



REAL ACADEMIA DE FARMACIA
SECCIÓN GALICIA

**La Fitoterapia
y los productos naturales
en la terapéutica del
segundo milenio**

DISCURSO DE INGRESO

EXCMO. SR. D. JOSÉ MARIA CALLEJA SUÁREZ

Santiago de Compostela, Diciembre de 1999



REAL ACADEMIA DE FARMACIA
SECCIÓN GALICIA

***La fitoterapia
y los productos naturales
en la terapéutica del
segundo milenio***

DISCURSO DE INGRESO

EXCMO. SR. D. JOSÉ MARIA CALLEJA SUÁREZ

Santiago de Compostela, Diciembre de 1999

Índice

Introducción	6
Fitoterapia	
<i>Evolución</i>	9
<i>Situación actual</i>	13
<i>Nuevas aportaciones a la Terapéutica</i>	28
Los productos naturales	
<i>Nuevos fármacos</i>	33
<i>Perspectivas de futuro</i>	48
Epílogo	64
Bibliografía	65

Introducción

Son varios los motivos que me han conducido a elegir este tema como discurso de ingreso en la Sección de Galicia de la Real Academia de Farmacia.

En primer lugar, porque el estudio de los productos naturales de aplicación medicinal constituye una parte fundamental de mi formación y dedicación universitaria, puesto que desde Octubre de 1965, ya va para 35 años, recién finalizada la licenciatura de Farmacia, el Profesor Gómez Serranillos, Catedrático de Farmacognosia en Santiago, me ofrece la posibilidad de ingresar en el laboratorio de la Cátedra, disfrutar de la plaza de profesor Adjunto interino e iniciar la Tesis Doctoral. Digo disfrutar, aunque la situación de Profesor Adjunto interino era renovable anualmente hasta realizar una oposición que tenía una vigencia de cuatro años, y era *la* plaza porque no existía más dotación. D. Manuel y yo éramos todo el equipo docente responsable de las enseñanzas teóricas y prácticas de la Farmacognosia I y Farmacognosia II, que eran las asignaturas que impartía la Cátedra. En aquel momento inicié mi Tesis Doctoral, sobre el estudio farmacognóstico del *Rubus fruticosus*, la zarza común, planta utilizada en medicina popular en ciertas regiones españolas como planta antidiabética.

Eran tiempos difíciles de penuria económica para la investigación, que obligaban a ser autosuficientes y a resolver con procedimientos caseros muchas carencias de equipamiento. Al ser solo dos y pobres, la relación personal fue muy intensa, había tiempo para conversar, para enseñar y para aprender. De aquellas conversaciones nace, no solo mi interés y amor por el estudio de los

remedios terapéuticos de origen natural, sino también el sentido de los que significa la Universidad, el espíritu universitario, la dedicación y servicio a la misma. A lo largo de todas aquellas charlas, se va adquiriendo una formación y unas pautas de comportamiento que quedan indelebles a lo largo de toda la vida. A mí, me da la impresión que esas enseñanzas son lo que definen a un Maestro.

La segunda consideración en mi reflexión, es que el estudio de las materias primas de origen natural con actividad terapéutica ha sido desarrollado en exclusividad en la licenciatura de Farmacia. No quiero decir que sea una ciencia eminentemente farmacéutica, porque la ciencia no tiene adscripciones y menos profesionales, pero es cierto que en España y prácticamente en todo Europa ha sido cultivada y desarrollada únicamente en los estudios de Farmacia. Con diferentes nombres, desde la *Materia Medica*, en recuerdo de la obra de Dioscórides; *Estudio de las Drogas Simples* de Planchon y Collin; *Materia Farmacéutica Vegetal*, *Farmacognosia*; *Fitoterapia* o el de *Biología Vegetal*. Todos ellos pueden presentar diferencias o distintos matices, muchos concordantes con los conocimientos de cada época, pero en el fondo, el sentido final de estos conocimientos ha sido el mismo *El estudio de las materias primas de origen natural que presentan interés desde el punto de vista terapéutico*. Y este sentido se ha visto reflejado en los estudios de la Licenciatura de Farmacia desde sus inicios hace 150 años.

La última consideración es el interés que se ha despertado en los últimos años, tanto a nivel científico, con la aparición de valiosos medicamentos de origen natural como social en donde la atracción por lo natural y lo ecológico ha fomentado un notable incremento en la utilización de las plantas medicinales para el tratamiento de diversas afecciones.

Fitoterapia

Evolución

Los recursos naturales y fundamentalmente los de origen vegetal han sido los únicos recursos materiales que el hombre ha dispuesto para combatir la enfermedad, el dolor y la muerte, y a los que forzosamente ha tenido que recurrir desde los albores de la civilización. Aprendió que había vegetales útiles como alimento, útiles en el tratamiento de las enfermedades y también tóxicos en un proceso que se puede asimilar a un ensayo clínico, natural y de duración milenaria que, a base de experimentar, conocer y transmitir se fue haciendo con un repertorio de plantas con propiedades y aplicaciones conocidas y que constituyeron su principal fuente de recursos terapéuticos.

¿Hasta cuando ha dependido el hombre exclusivamente de la naturaleza?. Históricamente hablando hasta hoy por la mañana. Esto es así, porque hasta 1828 todos los compuestos orgánicos que se conocían procedían exclusivamente de la naturaleza. En ese año, sucede un acontecimiento – a veces no suficientemente considerado – que va a provocar una revolución intelectual. Whölher, calentando cianato amónico, obtiene un compuesto que después de su estudio resulta ser urea.

El 22 de febrero de 1828, Whölher escribe a su amigo el químico sueco Jacob Berzelius: ... *Debo decirle que soy capaz de producir urea sin recurrir a mis riñones o sobre todo a un ser vivo hombre o perro. El ácido cianhídrico en urea...*

A lo que Berzelius le contestó:*Si la cantidad de sustancia artificial no bastara, sería fácil completarla tomándola del orinal...*

Este trabajo, este descubrimiento permite desechar una de las teorías más consolidadas en aquellos momentos, la teoría de la *energía vital*, según la cual, las sustancias orgánicas solo pueden ser elaboradas o sintetizadas por los seres vivos, ya que eran consecuencia de la *Vida*. A partir de ese momento, nace la síntesis en Química Orgánica. La Química Orgánica que hasta entonces había sido fundamentalmente analítica adquiere la posibilidad de ser sintética e inicia con entusiasmo este nuevo camino. En estos primeros pasos dispone de una ayuda extraordinariamente valiosa; las propias moléculas naturales, ya conocidas y aisladas, que le sirven de modelo, tanto para modificarlas como para intentar su copia. Es una etapa de ensayo, aprendizaje y transmisión de conocimientos, que en muy poco tiempo alcanza la suficiente madurez y dominio como para obtener nuevos compuestos, no conocidos hasta entonces y de los que se pueden esperar nuevas aplicaciones terapéuticas.

El saber, la inteligencia y la imaginación se desligan de las ataduras que impone la naturaleza y las posibilidades que se le ofrecen al hombre, solo dependen de su propia valía y capacidad.

¿En qué se traducen todos estos acontecimientos?. De una manera paulatina en un descenso en la utilización de los remedios naturales. Las plantas y sobre todo de las que no se han podido aislar los principios activos responsables de su actividad, son paulatinamente abandonadas. El medicamento sintético gana posiciones importantes en la terapéutica y el esfuerzo investigador se

dirige fundamentalmente hacia las nuevas moléculas con el abandono de los viejos remedios.

Como un ejemplo de esta situación que refleja el sentir de un época tenemos este pequeño poema del poeta austriaco K.H. Waggerl .

