ghiselli, A. & Ferro, L.A. *Lancet* **344**, 626(1994).
151. Shan, S., Tanaka, H. & Shoyama, Y. *Biol.Pharm.Bull.* **22**, 221-223 (1999).
152. Shellard, E.J. *Planta Med.* **53**, 121-123 (1987).
153. Shimada, H., Tyler, V.E. & McLaughlin, J.L. *J.Nat.Prod.* **60**, 417-418 (1997).
154. Shu, Y.Z. *J.Nat.Prod.* **61**, 1053-1071 (1998).
155. Siddiqui, R.A. & Siddiqui, R.H. *J.Indian Chem.Soc.* **8**, 667 (1931).
156. Silvan, A.M., Abad, M.J., Bermejo, P. & Villar, A. *Inflamm.Res.* **45**, 289-292 (1996).
157. Silvan, A.M., Abad, M.J., Bermejo, P. & Villar, A. *Planta Med.* **64**, 200-203 (1998).
158. Soejarto, D.D. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 1-15 (1996).
159. Soejarto, D.D. & Farnsworth, N.R. *Perspect.Biol.Med.* **32**, 244-256 (1989).
160. Sticher, O. *Planta Med.* **59**, 2-11 (1993).
161. Sturm, S. & Stuppner, H. *Electrophoresis* **19**, 3026-3032 (1998).

162. Tabba, H.D., Chang, R.S. & Smith, K.M. *Antiviral Res.* **11**, 263-273 (1989).
163. Tamargo, J. *Reflexiones sobre la digoxina: del nacimiento gloria y agonía de un viejo Fármaco* ( Real Academia de Farmacia, 1997).
164. Tomoda, M., Shimizu, N., Oshima, Y., Takahashi, M., Murakami, M. & Hikino, H. *Planta Med.* **53**, 8-12 (1987).
165. Trigg, P.I. in *Economic and Medicinal Plant Research* (eds Wagner, H., Hikino, H. & Farnsworth, N.R.) 19-55 ( Academic Press, London, 1999).
166. Turner, D.M. *J.Ethnopharmacol.* **51**, 39-43 (1996).
167. Tyler, V.E. *Econ.Bot.* **40**, 279-288 (1986).
168. Tyler, V.E. *Planta Med.* **53**, 1-4 (1987).
169. Tyler, V.E. *Planta Med.* **54**, 99(1988).
170. Tyler, V.E. Brady, L.R. & Robbers, J.E. *Pharmacognosy* (Lea & Febiger), 520 (Philadelphia, 1981).
171. Valverde Lopez J.L. in *Historia General de la Farmacia. El medicamento a través del tiempo* (ed Folch Jou G), 15 (Ediciones Sol, S. A., Madrid, 1986).
172. Valverde Lopez J.L. in *Historia General de la Farmacia. El medicamento a través del tiempo* (ed Folch Jou G), 30 (Ediciones Sol, S. A., Madrid, 1986).
173. Van Agtmael, M.A., Eggelte, T.A. & van Boxtel, C.J. *TiPS* **20**, 199-201 (1999).
174. Villar A.M., Bermejo, P. & Carretero, E. in *Farmacognosia General* (ed Villar del Fresno, Á.M.), 20 (Editorial Síntesis, Madrid, 1999).
175. Villar A.M. & Ortega Hernandez-Agedo, T. in *Farmacognosia General* (ed Villar del Fresno, Á.M.) 33 (Editorial Síntesis, Madrid, 1999).

176. Villar, A., Esplugues, J. & Alcaraz, M.J. *Pl.Med.Phytother* **16**, 157-162 (1982).
177. Villar, A., Esplugues, J. & Alcaraz, M.J. *Arch. Farmacol. Toxicol.* **8**, 99-106 (1982).
178. Villar, A., Gasco, M.A. & Alcaraz, M.J. *Planta Med.* 455-456 (1985).
179. Villar, A., Gasco, M.A., Alcaraz, M.J., Manez, S. & Cortes, D. *Planta Med.* 70 (1985).
180. Villar, A., Jimenez, M.J. & Alcaraz, M.J. *Pl.Med.Phytother* 31-36 (1986).
181. Villar, A. & Paya, M. *Arch.Farmacol.Toxicol.* **5**, 301-302 (1979).
182. Villar, A., Paya, M., Hortiguuela, M.D. & Cortes, D. *Planta Med.* 43-45 (1986).
183. Villar, A., Salom, R. & Alcaraz, M.J. *Pharmazie.* **38**, 566 (1983).
184. Villar, A., Salom, R. & Alcaraz, M.J. *Planta Med.* 90-92 (1984).
185. Villar, A.M. *Fármacos, Farmacología y Farmacia* (Publicaciones Universidad de Valencia, 1979).
186. Vlietinck & A.J. in *Biologically Active Natural Products* 33-48 (1987).
187. Vlietinck, A.J., De-Bruyne, T. & Vanden Berghe, D.A. in *Current Organic Chemistry, Natural Products Chemistry Issue* (ed Atta-ur-Rahman) Bentham Science Publishers, The Netherlands, 1997).
188. Vlietinck, A.J., De-Bruyne, T., Apers, S. & Pieters, L.A. *Planta Med.* **64**, 97-109 (1998).
189. Wagner, H. *Natural Products as Medicinal Agents* (Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1981).

