

Excmo. Sr. Director,
Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores:

El 9 de diciembre de 1978 el profesor Farnsworth, del Departamento de Farmacognosia y Farmacología de la Universidad de Illinois, tomaba en un acto solemne posesión del título de Doctor Honoris Causa por la Universidad René Descartes de París. Con tal motivo elaboró un discurso (American Journal of Pharmaceutical Education, Vol. 43, August 1979), en el que entre otras cosas decía: «*No todo es bueno respecto a la Farmacognosia en Estados Unidos*». Trata de justificar esta afirmación, por la disminución experimentada en el Curriculum de los Colegios Farmacéuticos de esta asignatura, en estos últimos años.

Esta frase y el posterior razonamiento, aislado del contexto general del discurso, ha sido empleada en algunos círculos para acrecentar las críticas negativas que se vienen haciendo de la Farmacognosia. Los que han empleado esto como argumento, han tenido buen cuidado en no decir que también en ese discurso se augura la misma suerte a otras disciplinas tales como la Física, Físico-Química, Botánica, Zoología, Química Inorgánica y Analítica entre otras. Tampoco éstos han señalado que en otra parte de su discurso diga textualmente: «*El futuro de la Farmacognosia nunca ha sido tan claro como ahora, casi excitante*».

Estas dos posiciones contradictorias respecto al estado de la Farmacognosia no son, ni mucho menos, nuevas. En algunos sectores se ha hecho una severa crítica de ella y no ha faltado quien ha dicho que era una *ciencia en regresión*. Otros mantienen su importancia y la auguran un brillante futuro por las interesantes adquisiciones que a través de ella pueden conseguirse. Lo que sí podemos considerar como nuevo es que ambas fueron tomadas en cuenta y mantenidas por una misma persona.

En una primera lectura, se piensa que el principal objeto de este discurso no es otra cosa que el de una defensa a ultranza de la asignatura que él representa. Dedicada en él, su primera parte, que califica de «malas noticias», como preludeo para poder recalcar con mayor

fuerza en la segunda su defensa, pero en una atenta segunda lectura se llega a la conclusión de que tanto en una como en otra parte puede observarse una auténtica sinceridad en la exposición.

Como farmacognosta he meditado mucho sobre esta cuestión y he tratado de ver qué hay de cierto en esta vieja polémica; el resultado de esta meditación es lo que modestamente vengo a exponer ante ustedes.

ANTECEDENTES

Es preciso remontarse a los orígenes para fácilmente comprender que lo que representa la Farmacognosia es tan antiguo como el hombre mismo. Con el hombre hacen su aparición las enfermedades, el dolor y la muerte; surge así la necesidad de buscar un antidoto con el que combatir esta calamidad y poder prolongar la existencia.

Los pueblos primitivos creían, como consecuencia de su ignorancia y el temor a lo desconocido que estos estados calamitosos eran debidos a poderes misteriosos o divinos y como tal a ellos acudían a implorar piedad para sus males, haciéndolo por intermedio de sacerdotes, magos, adivinos, etc., a los que creían dotados con poderes sobre humanos para que con su autoridad alejaran de ellos tal maléficio.

Estos intermediarios unieron a sus oraciones, conjuros y exorcismos, una serie de remedios que ellos confeccionaban con aquello que tenían a su alcance, que no era otra cosa que sustancias que, de sus tres reinos, la naturaleza generosamente les proporcionaba. De la observación del comportamiento de estos materiales, apreciado por su fino espíritu de observación y facultad de razonamiento, van consiguiendo apreciar y conocer las virtudes de algunos de estos productos empleados, logran agruparlos de acuerdo con sus propiedades y llegar al convencimiento absoluto que ciertos minerales, animales y fundamentalmente vegetales, son susceptibles de poner en peligro o por el contrario mejorar su estado de salud.

De esta manera, por un sistema que pertenece al más absoluto de los empirismos, comienza el arte de curar. Se emplean en esta operación una serie de sustancias que misteriosamente hacen desaparecer estos estados maléficos, por otra parte también misteriosamente producidos, aunque con el tiempo se comprobaba que venían dados por un estado patológico.

El conocimiento y las virtudes de estas sustancias se va transmitiendo de unos a otros, de familia en familia, de generación en generación. El número de materias seleccionadas con fines curativos va, con el tiempo, aumentando considerablemente y se van recogiendo las descripciones de los mismos en numerosas obras de los autores indios, griegos, romanos, árabes, etc., donde se ordenan y clasifican.

Se consiguen así los primeros documentos de que se dispone para extender el conocimiento de estas sustancias.

Numerosas son las publicaciones a que nos referimos, y que están en la mente de todos pero, como esto es accidental a nuestro tema, vamos a tomar como ejemplo la obra de Dioscórides, que vivió en el primer siglo de nuestra era. La denomina *Materia Médica*, de la cual puede decirse que durante mil quinientos años tuvo plena vigencia, considerándola como infalible. Fue la fuente más abundante, más conocida y más frecuentemente utilizada para el conocimiento de las sustancias naturales con virtudes medicinales, pues en ella se encuentran descritas todas las que en su época tenían aplicación. En la *Materia Médica* de Dioscórides figuran descritas alrededor de seiscientas plantas medicinales pertenecientes a la flora de Asia Menor, Grecia, Egipto e Italia; sus descripciones oscuras e incompletas hace que haya sido difícil y en muchos casos imposible su identidad.

Llegar de manera indudable a la identidad de estas materias ha sido constante preocupación que ha primado sobre otras cuestiones, influyendo, de manera fundamental, en el desarrollo de esta ciencia. En el año 1815 Seydler crea el nombre de *Farmacognosia*, para denominar la ciencia de los productos medicinales de origen natural; será análoga a la *Materia Médica* de Dioscórides, pero mucho más asequible y efectiva por contar para su descripción y ordenación con los medios introducidos por Linneo para el estudio de la Botánica.