*El poder calmar los espasmos de barriga
Lo dio el Creador a la manzanilla
Y ella florece y paciente espera
Que alguien afectado de dolores se vea.
Sin embargo en su dolor el hombre,
No confía en lo que más cerca tiene
Levantando la voz reclama las pastilla
y grita ¡Por Dios!, no quiero manzanilla*

K.H. Waggerl: *Heiteres Herbarium*

Todo ello hacía suponer que el mundo vegetal quedaría relegado a la obtención de aquellos principios activos que sintéticamente fueran muy difíciles de obtener o los que resultara más rentable su aislamiento de la materia prima vegetal. La fitoterapia sería un recuerdo del pasado como lo son hoy la triaca, los calomelanos o las sangrias.

¿Qué es lo que cambiado?. La naturaleza es mucho más tozuda y perseverante que el hombre y no es la primera vez que éste se considera poseedor de todo el saber para que la naturaleza le dé una lección. Así por ejemplo, en la Edad Media se produjo un estancamiento en los conocimientos terapéuticos pues todos estaban circunscritos a los viejos saberes. La Materia Médica de Dioscórides y

las aportaciones de los árabes a la misma constituían todo el saber y el conocimiento de la época. Hubo de producirse el descubrimiento de América y la aparición de nuevas plantas hasta entonces desconocidas, con propiedades tan interesantes como las quininas, la ipecacuana etc., para que el hombre avanzara en sus conocimientos.

En 1929, Fleming da cuenta de la actividad antibacteriana producida por un hongo que había contaminado sus placas de cultivo y que posteriormente conduciría al aislamiento de la Penicilina, compuesto natural, producido por un hongo y con notables propiedades terapéuticas. La naturaleza tenía escondido un diamante terapéutico que descubrió la inteligencia y sagacidad de Fleming. Como vemos, el proceso de adquisición de conocimientos por parte del hombre es cíclico; una mente brillante abre un nuevo camino que posteriormente otros se encargan de ensancharlo. Después del descubrimiento de Fleming, se comienza a trabajar con hongos y bacterias que conducen al descubrimiento de una gran cantidad de antibióticos y este proceso no se ha interrumpido, siendo raro el año que no se publica la obtención de nuevas sustancias dotadas de esta actividad.

No pretendo glosar lo que ha supuesto el descubrimiento de los antibióticos en la salud de la humanidad, ni en el progreso de otros campos de la medicina. Solo quiero decir que si en este siglo, la naturaleza no hubiera proporcionado a la humanidad más recursos que los antibióticos, los productos naturales ocuparían un puesto de honor preponderante en la Terapéutica.

Bien es verdad que de los *Penicillum*, *Sptreptomyces* etc. se han aislado compuestos químicos puros que son los que se utilizan, pero ¿qué queda del uso de la planta medicinal o de sus partes, que

era la base para la elaboración de extractos, jarabes, infusiones, tisanas etc? ¿han llegado a desaparecer como auspiciaba nuestro poeta austriaco a favor de las pastillas o todavía mantienen un lugar en la terapéutica?.

Situación actual

La población mundial acaba de superar los 6,000 millones de habitantes y un porcentaje muy elevado, del orden del 70% viven en países subdesarrollados o en vías de desarrollo con rentas *per. cápita* por debajo de los 1,000 dólares.

Esta notable carencia de recursos, que difícilmente les permite atender sus necesidades nutricionales, impide seriamente la posibilidad de acceder a medicamentos, básicos y fundamentales en los países desarrollados, en los que además existe una cobertura social desarrollada.

Esta situación se agrava cada vez más por el elevado precio de las últimas adquisiciones farmacoterapéuticas, ya que la utilización de las últimas tecnologías, los gastos de investigación dirigidos a la obtención de nuevos medicamentos, cada vez con mayores niveles de efectividad y seguridad, encarecen notablemente el producto.

Por si todo ello no fuera suficiente, muchas de estas poblaciones padecen enfermedades que nunca existieron o han sido erradicadas en los países desarrollados tales como la malaria o el dengue, por lo que los esfuerzos en investigación de la industria farmacéutica en estos campos son muy tenues, al no resultar rentable hacer grandes inversiones en investigación para obtener nuevos

fármacos, cuyos potenciales usuarios no disponen de la suficiente capacidad económica para adquirirlos.

Esta situación, obliga forzosamente a recurrir a los remedios naturales, a la medicina tradicional natural, mucho más económica y asequible. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud en su 31 Asamblea, recomienda a los países subdesarrollados o en vías de desarrollo que dediquen sus esfuerzos y presupuestos al estudio y desarrollo de sus propios recursos naturales en el campo de la salud, con especial énfasis al estudio de las plantas medicinales utilizadas en la medicina popular de su entorno.

Dado que la mejora del poder adquisitivo de estas naciones ha de contemplarse a medio y largo plazo, surge como primera necesidad la validación de sus plantas medicinales, entendiendo por validación la correcta identificación botánica de la especie, la comprobación experimental de su utilidad terapéutica, de su potencial toxicidad, para evitar la confusión de especies vegetales, la proliferación de plantas milagrosas que no producen ningún beneficio terapéutico o de plantas que originan efectos tóxicos, a veces difíciles de relacionar con su uso.

En 1986, La OMS recibe el encargo de elaborar una lista y establecer especificaciones, con validez internacional de plantas medicinales y preparaciones simples más ampliamente utilizadas, con garantías de seguridad y efectividad, para ser utilizadas en los Sistemas Nacionales de Salud.

En 1991 publica las *Directrices para la evaluación de hierbas medicinales* con el propósito de ayudar a las naciones miembros a establecer criterios reguladores apropiados y procedimientos para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las plantas medicinales.

Como resultado de todos estos esfuerzos, en 1998 publica un primer volumen titulado *Selected Medicinal Plants*, en el que se describen 28 plantas ampliamente utilizadas e importantes en todo el mundo. El propósito de las monografías es:

- Ofrecer información científica sobre la eficacia, seguridad y control de calidad de cada planta medicinal, en orden a facilitar su correcta utilización en cada uno de los estados miembros.
- Proporcionar modelos que permitan a los estados miembros el desarrollo de sus propias monografías o formularios nacionales, para estos u otros fitomedicamentos.
- Facilitar el intercambio entre los distintos estados miembros.

De cada planta medicinal se hace un estudio muy minucioso que comprende: la identificación botánica de la especie o especies a utilizar; los nombres que recibe en los diferentes países; la descripción, tanto de la planta como de la parte de la misma utilizada, las características macro y microscópicas; los ensayos de identidad y pureza; las composición química y los usos de la misma divididos en: los avalados por datos clínicos; los descritos en las distintas farmacopeas y sistemas tradicionales de medicina y los descritos en medicina popular y no avalados por datos experimentales o clínicos. Contraindicaciones, precauciones, reacciones adversas, formas de administración y posología completan el estudio.

En resumen, un conjunto de conocimientos actualizados y perfectamente sistematizados, acompañados de abundante bibliografía, que hacen de esta primera entrega una herramienta extraordinariamente necesaria y útil, no solo para los países en vías de desarrollo.

De todo lo dicho se puede deducir que en estos momentos y sin expectativas de un cambio sustancial a corto plazo, una parte importante de la población mundial – que puede rondar los 4,000 millones de personas – dependen de la naturaleza y concretamente de las plantas medicinales, como fuente principal de recursos farmacoterapéuticos para el mantenimiento de la salud.