190. Wani, M.C., Taylor, H.L., Coggon, P. & McPhail, A.T. *J.Am. Chem. Soc.* **93**, 2325 (1971).
191. Warfield, C.A. *Cancer* **82**, 2299-2306 (1998).
192. Wasson, R.G. in *Ethnobotany. Evolution of a Discipline* (ed Schultes, R.E.) 385-390 (Chapman & Hall, London, 1995).
193. Weaver, J.L., Pine, P.S., Dutschman, G., Cheng, Y.C., Lee, K.H. & Aszalos, A. *Biochem.Pharmacol.* **43**, 2479-2480 (1992).
194. Welsh, J. & McClelland, M. *Nucleic.Acids.Res.* **18**, 7213-7218 (1990).
195. Weniger, B. *J.Ethnopharmacol.* **32**, 37-41 (1991).
196. Whistler, R.L., Bushway, A.A. & Singh, P.P. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (32) 517 (1976).
197. Wijesekera, R.O.B. *The Medicinal Plant Industry* (CRS Press, Boca Raton, Florida, 1991).
198. Williams, C.L. & Stancel, G.S. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica: Goodman & Gilman* (McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.), 1514 (Mexico, 1996).
199. Williams, J.G., Kubelik, A.R., Livak, K.J., Rafalski, J.A. & Tingey, S.V. *Nucleic.Acids.Res.* **18**, 6531-6535 (1990).
200. Wright, A.D., Konig, G.M., Angerhofer, C.K., Greenidge, P., Linden, A. & Desqueyroux, F.R. *J.Nat.Prod.* **59**, 710-716 (1996).
201. Wright, A.D., Konig, G.M., Angerhofer, C.K., Greenidge, P., Linden, A. & Desqueyroux, F.R. *J.Nat.Prod.* **59**, 710-716 (1996).
202. Wright, C.W., Bray, D.H., O'Neill, M.J., et al. *Planta Med.* **57**, 337-340 (1991).
203. Xu, H.X., Zeng, F.Q., Wan, M. & Sim, K.Y. *J.Nat.Prod.* **59**, 643-645 (1996).

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excelentísimo Señor Presidente

Excelencias

Señoras y Señores

La Real Academia de Farmacia ha tenido a bien encomendarme la honrosa misión de ser su portavoz en el solemne acto que hoy celebramos para dar posesión de su cargo al nuevo Académico D. Ángel Villar del Fresno. Debo expresar mi agradecimiento por esta delegación que me proporciona la satisfacción de acoger y dar la bienvenida a un viejo amigo, compañero y sucesor en la cátedra que hoy se incorpora a esta casa, donde dada su excelente preparación realizará una labor destacada, y proporcionará ayuda y tranquilidad a este farmacognosta, viejo y cansado, que tiene el honor de dirigiros la palabra. En esta mi intervención, debo, es lo tradicional, trazar el perfil biográfico del beneficiario y comentar el contenido de su interesante discurso.

Para ambas cosas hay mucha materia, encontraré la dificultad en ajustarla al tiempo que la prudencia aconseja en estos casos.

EL NUEVO ACADÉMICO es hombre menudo, minucioso, maduro y equilibrado, de poco ruido y abundantes frutos.

Nace en San Vicente de la Barquera donde pasa su infancia y parte de la juventud, cursa el bachillerato en el Instituto de Llanes y cuando le llega el momento de ir a la Universidad, sin antecedente alguno que pueda justificarlo, se decide por hacer la Licenciatura de Farmacia en la Facultad de Granada que era, creo yo, la mas lejana de su punto de origen de las entonces existentes.