Por su etimología *Farmacognosia* será la ciencia que se ocupe del estudio de los medicamentos. Como en esta época sólo existen medicamentos naturales y su identificación es la preocupación más importante, Seydler se marca como meta, llegar al conocimiento de los materiales naturales, con virtudes medicinales, de tal manera que permita con seguridad poder distinguir los que poseen auténticas virtudes medicinales de aquellos otros que aún pareciéndose son completamente inactivos o por el contrario peligrosos; además establece las normas para su manejo. En una palabra la *Farmacognosia* será la ciencia que permita una correcta identificación del material, fijación del habitat para poder realizar su recolección, y encontrar los medios apropiados para conservarlos sin que pierdan sus virtudes medicinales.

La denominación de *Farmacognosia* tarda en ser aceptada de forma general; digamos que otras diferentes son propuestas, que coincidiendo en lo fundamental cambian algunos matices que conducen a determinadas confusiones. Más aún, ni siquiera en lo que va a ser objeto de estudio va a haber coincidencia en su nombre; todo ello ha creado una pequeña anarquía que ha dificultado durante bastante tiempo un entendimiento común.

Vamos a considerar en primer lugar los nombres. Entre nosotros fue durante mucho tiempo empleado el de *Materia Farmacéutica* y

con él figuró en los planes de estudio de las Facultades de Farmacia hasta el curso 1943-44. Este nombre fue defendido a ultranza por el Dr. Gómez Pamo, uno de los más caracterizados cultivadores de esta ciencia por el año 1900. Define la Materia Farmacéutica como la parte de la Farmacia que se ocupa de los caracteres que las especies naturales, sus partes y sus productos de aplicación presentan en la naturaleza, en el comercio, así como también su recolección, conservación y usos y la divide en tres partes: Materia Farmacéutica Mineral, Animal y Vegetal, división que ya en esta época en que Gómez Pamo publica la segunda edición de su obra, 1906, tiene poca vigencia, pues las sustancias minerales, su estudio ha sido asumido por la química, y en cuanto a los animales y sus diferentes órganos se van limitando cada vez más su uso, concretándose a aquellos que presentan una acción acusada y bien definida, como ocurre con la vesicante de las cantáridas, hoy en desuso, o la colorante de la cochinilla. Es cierto que hay órganos de animales que se emplean para la obtención de sustancias activas, como el páncreas para la obtención de la insulina, el hígado para la obtención de extractos hepáticos, la hipófisis para la obtención de la hormona hipofisaria, etc., pero es bien sabido que el hombre emplea para estos fines los animales que le sirven para su alimentación y son por tanto los mataderos industriales los lugares de suministro, por lo que estos órganos no van a presentar ninguno de los problemas que competen a la Materia Farmacéutica o Farmacognosia, tal y como en aquellos tiempos estaba concebida.

Se propusieron también las denominaciones de Farmacografía, por Flukiger y Hambury, que rehabilitó en el 1932 D. Joaquín Mas Guindal publicando con este nombre unas claves para la identificación de las materias vegetales empleadas con fines farmacéuticos; Plans y Pujol propone el de Farmacología Natural, Historia Natural de las drogas simples es empleado por Guibour y Materia Médica por Louis. Planchon, que sigue con la misma que propusiera Dioscórides.

Gómez Pamo no acepta ninguno de ellos, criticándolos con argumentos poco sólidos en el caso de los tres primeros. En cuanto al de Materia Médica lo hace con razones, que si bien eran generalmente mantenidas por todos en su época, son sin ninguna duda la causa de este ocaso que se denuncia ahora en la Farmacognosia.

Gómez Pamo establece dos cuestiones: que la Materia Farmacéutica sólo se ocupa del estudio de las materias naturales que se emplean en la preparación de medicamentos, mientras que la Materia Médica estudia las naturales y las artificiales. La segunda que su contenido es bien diferente y textualmente dice: *«La Materia Farmacéutica presenta ciertas relaciones con la materia médica pero es preciso no confundir una con otra, pues si bien ambas estudian sustancias medicinales, lo hace cada una bajo un aspecto diferente, la*

primera se ocupa de los caracteres que sirven para el conocimiento de las sustancias y de las reglas para la recolección y conservación mientras que la segunda considera los caracteres como una cosa secundaria fijándose más en la acción que estas sustancias ofrecen a la economía animal y añade la materia médica estudia las propiedades medicinales de las sustancias que para el farmacéutico son una parte accesoria de su estudio».

Tengo la impresión de que Gómez Pamo confunde la Materia Médica con la Farmacología que nace a principios del siglo XIX. Son muchas, como hemos visto, las sustancias que hasta ahora se emplean en el arte de curar, pero todas ellas se han introducido en terapéutica sin ninguna base científica, sino por medios casuales y absolutamente empíricos. Un fisiólogo francés, Magendie, se va a interesar por las causas de la acción, experimentando sobre animales el comportamiento de estas sustancias; a estos estudios se incorporan Claude Bernard, Rudolf Buchheim, Oswal Schemiedeber y posteriormente muchos más. Son muy interesantes y aleccionadores los estudios realizados con el curare, estrocnina, nicotina, opio y sus alcaloides, hidrato de cloral, anestésicos generales, etc., mediante ellos se conoce la acción y se intenta establecer su mecanismo, lográndose en tiempos de Schemiedeber la introducción, como nueva asignatura, de la farmacología separándose de la Materia Médica o Materia Farmacéutica. Pues bien, esta parte de la ciencia que estudia las propiedades farmacológicas y sus causas, son en el sentir de Gómez Pamo una cuestión accesoria para el farmacéutico, lo cual, visto desde hoy, es evidentemente un error, que mantuvo al farmacéutico apartado de una ciencia que le hacía preciosas y precisas aportaciones en el campo de la investigación farmacognóstica y le coloca en difícil situación al considerar como accesorio de su formación aquello que ha de constituir el medio más racional para conseguir nuevos agentes terapéuticos que en realidad constituye, entre otras cosas, una de sus más nobles actividades.