En los países desarrollados, que disponen de las rentas *per cápita* más elevadas del planeta, que tiene a su alcance los medicamentos más novedosos del arsenal terapéutico, la situación es lógicamente diferente, pero en ellos tampoco ha desaparecido la utilización de las plantas medicinales como recurso terapéutico. Es más, en las dos últimas décadas se ha ido produciendo, como tendencia general, un notable incremento en la utilización de plantas medicinales y sus preparaciones, hasta el punto de que el sector es considerado por las entidades financieras como uno de los que ofrecen mejores oportunidades de beneficios, con perspectivas de crecimiento sostenido en el futuro.

En los Estados Unidos de América se estima, según una encuesta publicada por la revista **Prevention** en 1997, que el 30% de los americanos adultos – aproximadamente unos 60 millones – consumen normalmente preparados fitomedicinales, con un gasto medio en 1996 por adulto de 54 dólares / año, lo que arroja unas ventas globales de unos 3,240 millones de dólares, cuando en 1994 las ventas estimadas eran de 1,600 millones de dólares. Es decir, las ventas se han duplicado en apenas dos años, lo que corrobora el incremento notable del consumo de fitomedicamentos.

En una encuesta realizada en 1996 entre consumidores de lo que en la literatura inglesa se denomina *herbal products*, el 66%

manifiesta que su utilización es la mejor solución para el tratamiento de los achaques más corrientes y que forman parte importante de su régimen diario. Un 60% los considera importantes para incrementar su energía, prevenir enfriamientos y catarras, estimular el sistema inmune, mejorar el sueño, aliviar los problemas prostáticos. Cuando se interroga el motivo por el que consumen estos productos, las respuestas son: por indicaciones del médico, porque no hacen daño y me pueden ayudar, por consejos de amigos o por informaciones que aparecen sobre los beneficios de las plantas. En este punto es importante destacar la gran influencia de la propaganda y de los medios de comunicación en su utilización. Un ejemplo ilustrativo lo ofrece la hierba de San Juan, el *Hypericum perforatum* planta prácticamente desconocida en Estados Unidos pero que el 27 de Junio de 1997 en el show televisivo 20/20 se emite un reportaje en el que se cita su amplia utilización en Alemania y que los datos obtenidos en un meta-análisis efectuado sobre 23 ensayos clínicos, publicados en el *British Medical Journal* ponen de manifiesto que el hipérico es más efectivo que el placebo en el tratamiento de los estados de depresión moderada y que produce menos efectos adversos y es mejor aceptado por los pacientes que la medicación convencional. Esta noticia dispara el consumo y las ventas de la hierba de San Juan, pasando al finalizar el año a ser la quinta planta más vendida, con cerca de 50 millones de dólares en solo seis meses.

Este hecho pone de manifiesto que el consumo de productos naturales ya forma parte de la cultura del pueblo americano, el cual es muy sensible a las informaciones que derivan de estudios científicos serios acerca de las propiedades terapéuticas de las plantas. El incremento en el consumo hace cada vez más necesario

ofertar productos con una calidad y seguridad contrastadas y con una información rigurosa y precisa acerca de sus aplicaciones terapéuticas, efectos indeseables y riesgos.

Sin embargo en los Estados Unidos todos estos productos se venden como complementos alimenticios, regulados por la *Dietary Supplement Health and Education Act* que no permite la inclusión en los productos de mención alguna acerca de su actividad terapéutica o para el diagnóstico, tratamiento o curación de enfermedades.

El problema reside en el hecho de que la FDA, para admitir un nuevo medicamento exige unos controles de seguridad y eficacia muy rigurosos, que suponen mucho tiempo – unos diez años de media – y un alto coste – unos 500 millones de dólares -. Puesto que la aprobación de un fitomedicamento, la materia prima no estaría protegida por patente, las industrias no están dispuestas a arriesgar tiempo y dinero. Otra posibilidad sería que la FDA los incluyera como medicamentos sin receta (OTC), con la consideración de antiguos medicamentos, cuya aceptación es mucho menos rigurosa que bajo la aceptación de nuevos medicamentos. Para ello, desde 1972 la FDA exige que todos los constituyentes sean considerados como antiguos medicamentos, y es preceptivo que hayan prevalecido y se vendan en el mercado americano, como mínimo durante cinco años y con un consumo registrado de al menos 10 millones de dosis.

Un grupo de compañías europeas y americanas coaligadas ha solicitado a la FDA en 1992 que acepte la consideración de antiguos medicamentos, a aquellos que en otros países, fundamentalmente europeos, llevan mucho tiempo en uso, países que disponen de sistemas de farmacovigilancia y datos epidemiológicos que demuestran

su eficacia y seguridad. De momento la FDA no ha respondido a dichas peticiones.

Como último dato acerca de la trascendencia que la plantas medicinales están adquiriendo en los Estados Unidos quiero reseñar que la Medical Economics Company Inc., editora del **Physicians Desk Reference**, el popular PDR, que en su versión clásica va por la edición número 53, ha iniciado este año una nueva serie titulada ***Physician Desk Refence for Herbal Medicines***.

Comunidad Europea.

El uso de plantas medicinales y fitomedicamentos en los países de la Comunidad Europea goza, en general, de una gran tradición y se encuentra mucho más integrada dentro de la medicina convencional. Por otra parte los fitomedicamentos, de acuerdo con la directiva 65/65 de la Comunidad Europea deben ser considerados y tratados como medicamentos y dispensados a través de las Oficinas de Farmacia.

Una de las características del mercado de plantas medicinales y fitomedicamentos de la Unión Europea es el elevado número de especies botánicas utilizadas. En un estudio realizado en 1991, se contabilizan en todos los países de la Comunidad más de 1400 drogas vegetales, lo que supone un serio problema a la hora de establecer una armonización en todos los estados miembros.

La utilización de fitomedicamentos no es uniforme en todos los estados. En 1996 el consumo bajo la especificación de especialidades OTC supuso unas ventas de unos 7000 millones de dólares, distribuidos de la siguiente forma:

<i>País</i>	<i>Millones \$</i>	<i>%</i>	<i>Gasto per cápita</i>
Alemania	3,500	50	42,9
Francia	1,800	25,7	31,2
Italia	700	10	12,2
Reino Unido	400	5,7	6,9
España	300	4,2	7,6
Holanda	100	1,4	6,4
Resto países	130	2,9	4,5
Total	7,000		

Como se puede apreciar, de todos los países de la Comunidad Europea, Alemania es la nación con un destacado consumo en fitomedicamentos que supone la mitad del gasto de todos los países en este concepto, con un gasto per cápita de 42,9 \$, aproximadamente seis veces superior a lo que gastan los españoles y mantiene una tendencia ascendente. Según el Instituto de Demoscopia de Allesbach en 1970, el 52% de la población alemana era usuaria de fitomedicinas, cifra que en 1997 ha pasado a ser del 65%.

Puede parecer paradójico que precisamente Alemania, la mayor potencia industrial de Europa con un alto nivel de vida y poder adquisitivo, la cuna de buena parte de las grandes industrias

farmacéuticas sea la mayor consumidora de fitomedicamentos como una parte importante de sus recursos terapéuticos.

Son muchos los motivos que permiten explicar esta teórica paradoja:

En primer lugar, tradicionalmente el pueblo alemán siempre ha sido consumidor de productos naturales y la fitoterapia no es considerada como una medicina alternativa, tal como sucede en otros muchos países, sino que forma una parte importante de lo que podríamos considerar medicina tradicional.

En segundo lugar, los estudios de fitoterapia figuran en las Facultades y Escuelas de Farmacia y Medicina. Desde 1993, los licenciados en medicina deben completar sus estudios en el área de Fitoterapia para poder ejercer la medicina. La fitoterapia entra a formar parte de los programas de formación continua y cursos de postgrado.