Es evidente que el joven estudiante Villar, que acaba de llegar a la ciudad del Darro para una estancia de seis años que duraba entonces la carrera de Farmacia, no se podía figurar que se iban a convertir en mas de veinticinco. Seguramente los años mas importantes, intensos y decisivos de su vida, porque en ellos realiza su formación científica, constituye una familia, y entra como miembro del Claustro de Profesores de la Universidad donde se formó.

Todo comienza cuando ingresa en el Departamento de Farmacognosia y Farmacodinamia donde dirigido por el profesor Cabo Torres, prepara la Tesis Doctoral.

Una vez Doctorado se le presenta la importante decisión de planear su porvenir. Él en este momento lo tiene bien claro, seguir en el camino de la docencia e investigación; encuentra para ello el apoyo decidido de su maestro y emprende esta ruta ocupando sucesivamente los puestos de ayudante, adjunto, y profesor agregado por oposición de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Otra de las cosas que hace el Profesor Villar en Granada, como ya dejé dicho, es formar una familia. Entre los compañeros de trabajo del Departamento figura Margarita Martín Mesonero que se afana por terminar su Tesis Doctoral. Sus relaciones de trabajo van siendo cada vez mas intimas, acabando en un matrimonio feliz que tendrá dos estupendos hijos que han seguido en la vida el ejemplo laborioso de sus progenitores.

Doña Margarita que ejerce la especialidad de Farmacia Hospitalaria, ha vivido pendiente del Profesor Villar, no ha reparado en sacrificios con tal de allanarle el camino, ayudarle, atenderle, acompañarle, vivir con alegría sus éxitos y consolarle en los momentos adversos, que de todo hay en la vida. Por este amoroso y constante apoyo, tiene en este acto, tanto protagonismo como el interesado, por lo que a los dos quiero hacerles llegar mi mas cariñosa felicitación, que amplió a sus hijos que hoy le acompañan.

Nos quedamos en Granada en el año mil novecientos setenta y seis, año en el que por concurso de acceso consigue la plaza de Catedrático de Farmacognosia y Farmacodinamia de la recién inaugurada Facultad de Farmacia de Valencia, desde donde pasa, por análogo procedimiento a la misma Cátedra de la Universidad Complutense de Madrid en mil novecientos ochenta y seis.

Como ya he dejado dicho, el Profesor Villar es hombre de abundantes frutos, que fácilmente se puede deducir a la vista de los siguientes datos:

Toda su labor investigadora está recogida en 184 publicaciones que figuran en destacadas revistas Nacionales y Extranjeras. Ha dirigido 42 Tesis Doctorales. Ha disfrutado becas en España y en el Extranjero. Ha dirigido varios proyectos de investigación financiados. Ha asistido a numerosos congresos internacionales en muchos de los cuales ha desempeñado cargos relevantes y ha completado su formación fitoquímica con prolongadas estancias en el Centro de Investigaciones Químicas de Tenerife bajo la dirección del Prof. A. González y en Roma en el Istituto Superiore de Sanità bajo la dirección del Prof. G.B. Marini-Bettolo.

A pesar de esta abrumadora labor, todavía sacó tiempo para ocuparse de las tareas de Gobierno Universitario ejerciendo como Vicedecano en la Facultad de Valencia y más tarde Vicerrector de Investigación en la misma Universidad.

**EL TEMA** que en su discurso desarrolla el Profesor Villar trata de conocer a través de su proceso evolutivo, como será la Farmacognosia del siglo XXI y como serán los métodos a seguir en su docencia e investigación.

No es cosa nueva, desde que yo me inicié en su estudio, he podido observar que el futuro ha sido siempre preocupación de cuantos se han dedicado a ella.

Ciertamente como hemos escuchado en el discurso, su contenido corresponde a la ciencia mas antigua que se conoce, pero ha sido también a través de los tiempos la mas controvertida y polémica.

Su origen coincide con la aparición de la humanidad, pues hemos de admitir que nuestros ancestros no aceptaron con más facilidad que nosotros el dolor y la muerte, y es natural que buscaran con el mayor interés el antídoto que permitiera resistir la enfermedad, reducir el sufrimiento, recobrar la salud y prolongar lo mas posible su existencia.