He tomado como ejemplo la postura del doctor Gómez Pamo, figura bien conocida y respetada por todos los farmacognostas españoles, no con el ánimo de responsabilizarle del hecho sino para dar a entender la orientación general de una época, en la cual el problema que estos científicos tienen planteado como necesidad primaria es la de hacer acopio de la mayor cantidad de datos en cuanto a sus características se refiere, para poder llegar a una correcta identificación del material, problema que implicaba en aquellos tiempos bastante dificultades.

En la obra de G. Planchon y E. Collin, «Drogas simples de origen vegetal», editada en 1895, se muestra, incluso, más claramente esta opinión, en ella se dicen: «Estas drogas cualquiera que sea su procedencia pueden ser estudiadas desde puntos de vista diferentes:

el médico preocupado sobre todo por la terapéutica investiga las propiedades, las clasifica según su acción en tónicos, febrifugos, estimulantes, etc., o todavía siguiendo su influencia en tal o cual órgano, tal o cual sistema anatómico. Los químicos se interesan por los principios inmediatos que encuentran. Nosotros no dejaremos pasar en silencio los resultados obtenidos por estos científicos, a propósito de cada droga indicaremos sus propiedades principales, la naturaleza y proporción de sus principios activos que se han encontrado, pero los problemas cuya solución nos interesan son de otro orden. Se trata ante todo de establecer los caracteres de las sustancias, es decir, los signos que permitan distinguirlos de todas las otras en un momento determinado».

Todos los autores de esta época, en general, dan con ligeras modificaciones la misma idea. Hay uno que merece la pena citar, como es A. Tschirch, que en su «Hambuch der Pharmakognosie», que consta de seis tomos y con 14 años de preparación, el primero se edita en 1909 y el último en 1925. Este autor escribe una parte general amplia y minuciosa, dividida en 11 ramas que comienzan con la palabra fármaco, entre las cuales hay algunas, todas no las citamos en honor a la brevedad, como la Farmacoenporia y Farmacodiacosmia, la primera que estudia el comercio y la segunda los embalajes que se utilizan en los lugares de origen con el fin de reunir más signos con los que establecer la identidad. En la parte descriptiva da a conocer minuciosamente sus caracteres botánicos, así como los químicos en los que también toma apoyo, pero nada en cuanto a su acción farmacológica, que de forma específica considera fuera de su dominio.

Decíamos antes que tampoco, en lo que en verdad es objeto de estudio, iba a haber acuerdo en su nominación. He usado indistintamente la palabra material farmacéutico y droga para referirme a lo que realmente se estudia en Farmacognosia. Naturalmente los que admiten el nombre de Materia Farmacéutica emplean el de material farmacéutico. No parece ni mucho menos un término muy afortunado, puesto que por material farmacéutico se pueden entender muchas cosas más que las plantas, sus partes o los productos derivados que se emplean para la preparación de medicamentos. La denominación de droga fue universalmente aceptada, su origen está en que al parecer este término procede de la palabra Droog holandesa, que significa seco, sin duda porque el secado es la primera operación a que hay que someter a una planta para poder conseguir su conservación. Esta denominación que fue universalmente aceptada, es rechazada por algunos diciendo de ella que no conveniente, atendiendo al significado que en nuestro idioma tiene; puede que se refieran a un significado popular, pues el diccionario de la Real Academia define la palabra desde siempre como «Nombre genérico de ciertas sustan-

cias vegetales o animales que se emplean en medicina, industria o en las bellas artes». Y en efecto en las obras de Farmacognosia se incluyen algunas, como la goma laca o la colofonia que tiene su principal empleo en la industria y las bellas artes. Por eso de ahora en adelante cuando nos referimos a estas sustancias las llamaremos drogas. Convendrá sin embargo hacer en este sentido alguna puntualización; con frecuencia el término droga es mal empleado, no sólo en la conversación normal o en los medios de información, sino también en mucha literatura científica especializada.

Efectivamente hoy existe cierto confucionismo al cometer el error de traducir como droga la palabra inglesa drug que realmente debe hacerse como medicamento. Con frecuencia se atribuye esta denominación de droga a sustancias de origen sintético, lo cual es un sacrilegio en la mentalidad de un farmacognosta, incluso inglés, pues cuando ellos se refieren a la materia prima natural medicamentosa la denominan Crude Drug (medicamento crudo). Por otra parte, muchas auténticas drogas como puede ser el opio, la hoja de coca, el hachís, han sido empleadas no con fines medicinales, sino aprovechando sus propiedades farmacológicas, para la obtención de determinados estados anímicos, que como es bien sabido, tienen otras sustancias de origen hemisintético o sintético, como la heroína, anfetaminas, la diamida del ácido lisérgico, etc., quedando todos ellos englobados en la denominación de drogas. Por eso, cuando se dice que Farmacognosia es la ciencia que estudia las drogas, no se establece una relación clara con su verdadero contenido.

En suma, una primera conclusión a la que llegamos con todo lo anteriormente señalado, es que este desacuerdo que ha existido realmente en cosas intrascendentes, pues en lo fundamental lo ha habido, hizo posible cierta falta de unidad de criterio que siempre es fundamental para el desarrollo de una ciencia.

DESARROLLO

Decíamos que desde su creación por Seydler su única preocupación, que llega a ser obsesiva, es la de encontrar los medios de identificación de las drogas. En un principio sólo aquellos caracteres que eran apreciados por los sentidos, forma, color, olor, sabor, tacto era de lo que se disponía para su reconocimiento y hay que comprender que eran muy pocos para encontrar diferencias entre unos y otros, por lo que la confusión podía ser siempre muy posible.