Esto supone, que aparte de los aproximadamente 25,000 médicos alemanes naturópatas que fundamentalmente solo prescriben remedios naturales, un 80% de los médicos alemanes y fundamentalmente los de medicina general, prescriben de forma habitual fitomedicamentos como parte de su vademecum prescriptor.

En tercer lugar y como una consecuencia más del elevado nivel de interés profesional, existe una notable producción científica que es el resultado de amplias investigaciones. De las principales drogas hay numerosos estudios farmacológicos y clínicos

La Comisión E.

En 1978, el Ministerio de Salud alemán establece una serie de Comisiones para la revisión y control de una serie de medicamentos. Dentro de estas comisiones incluye una, la llamada

Comisión E, por ser esta letra la correspondiente al apartado que la normativa legal le asigna en su creación (*E.-Fitoterapia y productos herbáceos*), formada por un comité de expertos que es la encargada de evaluar la seguridad y la eficacia de las drogas. Para cada droga, la comisión recopila datos bibliográficos, sobre su uso tradicional, constituyentes químicos, estudios farmacológicos tanto a nivel experimental como clínico y toxicológico, estudios epidemiológicos, datos suministrados por médicos, farmacéuticos, así como datos suministrados por la industria y organizaciones industriales. Con toda esa documentación elabora una monografía que remite a otros expertos, Universidades y asociaciones científicas que revisan y comentan. Como resultado final de todo el proceso, la comisión E emite una monografía de la droga, que tiene carácter de documento oficial, con objeto de proporcionar una adecuada información a usuarios, médicos, farmacéuticos y compañías farmacéuticas.

Las monografías pueden ser positivas o negativas. Las positivas siempre contienen los apartados correspondientes a usos y posología. Si en una monografía no se consignan las aplicaciones a las que va dirigida ni las dosis adecuadas, quiere decir que no existe evidencia de su eficacia o que los riesgos causados por su utilización son superiores a los beneficios previstos. En este sentido la actuación de la comisión es dinámica, ya que a la luz de nuevos conocimientos, las drogas pueden cambiar de calificación. Así por ejemplo los frutos del *Ammi visnaga* aprobados en la monografía emitida en 1986, a la vista de nuevos datos acerca de su toxicidad y efectos adversos, fue sustituida en 1994 por una monografía negativa. Otro ejemplo lo constituye la raíz de *Rubia tinctorum*, informada positivamente para el tratamiento de cálculos renales en 1986 que fue corregida en 1992, pues investigaciones farmacológicas habían puesto de manifiesto que

el compuesto *lucidina*, presente en dicha raíz, puede ser mutagénico y carcinogénico. Hay pues una actualización permanente y cada droga puede sufrir revisiones o nuevas redacciones para mantenerlas al día de los nuevos conocimientos.

Cada monografía desarrolla sistemáticamente una serie de apartados: nombre de la droga, tanto su nombre botánico como vulgar; fecha en que fue publicada la monografía y sus posteriores revisiones si las hubiera; composición – referida fundamentalmente a los constituyentes responsables de su actividad; usos – solamente los aprobados por la comisión-. Este punto es uno de los apartados más significativos, ya que constituye la guía oficial para médicos y farmacéuticos. También incluye las contraindicaciones; efectos secundarios; dosificación; modo de administración; duración de la administración, especificando cuando es necesario, tanto el tiempo máximo (áloes, sen, cáscara sagrada una o dos semanas; hoja de Gayuba y otras drogas con arbutósido no más de una semana o no más de cinco veces al año) como el tiempo mínimo (extracto de hoja de Ginkgo biloba, no menos de seis semanas en el tratamiento de la claudicación intermitente)

Las monografías publicadas por la Comisión E, representan, según el Prof. Varro E. Tyler , Profesor emérito de Farmacognosia de la Universidad de Purdue *...la información más rigurosa disponible en el mundo entero sobre la seguridad y eficacia de drogas y fitomedicamentos. Son dignas de estudio esmerado para toda persona interesada en cualquier tipo de tratamiento medicamentoso. Ignorar las monografías de la Comisión E es ignorar una parte sustancial de la medicina moderna...*

En resumen, la fitoterapia en Alemania juega un papel muy importante en la terapéutica medicamentosa, se encuentra ampliamente extendida y asentada con un muy considerable desarrollo científico que constituye un punto de referencia para el resto de los países.

La fitoterapia en España.

Como en el resto de los países desarrollados, la fitoterapia ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años y es fácil observar como la sección de plantas medicinales en las Farmacias ha experimentado una eclosión, apareciendo en lugares destacados y bien visibles dentro de las oficinas de Farmacia. De la misma manera han proliferado las herboristerías y en las tiendas de nutrición, supermercados y grandes superficies hay abundancia de productos vegetales. En el aspecto legal, los fitomedicamentos con registro de especialidades farmacéuticas, únicamente pueden ser dispensados en las farmacias. Existe una lista de plantas medicinales o preparados obtenidos a partir de ellas que pueden ser vendidas en tiendas de alimentación, herboristerías, grandes superficies, pero en ningún caso, estos preparados pueden hacer mención en su etiquetaje de las propiedades terapéuticas de sus componentes.

Entre los motivos que conducen al consumo de plantas medicinales y sus preparados, existe uno, fomentado por la propaganda que puede ser peligroso, sobre todo cuando el usuario carece de la suficiente formación y no recibe, por parte de profesionales cualificados - médicos y farmacéuticos- el correspondiente asesoramiento. Es el convencimiento de que es medicina natural y por lo tanto desprovista de los efectos nocivos o tóxicos que parecen consustanciales a los compuestos sintéticos. Es

una creencia bastante extendida y fomentada que conviene erradicar, en primer lugar porque los productos naturales pueden ser responsables de reacciones tóxicas, ser mutagénicos, teratogénicos, hepatotóxicos, cardiotoxicos etc. Es más, se puede afirmar que las sustancias más tóxicas conocidas son de origen natural tales como estrocnina, aconitina, cicutina etc.. También son naturales toxinas como la botulínica, la palitoxina que puede ser tóxica a la dosis de una billonésima de miligramo; sustancias fuertemente cancerígenas como los ésteres del forbol, ácido aristolóquico;; hepatotóxicas como la faloidina o amanitina etc. Es pues necesario desterrar la idea de que lo natural, puede ser muy ecológico, pero bajo ningún concepto es sinónimo de inocuo. Es importante incidir en este concepto ya que bajo la idea de no toxicidad se esconde también el peligro de sobredosificación y plantas o sus preparados que pueden ser beneficiosas a dosis adecuadas pueden ser peligrosas si son mal utilizadas. Este punto se puede agravar mucho más con la utilización de plantas o sus preparados que la legislación vigente permite su venta a través de grandes superficies, tiendas de alimentación etc. ya que:

1. En muchas ocasiones no existen controles adecuados de la materia prima y la parte de la planta utilizada puede contener un porcentaje más o menos elevado de otras plantas, que potencialmente pueden ser peligrosas. Así por ejemplo en Francia, que tradicionalmente importaba *Stercularia baicalensis*, reputada por sus propiedades tónicas, tranquilizantes y antiespasmódicas venía adulterada con *Teucrium chamaerdrys*, también utilizada hasta que el gobierno francés prohibió su comercio en 1992 después de haber detectado la aparición de 26 casos de hepatitis aguda.

No solo la presencia de otras plantas, sino una defectuosa conservación de la misma puede dar origen a contaminación bacteriana, fúngica que altere su calidad. La presencia de metales pesados, herbicidas, insecticidas debe ser vigilada, y desde el accidente termonuclear de Chernobil se extreman oficialmente también la contaminación radioactiva, después de aparecer en el mercado internacional de plantas medicinales lotes con niveles de radioactividad muy superiores a los máximos tolerados.