Programa que coincide con el pensamiento actual, pero en condiciones completamente diferentes. Entonces la humanidad es ignorante, tiene, en efecto, conciencia de la enfermedad porque la padece, pero desconoce todo sobre la razón de su existencia. La atribuyen

unos a la presencia de espíritus malignos, otros a plagas que envían las divinidades como castigo a su mal comportamiento. Para ahuyentarlos en el primer caso o implorar el perdón en el segundo, existen personas que por medio de exorcismos, brujerías y practicas sacerdotales, apelan a los mas extraños ritos acompañados de la administración de remedios que ellos mismos preparan con los materiales que la naturaleza les proporciona y que pertenecen a tres grupos: Sustancias minerales, órganos de animales, y vegetales, bien sea la planta entera, sus partes o productos que de ellos extraen.

Los documentos que nos legaron las distintas civilizaciones nos dicen que los dos primeros tuvieron un uso muy limitado y por el contrario muy abundante el tercero.

Documento tan importante como el Papiro de Ebers, descubierto por este egiptólogo en el año 1873, pero recopilado se piensa en el año 1550 antes de nuestra era, muestra un conjunto de textos médicos que sin duda se remontan a épocas mucho mas atrasadas y por el que podemos constatar que son muchas las plantas de las que se describen sus propiedades medicinales.

Pasa el tiempo, la Fitoterapia sigue siendo el arma terapéutica primordial de la Medicina.

En la edad de oro de la civilización griega la medicina pierde su carácter religioso, entra en el dominio de los filósofos que tratan de explicar los factores causantes de las enfermedades y las causas por las que actúan los medicamentos, para algunos, los balbuceos de la moderna medicina.

Aunque son muchos los personajes distinguidos en la materia que tratamos, solo, por la importancia que tiene para el desarrollo de la Farmacognosia vamos a destacar a Dioscorides, medico griego nacido en Anarzabeo en el siglo I de nuestra era.

Atraído por el prestigio del Imperio Romano y la influencia de sus victorias militares, se traslada a Roma, se alista en el ejército, primero como combatiente y después como médico, recorre de esta forma la mayor parte de los países mediterráneos, se adentra en el corazón de Europa. En todos los lugares por donde pasa recoge información de como se practica la medicina, recoge las plantas de uso medicinal que describe con la minuciosidad que sus conocimientos le permiten y con todos estos datos, publica su gran obra MATERIA MEDICA que es un tratado genuinamente farmacéutico



de extraordinario valor, que ha estado vigente durante más de quince siglos porque se pensó que con esta obra Dioscorides había llegado al límite del saber en esta materia.

Es posible que esta manera de ver las cosas produzca una parálisis en la evolución y desarrollo de la Farmacognosia. En esta época se da a conocer la absurda teoría de las semejanzas mediante la cual se trata de explicar las propiedades de las plantas en función de la forma exterior que sus órganos presentan; algunos ejemplos son las Cápsulas de adormidera empleadas para las cefaleas por su forma de cabeza, el Chelidonio para la ictericia por el color amarillo de sus jugos, o las Hojas de Pulmonaria que por las pintas blanquecinas que muestran las encuentran parecido con el tejido pulmonar y las administran en las enfermedades respiratorias.

Esta teoría proporcionó razones más que sobradas para todos los detractores de la curación por las plantas. Creo que entre todos los que fueron hay que considerar como más importante a Paracelso (1493- 1541) que fue el introductor de la Iatroquímica y el primero que piensa que las enfermedades se producen por alteraciones químicas del organismo, y propone el empleo de sustancias químicas para su tratamiento, arremete contra la Fítoterapia de una manera ruda y grosera, y lo mismo manda quemar la obra de Dioscórides que llama médicos de madera a los que siguen empleando las plantas en sus tratamientos.

Lanza una idea que con el tiempo será una reivindicación del uso de las plantas medicinales. En ellas, dice Paracelso, existen varios elementos entre los que hay uno que domina, que es al que la planta debe su acción. Genial idea con la que define el concepto actual de principio activo. Lo denomina “Ens” y trata de aislarlo creando para ello una técnica que denomina Arte Espagírico.

Ni él, ni sus seguidores consiguieron encontrarlo en un espacio grande de tiempo, cuatro siglos tendrían que pasar, para que la idea se haga realidad.