Por primera vez en el año 1865 se va aplicar el estudio del microscopio al estudio de las drogas y se van a conseguir resultados verdaderamente sorprendentes. Los farmacognostas han encontrado un medio que les va a permitir llegar de manera segura a resolver el principal

problema que tenían planteado; la identificación. Mediante la observación de la morfología interna a través del microscopio pueden ponerse de manifiesto diferencias muy acusadas en órganos vegetales que presentan un aspecto exterior muy semejante. Schleiden lo demostró en el caso de las zarzaparrillas; el producto comercial estaba constituido por raíces de diferentes especies del género *Smilax*; pero exteriormente eran tan parecidas que se tomaron todas como procedentes de una misma especie, al conocer su histología y ver las distintas formas que presentaban las células que constituyen el endodermo, pudo establecer las diferentes especies que constituían la droga. Es este un descubrimiento que colma las ilusiones del Farmacognosta y emprende como su principal área de la investigación la de establecer la histología de todas las drogas en uso, que les permitirían conocer su identidad y denunciar sus adulteraciones y falsificaciones, estableciendo por primera vez un control de identidad seguro. Como se trata de un campo absolutamente nuevo los descubrimientos se suceden con rapidez y la orientación de la Farmacognosia cambia en poco tiempo de forma radical. Se puede ver este cambio en las publicaciones que tienen lugar en estos tiempos y así mientras en la *Materia Farmacéutica Vegetal* de D. Antonio Mallo Sánchez, publicada en Granada en el año 1887 en las más o menos setecientas drogas estudiadas se hace omisión de las características histológicas y sigue una clasificación botánica, ya que sólo en las características morfológicas se funda su estudio; la *Materia Farmacéutica Vegetal* que catorce años después publica Gómez Pamo, en todas ellas dedica un amplio espacio a su estudio anatómico y toda la obra es abundante en grabados que señalan las peculiaridades estructurales de las drogas. Puede decirse que la actividad investigadora de este ilustre profesor está polarizada en este sentido sin más que observar la magnífica y numerosa colección de láminas, realizada por él, de la mayor parte de las drogas y que eran de uso en su época, que se servía de ellas para la enseñanza de la asignatura y que hoy se encuentra expuesta en los laboratorios de Farmacognosia de nuestra Facultad. El influjo de la importancia que a esta parte la concede el autor es que emplea una clasificación por órganos, que algunos han denominado farmacognóstica, porque dentro de cada órgano, como es sabido, se presenta una misma disposición interna de los distintos elementos que lo constituyen, pero siempre existen en cada uno diferencias apreciables en unos casos, sutiles en otros, pero apreciadas siempre porque en ellas se encuentra la clave para su diferencia.

El interés por el conocimiento de la composición química de los vegetales como responsable de su acción se remonta al siglo *xvi* impulsado por el iconoclasta médico suizo Paracelso, quien fue el introductor de la yatroquímica o fundador de la farmacia química. Con una teoría extraña sobre los tres elementos mercurio, azufre y

sal, basada en que el desequilibrio de estos tres elementos crea un estado patológico y que el retorno a el equilibrio equivale a la salud, afirmando que dicho equilibrio sólo se puede mantener por medios químicos y que el verdadero objeto de la química no es convertir los metales inferiores en oro ni encontrar el elixir de la larga vida que mantuvieran al hombre en eterna juventud, sino que su cometido más importante es acometer la búsqueda de nuevos medicamentos. Para Paracelso las plantas curaban por contener en su interior sustancias químicas que eran las verdaderas responsables de su comportamiento medicinal y alentaba a los químicos de la época que trataran de obtener esas sustancias, que había que separar el «ens del caput mortu» o tierras condenadas» y que por ese camino se llegaría a conocer donde estaba encerrado el misterio de las plantas medicinales.

Muchos siguieron este camino, sin llegar a cosechar más que fracasos hasta que llega el tiempo de Lavoisier. Durante este tiempo, Lavoisier demuestra el error del sistema flojístico de Stahl, introduce en la experiencia una precisión hasta entonces insospechada y surge la química moderna que con la ayuda de Liebig, Dumas, Laurent, Gerhardt, Wurtz, Hoffman, Kekule, Berthelot, etc., van a dar un impulso grande a la Química Orgánica y en consecuencia a la Química Vegetal.

Se suceden con rapidez el aislamiento de numerosos e interesantes principios; la morfina del opio en 1817 por Serturner, la quinina en 1820 por Peletier y Caventou la cocaína por Niemman en 1859 y muchos otros, pilocarpina, eserina, aconitina, atropina, etc., entre los alcaloides. La salicina, digitalina entre los glucósidos, así como otros de muy distinta naturaleza.

Todos estos descubrimientos los emplea el farmacognosta como medios analíticos y une determinadas reacciones químicas a los caracteres morfológicos e histológicos para completar el proceso de identificación de las drogas a veces de manera rápida y sencilla, así puede distinguirse lo que se dio en llamar angostura falsa de la verdadera simplemente porque basta tocar en la parte interna con una gota de ácido nítrico para distinguirles, ya que si se trata de la falsa, por contener brucina, con el ácido nítrico aparecerá una mancha roja, mientras que la reacción será negativa en la verdadera. También los histólogos van a hacer uso de estos conocimientos utilizando las reacciones coloreadas características de ciertas sustancias que se encuentran en el interior de las células para detectar su presencia o ausencia o las de aquellas que modifican las membranas celulares, y tener un mejor conocimiento de la naturaleza de los tejidos que la componen.

La Farmacognosia se limita con todas estas adquisiciones a poder ejercer control de identidad y a lo sumo control de calidad deducido de la proporción de principio activo que la planta contiene.

La determinación de la cantidad de principio activo permitirá de-

tectar con seguridad las confusiones posibles y sobre todo los fraudes, frecuentes e ingeniosos que desde siempre se han podido apreciar en el comercio de drogas. Por este procedimiento podremos comprobar que un polvo de ipecacuana que circula en el comercio y que por sus características morfológicas e histológicas puede ser admitido como tal, no debe de ser empleado porque ha sido privado de sus alcaloides que es realmente a los que debe su acción.