2. La elaboración de preparaciones a partir de las drogas es muy compleja y es preciso establecer controles rígidos de calidad. Es bien sabido que en la composición de un extracto vegetal puede variar cualitativamente y cuantitativamente en función de numerosas variables: unas dependientes del propio vegetal, raza química, variedad etc.; estado de desarrollo del mismo, época de recolección; cultivo y factores climáticos y edáficos y otras dependientes del proceso de extracción, disolventes, temperatura, métodos etc, de tal manera que dos extractos de la misma especie vegetal realizados por dos compañías diferentes pueden variar notablemente en su composición. Así por ejemplo, en un estudio realizado en EEUU sobre la composición de preparados comerciales de *Ginkgo biloba*, se encontraron variaciones en la cantidad de ginkgólidos presentes que oscilaban entre 0,8% al 7,5%. En contraste, la Comisión E alemana, para la elaboración de fitomedicamentos con Ginkgo, fija que los extractos deben realizarse utilizando una mezcla de Acetona:Agua (60:40) y el extracto debe estar ajustado a un 24% de heterósidos flavónicos; 6% de

ginkgólidos; 2,9% de bilobalide y menos de 5 ppm. de ácidos ginkgólicos.

El problema puede ser más importante y peligroso si la venta del medicamento natural escapa a los canales legalmente establecidos y se realiza a través de personas, presumiblemente representantes de laboratorios de países exóticos. En nuestro laboratorio hemos tenido una experiencia en este sentido. Se nos entregaron, para que hiciéramos un informe técnico 12 píldoras elaboradas por un laboratorio de Hong Kong - nuestra interlocutora las había adquirido en una peluquería - y en el prospecto adjunto figuraba su composición: extractos procedentes de 10 plantas utilizadas desde tiempo inmemorial en la medicina popular china, citando las plantas de procedencia. Se preconizaban como eficaces antiinflamatorios y muy útiles en trastornos articulares, eficacia ya comprobada por alguna cliente de la peluquería, que había experimentado una notable mejoría en su proceso reumático. El problema no parecía nada sencillo; analizar y justificar la eficacia de doce diminutas píldoras, que en su composición contenían los extractos de diez plantas chinas, no parecía algo factible. Con pocas esperanzas de éxito comenzamos por hacer una búsqueda bibliográfica y tuvimos la suerte de encontrar las famosa píldoras y su composición: Dexametasona; Indometazina; Hidroclorotiazida y Diazepan. Desde luego la medicina china, de tradición milenaria, estaba notablemente avanzada.

Nuevas aportaciones a la terapéutica.

A medida que avanza el conocimiento se va profundizando más en la utilización científica de plantas medicinales y ello supone que de la misma forma se desechan plantas medicinales utilizadas

tradicionalmente al detectar efectos adversos serios, también se incorporan nuevas plantas que eran utilizadas con otros fines terapéuticos, que eran usadas en medicina popular en otras civilizaciones o simplemente como consecuencia de estudios químicos y farmacológicos se descubren sus propiedades terapéuticas. Por todo ello, hoy día se utilizan plantas que hasta hace poco tiempo eran desconocidas en la terapéutica occidental como son los frutos de la palmera enana, ciruelo africano, sumidad de hipérico o las hojas de Ginkgo.

He mencionado intencionadamente estos ejemplos para poner de manifiesto que de todas estas plantas se utilizan extractos procedentes de las mismas y no constituyentes aislados e identificados, bien porque no se ha conseguido aislar el componente responsable de la acción farmacológica o porque su actividad reside, podíamos decir *en régimen de copropiedad* de muchos de sus constituyentes. Esta es una particularidad común en muchas plantas medicinales. La acción final es el resultado de la participación de varios de sus componentes que pueden cooperar, desde posiciones farmacológicas diferentes al resultado final de su actividad. Es una especie de forma farmacéutica natural en la que unos compuestos modulan la acción de los otros.

Los extractos lipídicos procedentes de los frutos de la palmera enana: *Serenoa repens* (= *Sabal serrulata*) y de la corteza del ciruelo africano (*Prunus africana*) son utilizados, con buenos resultados en el tratamiento del adenoma benigno de próstata en fase I y en fase II. Químicamente contienen fitosteroles (β -sitosterol, campesterol) ácidos grasos, alcanoles (docosanol, hexacosanol, octacosanol etc.), farmacológicamente inhiben la actividad enzimática de la *5- α -reductasa*, y de la *5- α testoterona reductasa*.

La sumidad de hipérico (*Hypericum perforatum* L.) tradicionalmente ha sido utilizada en fitoterapia por sus propiedades antisépticas y cicatrizantes y en la actualidad como antidepresor. En su composición se han aislado flavonoides (hiperósido, rutósido), biflavonoides (biapigenina), hipericina y pseudohipericina, hiperforina, procianidinas. Inicialmente se consideraba a la hipericina y pseudohipericina como las sustancias responsables de la actividad antidepresora pero hoy estas propiedad se atribuye fundamentalmente a la hiperforina, sin descartar la participación del resto de constituyentes. En estudios de farmacología experimental, el extracto alcohólico de la sumidad de hipérico produce inhibición de la MAO_A y MAO_B; inhibe la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina y antagoniza la unión de naloxona a los receptores μ , δ y κ . En administración a largo plazo (26 semanas) incrementa el número de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} cerebrales.

Se han realizado numerosos ensayos clínicos de los que se puede deducir que la eficacia del hipérico como antidepresor es comparable a la obtenida con los antidepresores tricíclicos e IMAO, sin la aparición de las reacciones adversas características de estos fármacos, tales como : taquicardia e hipotensión postural y efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, constipación y midriasis.

Como resultado de todo ello, en 1996 han sido prescritas en Alemania más de 130 millones de dosis, de preparados a base de extractos de hipérico para el tratamiento de los estados depresivos.

El Ginkgo biloba es una reliquia de la naturaleza. Es la única especie viviente del género de las ginkgoáceas, que alcanzó su máximo desarrollo en el Jurásico, hace unos 200-225 millones de años, cuando las especies de ginkgo estaban diseminadas a lo largo

de todo el mundo, como lo atestiguan los numerosos fósiles encontrados. El periodo de las glaciaciones acabó con la vida de casi todos ellos, quedando reducido su hábitat a zonas muy concretas de China, en donde ha permanecido desde hace unos 130 millones de años - cuando los dinosaurios poblaban la tierra - prácticamente sin evolucionar. Constituye lo que en palabras de Darwin es un *fósil vivo*.

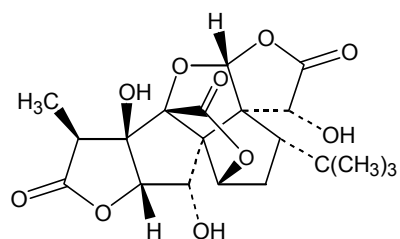
Es un árbol extraordinariamente longevo. En China donde existen especies silvestres en remotas regiones montañosas se ubican ginkgos de más de 3,000 años de antigüedad y hay registrados más de 100 árboles de con edad superior a los 1,000 años. En estos momentos, todos los árboles con más de 1,000 años están bajo protección del gobierno chino. Se le conoce con el sobrenombre de *árbol del abuelo y del nieto*, en relación al lento desarrollo del mismo, ya que desde su plantación hasta la obtención de los frutos, en plantas silvestres, transcurren unos 30 años (el abuelo planta el árbol y el nieto recoge los frutos).