A principios del siglo XIX, los conocimientos químicos han prosperado considerablemente; se dispone de disolventes y técnicas que permiten acometer la separación fraccionada de los distintos productos existentes en las drogas frecuentemente usadas en terapéutica. Una de ellas, el Opio, es objetivo de la atención de Derosne, Seguir y Sertürner. Es éste último quién publica en 1806 el descu-

brimiento de una sustancia blanca y cristalina, que por sus propiedades dedica al dios del sueño y le da el nombre de MORFINA.

Conocida la técnica para su aislamiento, nuevas sustancias de este tipo denominadas alcaloides por Meisner, son extraídas. En 1817 Robiquet la Narcotina y Pelletier la Emetina. En 1818 Pelletier y Caventou la Estrícina. En 1831 Geiger y Hesse la Atropina y otras muchas mas, pues al final del siglo XIX se habían aislado y caracterizado mas de un centenar que fueron empleadas con fines terapéuticos .

También en este momento se descubre otro tipo de sustancias, los HETEROSIDOS, el primero será la SALICINA aislada por Leroux en 1830 del *Salix alba* L., en él se puede encontrar el antecedente de un medicamento tan generalmente usado hoy, como es la aspirina.

Otros principios de este grupo son los Digitálicos que comienza su aislamiento por Quevenne de un compuesto amorfo que llamó Digitalina y culmina con los trabajos de Stoll que da a conocer la complicada estructura de los purpura glucosidos.

En 1828 se va a producir un hecho de capital importancia para la terapéutica y para la industria farmacéutica. Wöhler, al calentar el cianato amónico, obtiene unos cristales blancos y sedosos que son identificados como urea, importante descubrimiento que echa por tierra el concepto de energía vital y abre el camino a Berthelot para la creación racional de la síntesis química, la cual, unas veces imitando a los productos naturales y otras de propio diseño, originan un nuevo tipo de medicamentos, los sintéticos.

Antipiréticos (Antipirina y Piramidón); Anestésicos locales (Eucarina, Estovaina, Novocaina); Hipnóticos (Veronal, Luminal ); Antiluéticos (Salvarsán), y muchísimos mas.

En 1935, Domagk obtiene las Sulfamidas, y con ello los sintéticos abren la brecha en la lucha contra las enfermedades bacterianas, con lo cual en poco de mas de cien años, la síntesis ha llegado al máximo de sus aspiraciones y la Fitoterapia pasa por el momento de su mayor decadencia.

No obstante, las plantas medicinales siguen siendo objeto de un intenso comercio en el que se mueven importantes cantidades de dinero en la industria farmacéutica que las sigue usando para la obtención de sus principios activos a cuya estructura es difícil llegar

por medio de la síntesis o para proporcionarse otros que por razones económicas es más conveniente extraer de las plantas. Por consiguiente las TÉCNICAS FARMACOGNÓSTICAS empleadas para la obtención, cultivo, identificación y valoración siguen siendo necesarias.

Se tiende a volver la vista a plantas que en medicina popular han sido frecuentemente empleadas. Un ejemplo lo tenemos en las raíces de *Rauwolfia* que fueron insistentemente empleadas para el tratamiento de la demencia en la India. Se hizo en 1953 una larga revisión farmacológica y química de la *R. serpentina* en el que se llegó al aislamiento de varios alcaloides, la Reserpina el mas importante, dotada de una acción sedante e hipotensora importante.

Los alcaloides de las Vincas (1963) y el Taxol (1971) son, como ha dicho el Profesor Villar, nuevas adquisiciones que llevan a la O.M.S. a recomendar que se insista en el estudio químico farmacológico de las plantas que han sido y son actualmente, en los países en estado de desarrollo, remedios curativos, y hace que sea una línea de investigación en boga, como señaló el Dr. Monge Vega al considerar las plantas medicinales como un nuevo escenario para el descubrimiento de medicamentos.

En cuanto al futuro de la Farmacognosia supongo que será brillante.

Habrá que incorporar a las técnicas clásicas, las mas sofisticadas y modernas que en la actualidad se disponen, y formar equipos de especialistas que pueden abordar todas las cuestiones que una droga pueda presentar en su estudio, los cuales tendrán mucha labor por hacer si pensamos que de las aproximadamente doscientas cincuenta mil fanerógamas existentes en la corteza terrestre, solo unas veinte mil han sido objeto de estudio

**FINALMENTE** sólo me falta querido Ángel expresarte en nombre de esta Real Academia la más cariñosa bienvenida a esta casa donde encontrarás la satisfacción de realizar una labor intelectual y gozar de la cordial amistad de todos sus miembros.