Si vemos la definición que de Farmacognosia hace R. París en su *Matiere Medicale* 1976 «*El objeto de la materia médica es producir a la terapéutica las primeras materias vegetales bien identificadas, de calidad conveniente y en cantidad suficiente*», resulta que con la orientación botánica y química que hemos señalado tiene suficiente para cumplir su objetivo, y en efecto en esta dirección se siguió investigando hasta llegar un momento que viene a coincidir con la década de los cuarenta, en que todas las drogas conocidas habían sido estudiadas botánica, histológica y más o menos químicamente y la ciencia como creadora de nuevos medios curativos se paralizó, pues aunque hay algunas aportaciones de cierta importancia son conseguidas con mucha lentitud que contrasta con la velocidad de aparición de otros tipos de medicamentos.

FÁRMACOS DE SÍNTESIS

En efecto, en la búsqueda del medicamento por medio de la química a que antes aludíamos, se va a producir un hecho decisivo cuando Wohler sintetiza a partir del cianato amónico, la urea con ello se ha perdido el concepto de fuerza vital; el hombre puede obtener por sus propios medios sustancias orgánicas que hasta ahora eran patrimonio de los seres vivos, y uno de los objetivos de esa síntesis es el de llegar a la obtención de sustancias con propiedades medicinales.

Souberan, precursor de la química de los medicamentos, declaraba en el año 1847 que la química orgánica había colaborado en el arte de curar, produciendo nuevos remedios y mejorando los ya conocidos, que ciertamente su desarrollo era en muchas ocasiones incierto todavía, pero así y todo, se preguntaba si sería justo negar el bien que se podría alcanzar y si sería prudente cerrar la puerta a todas las mejoras que podían producirse.

Tenía razón Souberan. En menos de un siglo el medicamento sintético ha ido ganando poco a poco terreno y en los últimos cuarenta años se ha producido una enorme proliferación de moléculas dotadas de actividad farmacológica.

La orientación en este área de la ciencia, por partir de cero fue diferente y buscó el apoyo que como hemos manifestamente señalado

habían descartado los farmacognostas, el de la Farmacología experimental y siguiendo rutas diferentes, como la de imitar a la naturaleza, realizando la síntesis de los principios activos de las plantas. Luego, teniendo en cuenta las relaciones de estructura actividad, obtener sustancias que aún siendo muy diferentes, mantuvieran estas relaciones estructurales, para conseguir moléculas de actividad probada. Bien conocido de todos es el caso de los anestésicos locales. En otras ocasiones sintetiza moléculas al azar o especialmente diseñadas con técnicas hoy conocidas para tales fines, y se consiguen como hemos dicho un buen número de sustancias que evidentemente prestan buenos servicios en terapéutica.

Pero, un poco incomprensiblemente, cuando apareció el medicamento sintético se establecieron dos grandes grupos aparentemente antagónicos, los defensores del medicamento sintético y los defensores del medicamento natural, los primeros consideraban a las drogas como materias antiguas a las que en general negaban importancia, incluso hasta aquéllas que han constituido remedios eficaces e insustituibles.

Los segundos hacían uso de argumentos tan poco convincentes como que una droga era un complejo en el que se encontraban no sólo el principio activo sino otros principios coadyuvantes de la acción. Recuerdo haber oído en una ocasión ya lejana que se obtenían mejores resultados en el tratamiento de helmintos parásitos con un preparado de corteza de granado, que con el alcaloide peleterina aislado; pues debido a la cantidad de taninos que la planta tenía se impedía la absorción por el huésped, con lo que no se manifestaban los efectos tóxicos del alcaloide; ya entonces yo pensaba si no se conseguiría lo mismo administrando en dosis convenientes el tanato de peleterina. Otra razón que todavía se sigue esgrimiendo, que incluso está mantenida en obras actuales, *«el medicamento vegetal originario de la materia viviente es generalmente mejor tolerado por el organismo que las numerosas sustancias de síntesis fisiológicamente más activas pero cuyos efectos secundarios son a veces imprevisibles»*. Sin tener en cuenta que principios activos vegetales cuando son fisiológicamente muy activos deben ser convenientemente controlado su empleo, ya que pueden resultar peligrosos, véase el caso de los digitálicos, que si bien es verdad que pueden mostrar una acción terapéutica de gran utilidad, no es menos cierto que se trata de principios de mucha toxicidad. Razones en ambos casos de poco peso, porque la realidad es que tanto en un caso como en otro existen remedios importantes, aún más, los dos son necesarios y se complementan, ahí tenemos el caso de la penicilina. Se trata de una sustancia de origen natural, que también puede conseguirse por medios sintéticos, aunque industrialmente se obtenga de los cultivos de los hongos del género *Penicillium* por resultar el medio más eco-

nómico. Esta sustancia causa una auténtica revolución en las enfermedades bacterianas, pero a medida que se ha usado, quizás con abuso, ha habido gérmenes que se han hecho resistentes y por consiguiente la sustancia ha perdido actividad. Esto que representaba serio problema se ha resuelto modificando la molécula que se obtiene por procedimiento natural acudiendo a un método de hemisíntesis. Así nace la Ampicilina.

Realmente más que un antagonismo entre ambos tipos de medicamento lo que existe es un desequilibrio cuantitativo que no de calidad, debido a la eclosión habida de medicamentos sintéticos, los cuales se producen a una velocidad de vértigo.

Estas sustancias con efectos terapéuticos pueden ser tóxicas y en ocasiones, al haberlas puesto en circulación sin haber realizado un estudio toxicológico profundo de las mismas, han dado lugar a auténticos desastres, de aquí que cada vez sea más rigurosa la legislación en este aspecto. Recordemos que en Estados Unidos hubo de ser aprobada en 1938 una legislación más estricta como consecuencia de los graves trastornos que se producen con las sulfamidas. Otro accidente bien sonado y que dio lugar a nuevas exigencias en la investigación de fármacos a partir del año 1962 fue el de la talidomida.