Se ha cultivado como árbol ornamental en muchos países y hoy día, a la vista de las propiedades terapéuticas de sus hojas, se ha incrementado notablemente su cultivo. Se caracteriza por ser muy resistente a la polución ambiental, creciendo en lugares fuertemente polucionados, donde otras especies encuentran serias dificultades para su desarrollo. También es muy resistente a los ataques de hongos e insectos y posiblemente éste sea uno de los motivos de su supervivencia.

En China, los frutos (en realidad es el ovario fecundado rodeado de un arilo carnoso) se han utilizado en medicina popular fundamentalmente como antitusivo y expectorante y, en menor medida para el tratamiento de la fiebre, antidiarreico, antiasmático y

para el tratamiento de pústulas, granos y otras enfermedades de la piel. No están desprovistos de toxicidad en función de la dosis, especialmente en niños. La hoja estaba reputada de propiedades insecticidas y era muy frecuente colocar hojas entre las páginas de los manuscritos para evitar su deterioro.

En su composición, la hoja de ginkgo contiene *sesquiterpenos* (bilobalide); han sido aislados más de 40 *flavonoides*, mayoritariamente heterósidos derivados del flavonol y biflavonas y en menor proporción flavonas, flavanoles y protoantocianidinas, aunque el contenido de cada derivado flavónico varía en función de la estación del año. *Ginggólidos*, (A, B, C, J y M), mezcla de diterpenos con una estructura particular: pues poseen tres ciclos lactónicos, un resto *ter-butilo* y un encadenamiento *espiro[4-4] nonánico*



Ginkgolido B

Los efectos farmacológicos experimentalmente comprobados tales como aumento de resistencia celular a las situaciones de hipoxia especialmente en tejido cerebral, reducción de edemas cerebrales o retinianos, aumento del flujo sanguíneo, especialmente la microcirculación, mejora de las propiedades reológicas de la sangre, inhibición del PAF aceter, inhibición de la reducción del número receptores muscarínicos y α_2 adrenoreceptores a nivel del hipocampo, actividad antirradicales libres, acción neuroprotectora etc. son debidos a los gingkgólidos y a los flavonoides. Tiene un campo

de aplicación terapéutica perfectamente definido, como son trastornos de pérdida de memoria, descenso de la capacidad de concentración en la senectud, estadios iniciales de demencia vascular y degenerativa; claudicación intermitente, vértigo y tinnitus. Los fitomedicamentos elaborados a base del extracto estandarizado de la hoja de Ginkgo biloba se encuentran hoy día entre los fitomedicamentos más consumidos en países desarrollados.

Los productos naturales

Nuevos fármacos

En el momento actual, el aporte de la naturaleza no queda restringido a la utilización de fitomedicamentos, pues el deseo de todo científico que cultiva esta parcela del saber es aislar compuestos químicos activos, que indudablemente ofrecen muchas más ventajas que los correspondientes extractos de procedencia. No siempre es posible, como acabamos de ver, pero los esfuerzos van dirigidos en ese sentido. Se investiga buscando actividad, seguridad y eficacia, pero sobre todo se buscan estructuras químicas que posean notable actividad lo que permitirá, por modificación estructural conseguir o aumentar su seguridad y eficacia. Sin actividad no es posible progresar en dirección a la seguridad.

La búsqueda de principios activos de la naturaleza también ha experimentado en las últimas décadas un notable crecimiento, después de atravesar un periodo más o menos de abandono en favor de los compuestos sintéticos; posiblemente por las dificultades que presenta la investigación en este campo; por la facilidad de obtención de compuestos de síntesis y posiblemente también por la ausencia de hallazgos que supusieran un avance notable en la terapéutica. Yo

tengo la impresión que el punto de inflexión se inicia en la década de los años 50 con el aislamiento de la Reserpina y otros alcaloides de la *Rauwolfia serpentina*, planta natural de la India, utilizada desde tiempo inmemorial, pues figura en los libros de los Vedas para dormir a los niños, calmar a los locos y combatir las mordeduras de serpiente. El aislamiento de la Reserpina en 1952 con sus propiedades neurolépticas y antihipertensivas supuso un nuevo camino en el tratamiento de dichas enfermedades. Aunque hoy día ya no se utiliza como neuroléptico, le cabe el honor de haber sido una molécula pionera en el inicio de la Psicofarmacología. Mantiene su aplicación como antihipertensivo y es un valioso reactivo en la Farmacología experimental.

En esta breve exposición sobre nuevas moléculas de origen natural que se han ido introduciendo en la terapéutica actual, no voy a glosar, como ya he comentado anteriormente, el amplio capítulo de los antibióticos, que nacieron naturales y fundamentalmente siguen siendo naturales. Solo indicar que en una revisión aparecida en el *Annual Reports of Medicinal Chemistry*, que recopila los fármacos aprobados por la FDA en el periodo 1983-1994, en lo referente a nuevos antibióticos, de un total de 64 nuevas moléculas, 50 tienen un origen natural; bien sin ninguna manipulación (6) o modificadas por semisíntesis (44). Es decir un 78% tiene su origen en la naturaleza.

Alguno de los hallazgos más interesantes, disponibles en la terapéutica actual los comentamos brevemente a continuación:

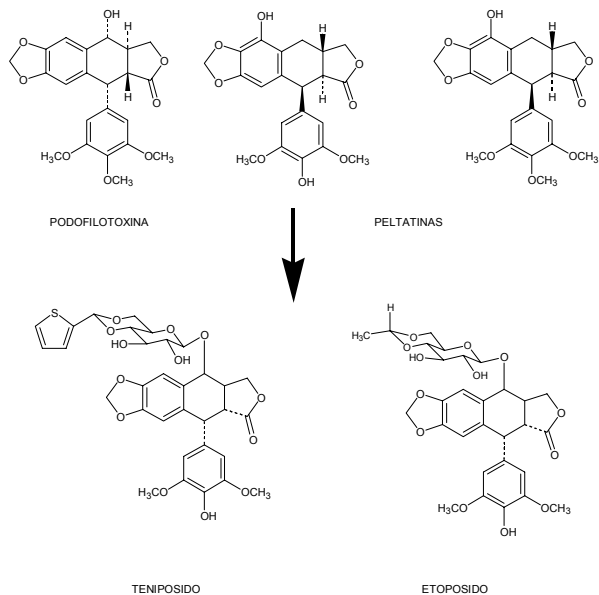
Podofilo

El rizoma de podofilo es un típico ejemplo de una droga que cambia de aplicación terapéutica en el transcurso del tiempo. Los rizomas del *Podophyllum peltatum*, planta originaria de América del

Norte y *Podophylum emodi*, oriunda le la India y China; de la familia de las berberidáceas, han sido usadas durante mucho tiempo como purgante. Se utilizaba la resina que se obtiene por extracción con etanol absoluto y precipitación con agua, el llamado **podofilino**. Si repasamos los libros de principios de siglo, las indicaciones del podofilino son: *...purgante energético, provoca cólicos violentos por los que se le asocia generalmente al extracto de belladona. El podofilino tiene una acción necrosante que se aprovecha en el tratamiento de verrugas, papilomas genitales externos y vegetaciones venéreas....* Han sido precisamente estas indicaciones las que han servido de base para los estudios posteriores.

Del podofilino se han aislado sus constituyentes, fundamentalmente podofilotoxina, desoxipodofilotoxina, α y β peltatinas y 4'-demetil podofilotoxina, derivados lignánicos que se encuentran en forma libre o combinados con una molécula de glucosa formando heterósidos.

Todos estos lignanos están dotados de propiedades antimitóticas. Se unen a la Tubulina impidiendo su polimerización y la consiguiente formación de microtúbulos, paralizando la división celular. Presentan sin embargo efectos tóxicos importantes que impiden su utilización en clínica. Numerosos trabajos de investigación han permitido la obtención de nuevos compuestos, que aprovechando el esqueleto lignano existente en el podofilo - fundamentalmente a partir de la podofilotoxina- mantienen las propiedades antineoplásicas y pueden ser utilizados en clínica como el Etopósido y Tenipósido, útiles en el tratamiento de neoplasias cerebrales, linfomas, linfosarcomas, carcinoma de vejiga (Tenipósido) o cáncer pulmonar de células pequeñas, leucemia mielocítica aguda, linfomas no hodgkinianos (Etopósido)



Antineoplásicos derivados del Podofilino

Vinca

El *Catharantus roseus*, L. Es un pequeño arbusto originario de Madagascar y expandido a lo largo de todas las regiones tropicales del globo, siendo cultivado como planta ornamental en Europa y estados Unidos y últimamente cultivado por su interés terapéutico en muchas partes del mundo: Estados Unidos, Europa, India, Australia, Sudáfrica etc.

En medicina popular era utilizado como planta antidiabética y por esta acción, investigadores canadienses iniciaron su estudio, en orden a evaluar la posible actividad hipoglucemiante. Comprobaron que fracciones no activas como hipoglucemiantes desencadenaban una gran mortalidad en los animales de experimentación, mortalidad originada por infecciones bacterianas, adquiridas como consecuencia de que los extractos administrados producían una selectiva y notable

disminución de glóbulos blancos, leucopenia que despertó el interés de los investigadores en orden a evaluar su posible actividad antineoplásica. Esto motivó el inicio por parte de diversos grupos de investigación de trabajos encaminados a descubrir los constituyentes de dicha acción encontrada en la fracción alcaloídica. Como resultado de intensos y laboriosos trabajos, ya que del *Catharantus* se han obtenido más de 150 alcaloides diferentes, se consiguió el aislamiento de la Vincristina y Vinblastina como los dos alcaloides más valiosos con propiedades antineoplásicas.

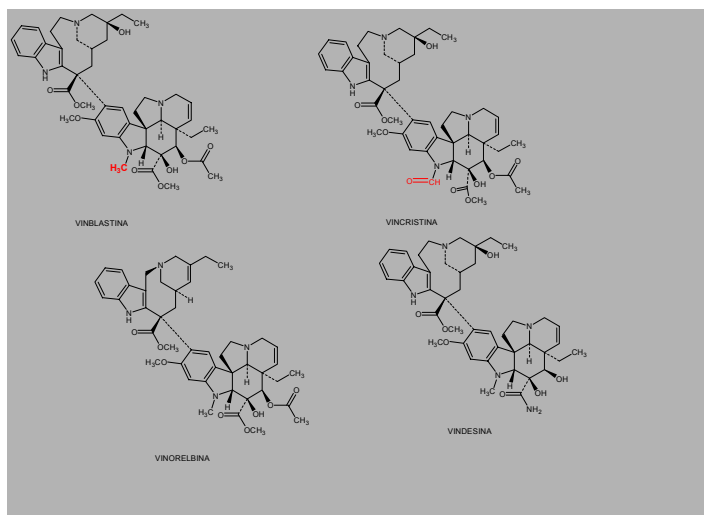
El mayor problema que se planteó fue el de su obtención. En el *Catharantus roseus*, la riqueza en alcaloides es muy baja, del orden del 0,01% y en ese extracto alcaloídico total coexisten más de 150 alcaloides distintos, bastante relacionados estructuralmente y la Vincristina y Vinblastina se encuentran en una concentración aproximada del 0,0002%; es decir, es necesario partir de 500 kg de planta para obtener 1 gr de Vincristina, con la dificultad añadida de que es necesario separar estos alcaloides del resto, lo que obliga a laboriosos y costosos procesos de fraccionamiento.

Dada la complejidad estructural de estas moléculas, no es factible su obtención a través de síntesis química, por lo que los esfuerzos se han dirigido a procedimientos semisintéticos u obtención a partir de cultivos celulares. Desgraciadamente en cultivos celulares no se han conseguido obtener los alcaloides bis-indólicos, por lo que los procedimientos seguidos se fundamentan en obtener los alcaloides monómeros, fundamentalmente Catarantina y Vindolina, que por una parte son más abundantes en la planta y por otra parte, se pueden obtener más fácilmente a partir de cultivos celulares. El acoplamiento entre Catarantina y Vindolina es posible realizarlo utilizando procedimientos químicos o biológicos con peroxidasas

aisladas de células de la planta o recientemente peroxidadas obtenidas del rábano silvestre, para originar un compuesto intermedio posteriormente transformado en Vinblastina. La Vinblastina por oxidación controlada utilizando ácido crómico o por vía microbiológica utilizando *Streptomyces albobrisoleus*, es N-demetilada y transformada en Vincristina.

Es de destacar, que la pequeña diferencia estructural existente entre Vincristina y Vinblastina supone notables diferencias en sus propiedades antineoplásicas. La Vinblastina es utilizada preferentemente en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos, sarcoma de Kaposi y enfermedades de Letterer-Siwe. La Vincristina posee una actividad antineoplásica superior a la Vinblastina pero también es más neurotóxica. Sus indicaciones principales son leucemia aguda, linfoma, sarcoma de células reticulares, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y tumor de Wilm.

Como no podía ser de otra manera, se sigue investigando activamente en los alcaloides del *Catharanthus roseus*, tanto en orden a mejorar los rendimientos de producción como a la obtención de nuevas moléculas de semisíntesis, aprovechando el complejo esqueleto base. Prueba de estos esfuerzos es la aparición en clínica de dos nuevos fármacos: Vindesina y Vinorelbina que, sin duda, no han de ser los últimos que aparezcan con esta procedencia.



Tejo

En la década de los años sesenta, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos acometió un ambicioso programa de screening de plantas o preparados de las mismas que eran utilizadas popularmente en todo el mundo para el tratamiento de patologías que hicieran sospechar una actividad antineoplásica. Una de las plantas estudiadas fue el tejo americano, *Taxus brevifolia*, del que en el año 1971 se aisló un compuesto activo denominado Taxol.

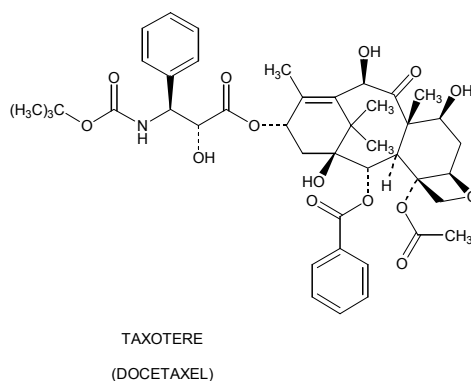
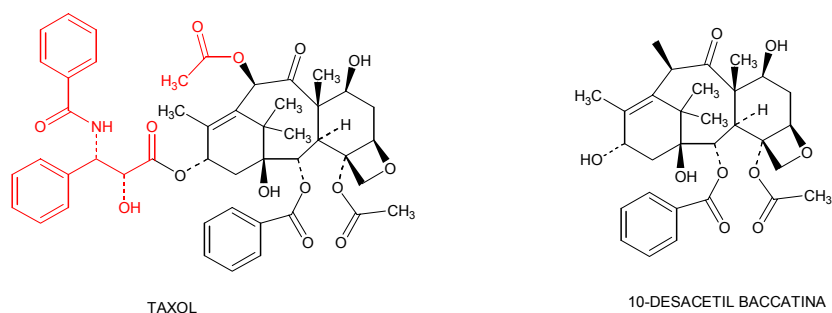
El taxol se localiza fundamentalmente en el tronco del *Taxus brevifolia*, árbol de crecimiento muy lento, ya que tarda unos 100 años en alcanzar su madurez y muy longevo - existen tejos de unos 2,000 años- que crecen en los bosques del Canadá (Columbia británica) y de los Estados Unidos (Oregon, Montana, Idaho, Washington). La riqueza en Taxol es relativamente baja, del orden del 0,01-0,02% en el tronco y mucho menor en las ramas y hojas, por lo que es necesario talar el árbol para proceder a su extracción. De esta forma, es necesario talar unos seis tejos centenarios para poder obtener la

cantidad suficiente de taxol para un solo tratamiento. Con estos condicionantes, la cantidad de taxol que se necesitó para la realización de los ensayos preclínicos y clínicos estuvo a punto de arrasar con las poblaciones naturales americanas de tejos. Esto obligó a intensos trabajos de investigación encaminados a obtener taxol sin originar un desastre ecológico y extinguir una especie con un constituyente muy valioso.