En otras ocasiones se han conseguido sustancias que no tienen carácter tóxico y pasan todos los controles, pero en cambio son de muy dudosa eficacia, lo cual es un hecho tan reconocido que la Federal Drug Administration solicita de las Universidades la titánica tarea de evaluar la efectividad de más de cuatro mil drogas que fueron introducidas en Estados Unidos antes de 1962. Son pues muchas las sustancias sintéticas que o bien por las autoridades sanitarias o por sus propios preparadores han sido retiradas del uso, por ineficacia o por peligrosidad. También los medicamentos sintéticos pierden importancia con el tiempo y algunos han sido muy perecederos. Hay sustancias que han tenido su época muy destacada en terapéutica y que se han retirado de una manera muy difuminada, por lo que no ha sido muy notoria su desaparición. Algunos por el contrario, por el tremendo impacto causado, fueron rápidamente del dominio público y otros que han sido empleados de forma masiva, dotados de manifiesta actividad y sin efectos secundarios fácilmente visibles, han sido proscritos, como es el caso, bastante cuestionado, del piramidón.

Por otra parte se han puesto de manifiesto interacciones de medicamentos con marcada toxicidad. Se realizan campañas en desprestigio de determinados fármacos, lo que crea una psicosis de angustia por la terapéutica que en ocasiones puede ser hasta origen de una enfermedad, la Yatrogenia, que no es otra cosa que el estado patológico que produce la administración de medicamentos.

Se ve con lo anteriormente expuesto que hay cierto paralelismo

en el camino seguido por los dos tipos de medicamentos que estamos considerando. Plantas que fueron en otro tiempo empleadas en apariencia con éxito, se retiran por no considerar que los principios contenidos justifiquen su acción y otros por considerar su empleo peligroso.

CONSIDERACIONES FINALES

Yo podía caer en la tentación de decir que se invierte el ciclo argumentando que es bien notorio el hecho de cómo se busca en medios populares la vuelta a la fitoterapia. Incluso médicos de Europa y América tratan pacientes en número elevado con extractos e infusiones de hierbas para combatir distintas enfermedades, con los que dicen conseguir excelentes resultados, aunque no se conocen criterios rigurosamente científicos que lo avalen.

Algunas de las especies que se emplean en estas curas vegetales se conocen desde antiguo su acción y los principios que la producen; existen en el comercio mezclas de diferentes especies que se emplean como adelgazantes cuyo uso está muy de moda. Están formadas por drogas con glucósidos antraquinónicos, las cuales tienen la propiedad de irritar el colon estimulando su actividad propulsiva, y drogas con propiedades diuréticas, lo cual justifica su uso. Otros muchos casos pueden ser también justificados en función de los principios contenidos en las drogas empleadas.

Hay muchos casos de tratamientos no ortodoxos en los que a juzgar por lo que dicen, quienes a ellos se someten, tienen un apreciable valor terapéutico. Entre los muchísimos casos que se pueden citar, vamos a seleccionar algunos de los más conocidos por nosotros.

El llamado Te mateo, constituido por las hojas del *Bidens aurea* Aiton Sherff, cuyo uso para las dolencias de estómago está muy extendido en la región central. En esta especie estudiada en nuestro Departamento se han encontrado como sustancias más relevantes heterósidos flavónicos; auronas principalmente. En principio las plantas con este tipo de heterósidos son ciertamente abundantes y no pusimos mucho acento en estas sustancias, pero van a ser reconsideradas al acometer el estudio de otra, el *Poterium magnoli* Spach, que al decir popular presenta las mismas propiedades, y es de abundante uso en la región del Pusa en la provincia de Toledo, si es que en ella aparecen principios flavónicos; pues se sabe que una nueva flavona aislada de la *Sophora angustifolia* (la 2', 4', 7-trihidroxi-5-metoxi-8(5 hidroxí-5 metil-2 isopropenil exil)-flavona) ha sido patentada como un agente terapéutico para la úlcera de estómago, y que se han obtenido por vía sintética chalconas inhibitoras de la úlcera péptica.

Otro caso es el de la *Osmunda regalis* L., helecho que crece en el norte y centro de nuestra península y que es empleado con éxito para el raquitismo. Sobre esta planta se nos consultó a qué podía deberse la acción, no pudimos contestar por no encontrar respuesta en la bibliografía y nos propusimos tomarlo como base de trabajo, viendo que Lázaro Ibiza en su compendio de Flora Española cita esta aplicación popular. En su estudio hemos aislado vitaminoides del tipo D que podrían justificar su acción. Se está determinando la proporción existente en las distintas épocas del año y se completará con un estudio farmacológico.

Citaremos también el del célebre hongo, que hizo furor hacia los años 50. Quizás por influencia de la obtención de penicilina, apareció un hongo que se decía procedente del Japón, que se cultivaba en el seno de una infusión de te y al cabo de algunos días se ingerían dosis de esta infusión que naturalmente se iba reponiendo y se tenía un protector hepático de primer orden, en este caso, tan súbita fue su aparición como su desaparición, sus virtudes no debieron ser suficientemente apreciables y no se volvió a hablar del hongo, ni tengo idea que fuera objeto de estudio.

Recientemente tenemos el caso del padre Dominicó Lucio Sanz, asegurando que la cola de caballo (*Equisetum arvensis* L.) es eficaz en el tratamiento del síndrome tóxico. Es una planta con la que también nosotros hemos trabajado mucho tiempo antes de la presencia de esta intoxicación, y no hemos a priori encontrado principios activos que mostraran una fuerte actividad farmacológica. De todas formas no estamos por nuestra experiencia en condiciones de negarlo, pero sí de tener una duda muy razonable de su eficacia. De lo que sí estamos seguros es que serán muchos los afectados por la intoxicación que habrán usado el tratamiento de la cola de caballo y hasta que algunos habrán experimentado mejorías apreciables de orden psíquico. Probablemente para evitar la confusión que tal afirmación pudiera producir, la Comisión de Investigación Clínica del Plan Nacional del síndrome tóxico ha tenido que salir al paso en una nota de prensa en la que se advierte que *la citada planta no tiene propiedades sobre las que basar hipótesis terapéuticas para el síndrome tóxico* y añade que *está abierto a todo tipo de sugerencias que puedan aportar que se efectúen con rigor y método científico*.

Evidentemente esta vocación despertada actualmente en favor de la Fitoterapia no es fruto de una rigurosa experimentación científica que justifique su empleo, sino el terror cada vez más apreciado por la sociedad en general y algunos profesionales en particular de esta agresividad de ciertos medicamentos sintéticos que antes señalábamos, a las enfermedades producidas por su consumo, la yatrogenia, cada vez más acusada, produciendo pacientes que necesitan largos y costosos tratamientos. Esta es la razón fundamental, a mi

juicio, de que una sociedad como la actual que tiene obsesión por la necesidad de medicinarse, aún más de automedicinarse, acuda a remedios populares buscando una medicina de consolación avalada por numerosos pacientes tratados y propiciada, también, por intereses económicos que aseguran curas milagrosas exentas de toxicidad y efectos secundarios. Con esta idea, hábilmente extendida, es fácil entender cómo se llega a su conocimiento y abundante uso.

Cierto es que en muchos casos se consiguen mejorías en el empleo de preparados a base de plantas sin la aparición de toxicidad y efectos no deseables. Siempre, sin embargo, no ocurre. La infusión de Confrey, así llaman en Estados Unidos de América al *Simphytum officinalis*, allí de un uso frecuentísimo, tiene alcaloides pirrolidínicos. Su principal representante es la *Lasiocarpina*, que tiene un poder altamente hepatotóxico, y más aún, pruebas farmacodinámicas realizadas sobre ratas han demostrado que inducen al cáncer de hígado y de vejiga.

Todo esto nos lleva a la conclusión de que en efecto los vegetales constituyen un amplio campo de la investigación farmacológica con grandes posibilidades para llegar al conocimiento de nuevas e interesantes drogas. Prueba de ello es la resolución de la 31 Asamblea Mundial de la Salud que en marzo del 78 solicita del Director general de la O. M. S. que inicie programas destinados a valorar la medicina tradicional. En ella se propone entre otras cosas: recopilación de un inventario de las plantas medicinales que han sido empleadas por los distintos pueblos; estandarización de la nomenclatura de todas estas especies; revisión de las publicaciones científicas relacionadas con estas plantas medicinales; diseminación de esta información a los estados miembros; establecimiento de centros de investigación y formación en todo el mundo para evaluar la efectividad de la medicina tradicional.

Esta es una experiencia que forma parte de los programas de investigación de cuantos nos dedicamos al cultivo de la Farmacognosia; es una labor ardua, lenta y en muchos casos poco lucida, porque los resultados positivos obtenidos no están en relación con las experiencias realizadas, y por lo complicado que resulta hacer una prospección de especies empleadas en la medicina popular. En general la prospección hay que hacerla en medios rurales, lo que entraña con frecuencia bastantes dificultades, si su uso no es muy popular y hay disparidad de criterios entre aquellos a quien se pregunta.

En ocasiones se agudiza el problema cuando se trata de plantas usadas para la preparación de remedios secretos, que llegan a alcanzar fama entre los que se han sometido a su acción, pero que resulta muy difícil, casi imposible, su conocimiento por el farmacognosta.

Varias veces he tenido, en mi vida profesional, consultas sobre

cómo se podría explotar una planta que quien preguntaba sabía de sus propiedades medicinales. En muchas ocasiones no son consultas sinceras; lo que ellos creen que cura no lo dicen o lo enmascaran y de la planta dan descripciones muy incompletas y habitats equivocados con el fin de que no sea identificada. Este es el caso de una pareja que venían de parte de un colega con el ruego de que les ayudara a resolver su problema, que en esencia se trataba de dar forma farmacéutica a una «medicina» que ellos preparaban con plantas y con la que habían conseguido resultados muy positivos en la curación de enfermedades que tuvieron buen cuidado en no definir. Cuando les hablé de que para acometer el trabajo era preciso conocer la planta o plantas de que partían y los medios que utilizaban en su preparación, se acabaron las conversaciones y no tuvieron el menor recato en decir que eso equivaldría a renunciar al secreto que poseían y a las pingües ganancias que pudiera representarles.

En ocasiones se trata de drogas que son naturales de lejanas tierras y entonces se complica con el problema del control de estos materiales, basta recordar que cuando los americanos empezaron a trabajar con la raíz de rauwolfia, obtenían resultados diferentes de una vez para otra, empleando los mismos métodos en la extracción de sus principios. Youngen resolvió el problema aplicando una técnica de la Farmacognosia clásica como es la histología y por ella pudo comprobar que trabajaban con material mal recogido y que al no ser la misma especie la que empleaban en las distintas operaciones, los resultados no podían ser homogéneos.

Por otra parte el camino que hasta hace poco se ha seguido, ha sido el clásico, la identificación primero, el aislamiento después y finalmente el estudio farmacológico de los principios aislados y purificados. En muchas ocasiones los resultados obtenidos eran negativos, pues las sustancias carecían de actividad y en todo este estudio se ha perdido tiempo y dinero.

Todas estas razones son la causa de que la industria no muestre interés por la investigación farmacognóstica y la haya tenido durante mucho tiempo marginada, como es fácil comprobar por el dato que Farnsworth nos suministra en su discurso. En el año 1974 la industria farmacéutica invirtió en Estados Unidos 1 billón de dólares en desarrollo e investigación y de esta cantidad, menos de 200.000 dólares fueron empleados en investigación sobre plantas medicinales.

A partir de esta época y como consecuencia de algunos importantes descubrimientos la industria ha introducido en sus programas de investigación las plantas como primeras materias para la obtención de sustancias con propiedades terapéuticas. Los laboratorios de Hoffman La Roche de Estados Unidos han organizado desde el año 1976 la investigación farmacognóstica, y fruto de ella ha sido la aparición de varias publicaciones en las que se da cuenta de constitu

yentes aislados de especies por primera vez estudiados. Está dentro de lo posible que este nuevo camino, emprendido por sus equipos-investigadores, se deba a la influencia que ejerciera sobre el vicepresidente de la Institución el viaje que realizó a China como miembro de una de las nueve delegaciones oficiales de intercambio-científico. Realmente debió quedar sorprendido e impresionado al comprobar que las preparaciones obtenidas a partir de plantas medicinales, constituían en un país de 900 millones de habitantes la base principal de la terapéutica de su sistema sanitario.

Otras firmas han llevado a cabo programas de investigación sobre la obtención, a partir de distintas especies vegetales, de agentes que regulan la fertilidad habiendo obtenido varias patentes de las sustancias aisladas la *Ortho pharmaceuticals*.

Por otro lado, bien conocido es el interés que se está poniendo en el auténtico valor que principios aislados de las plantas tienen en el tratamiento del cáncer y cómo se ha incrementado la investigación en este sentido.

Ciertamente, el aislamiento de principios farmacológicamente activos a partir de especies vegetales se ha incrementado, en estos últimos tiempos, pero también es cierto que para llegar a resultados positivos ha sido preciso cambiar el orden que de siempre se venía empleando en estos programas de investigación y anteponer los ensayos farmacológicos a los químicos. Se preparan para ello una serie de extractos que aseguren el agotamiento de la especie que se estudia y someterlos después a la experimentación sobre distintas clases de animales y sólo aquel o aquellos extractos que muestran una determinada actividad son sometidos a un fraccionamiento adecuado que nos conducirá al aislamiento de la sustancia responsable, la cual una vez aislada y purificada es posible comprobar su actividad y completar todo su estudio químico.

En definitiva, nosotros no pensamos que está todo mal en Farmacognosia, que todas las técnicas especializadas fundadas en los conocimientos botánicos y químicos, no están desfasadas en el tiempo, que son, no solamente válidas sino absolutamente necesarias para programar y llevar a buen término la investigación farmacognóstica. Lo que hay que hacer es intercalar las técnicas farmacológicas que fueron especialmente repudiadas por los farmacognostas-analistas, probablemente porque al haber polarizado demasiado su preparación no tenían la suficiente para canalizarla en este otro sentido.

He de señalar que no todos los especialistas estuvieron de acuerdo con esta idea clásica de la Farmacognosia, y así tenemos a Emile Perrot, catedrático de Matière Medicale de la Facultad de París, que procede de una escuela clásica, que echa de menos algo necesario para el desarrollo de la ciencia que representa y piensa que:

cada vez es más necesario el conocimiento farmacológico en los estudios farmacéuticos, y por ello en 1935 solicitó y obtuvo del Consejo de su Facultad que su cátedra tuviera el nombre de «Histoire naturelle des drogues d'origine vegetale et notions de Pharmacodinamia».

Por la misma época, entre nosotros, el Dr. González Gómez, que posee una seria formación médico-farmacéutica, comenzó a dar esta orientación a la Materia Farmacéutica Vegetal de la que era catedrático en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central y no se cansa de decir y solicitar que la Farmacología debe figurar en sus planes de estudio. El curso 1943-44 entra en vigor un nuevo plan de estudios, en él se cambia el nombre de Materia Farmacéutica Vegetal por el de Farmacognosia, más universalmente aceptado, pero a pesar del interés que el Dr. González pone en la empresa, la Farmacología no figura en el mismo. Se ha realizado, sin embargo, avances importantes como es la introducción de la Fisiología Animal y la Bioquímica que van a suponer una buena introducción para el estudio de la Farmacología cuando se consiga que figure en el plan de estudios, pues el profesor González no ha perdido de ninguna manera la esperanza, y sigue orientando así sus enseñanzas e insistiendo, podríamos decir que, tan insistentemente, que su posición se prestó a críticas que en cierto modo caían sobre todos los que, formados con él, nos hacíamos eco de sus peticiones.

Todo esto debe parecer hoy absurdo, cuando hay una general coincidencia en que es la única ruta que ha de seguirse, si se quiere progresar en el conocimiento del fármaco. Nunca agradeceremos bastante al profesor González el que consiguiera que en el plan de estudios del año 1965, como en el caso de Perrot, que la asignatura se denominara Farmacognosia y Farmacodinamia en cuarto curso y para completar la formación farmacognóstica se pusiera en el quinto curso la Ampliación de Farmacognosia.

Esto, de Farmacognosia y Farmacodinamia era un arreglo que evitaba una omisión pero resultó poco útil, ya que era un auténtico híbrido y como tal, biológicamente estéril. Es evidente que alternar dos ciencias que se complementan, pero con bases y técnicas distintas, iba en detrimento de la enseñanza y por esta causa se llega en el plan del año 1973 a su separación y se deja en cuarto curso la Farmacognosia y en quinto curso la Farmacodinamia. He de confesar, sin embargo, que esta separación es más figurativa que real, puesto que quedó a cargo de los mismos titulares, y con escaso personal. Dada la masificación que existe en las Facultades, este profesorado tiene que alternar su labor docente en ambas ramas de la ciencia, por lo que resulta difícil llegar a establecer una auténtica especialización. Por eso creo que hay que completar la labor comenzada por el Dr. González y conseguir que la Farmacología sea una Cátedra independiente

con su correspondiente dotación, integrada en un Departamento con la Farmacognosia y la Química Farmacéutica, que sería el Departamento natural del Fármaco. Una buena coordinación haría más amable la enseñanza y mucho más positiva la investigación en la búsqueda de nuevos fármacos, de los cuales, estoy seguro, muchos saldrán del reino vegetal donde, sin duda, se encuentran escondidos remedios terapéuticos que pueden proporcionar todavía grandes beneficios a la humanidad doliente.