Todas las partes de la planta contienen una serie de derivados diterpénicos llamados **taxanos**, de los que se han aislado más de un centenar en las distintas especies de tejos y el taxol es un miembro de un pequeño grupo de compuestos con una estructura formada por un anillo oxetano y una cadena lateral compleja, por lo que se iniciaron intensos trabajos químicos para poder obtener taxol a partir de taxanos relacionados, más abundantes y presentes en tallos y hojas, cuya recolección no ponía en peligro la supervivencia de la especie. Así a partir de las hojas y ramas del *Taxus baccata*, tejo de crecimiento mucho más rápido se aislaron la baccatina y 10-desacetil baccatina, que por un proceso de semisíntesis es posible su transformación, con lo que en principio se han solucionado las necesidades de taxol.

Recientemente se ha aislado un hongo del interior del leño el *Taxomices adrenae* que posee los genes que expresan el proceso de síntesis del taxol (no se sabe quien los transfirió, si el hongo al árbol o viceversa). En un medio de cultivo adecuado es posible obtener taxol aunque con rendimientos muy bajos (20-50 ng/L de cultivo.). Otro hongo endofítico; *Petalotiopsis microscopa* presente en el *Taxus wallachiana* (tejo no productor de taxanos) es capaz de producir Taxol en cultivos y con mejores rendimientos (60-70 µg/L), lo que abre las puertas a una nueva fuente de obtención de taxol.

Como no podía ser de otra forma, partiendo del esqueleto base proporcionado por la planta se han ensayado multitud de modificaciones, por variación de sustituyentes de la molécula original, alguno de los cuales ha presentado beneficios terapéuticos como es el Docetaxel (Taxotere), utilizado actualmente en clínica para el tratamiento de cáncer de mama y cáncer metastásico de ovario.



Camptotecina

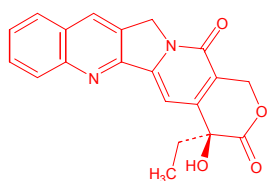
En la década de los años 50, laboratorios de investigación del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos iniciaron un programa de búsqueda dentro del mundo vegetal de posibles precursores de la cortisona. Era la época en que ésta hormona se

comenzaba a obtener por un proceso de semisíntesis a partir de los saponósidos esteroidicos de Dioscoreas productoras de *diosgenina*, plantas tropicales mejicanas, por lo que era muy importante disponer de una materia prima propia. Se recogieron centenares de plantas que fueron meticulosamente identificadas y se prepararon extractos alcohólicos en los que se investigaba, fundamentalmente la cantidad de saponósidos presentes y cualitativamente taninos, alcaloides, flavonoides etc. Cientos de estos extractos fueron guardados y en 1957, el director del Servicio Nacional de Quimioterapia del Cáncer envía al Research Triangle Institute 1000 extractos para que sean sometidos a un ensayo de actividad antitumoral. Entre los extractos enviados figuraba uno procedente de las hojas de la *Camptotheca acuminata* Decne, árbol oriundo de China y del que había unos pocos ejemplares en California, introducidos por el Departamento de Agricultura.

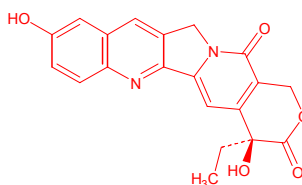
Al año siguiente, de todos los extractos enviados, solo los procedentes de la hoja de Camptoteca poseían una considerable actividad en los ensayos biológicos realizados. Este hecho despierta grandes expectativas y se inicia un proceso de fraccionamiento bio-dirigido, que culmina con el aislamiento y determinación estructural de la Camptotecina.

La Camptotecina muestra un amplio espectro antineoplásico, pero su toxicidad y su escasa solubilidad hacen difícil su utilización en clínica. Es un alcaloide que no forma sales con los ácidos, insoluble en la gran mayoría de disolventes, se disuelve en álcalis por apertura de su anillo lactónico, con pérdida de actividad y solamente es un poco soluble en dimetilsulfóxido. Un derivado de la camptotecina, la 10-hidroxi camptotecina, presente en la planta, aunque en menor proporción (0,05% en la corteza) se muestra más activa. La obtención

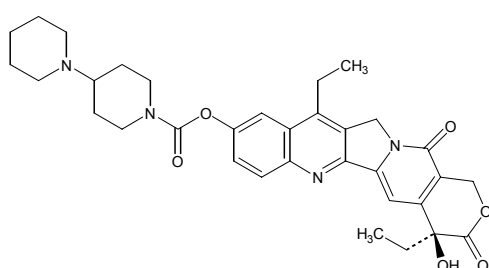
de derivados de la 10-hidroxi-camptotecina y de la camptotecina, han conducido a nuevos antineoplásicos activos, hidrosolubles y que son los utilizados en la terapéutica actual: **Irinotecan** y **Topotecan**.



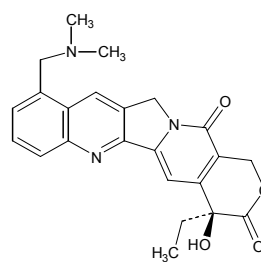
CAMPTOTECINA



10-HIDROXI CAMPTOTECINA



IRINOTECAN



TOPOTECAN

Hoy día, dado que las estructuras químicas de estas moléculas son asequibles, se obtienen totalmente por síntesis química.

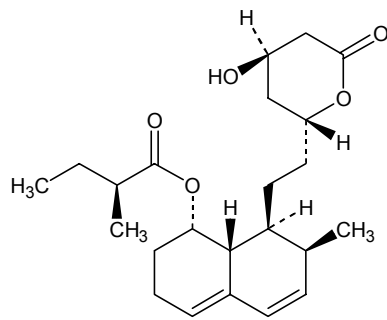
Estatinas

La introducción de procedimientos de screenig seriadados, en los que una vez puesta a punto una determinada técnica posibilita el

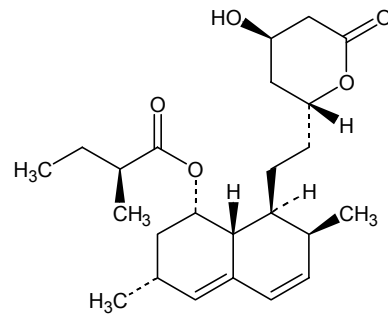
estudio de una serie muy numerosa de productos, ha permitido la detección de numerosas sustancias con interesantes propiedades farmacológicas. Un ejemplo ilustrativo se presenta con el estudio de la *3-Hidroxi-3-metil -glutaril coenzima A reductasa* como posible diana de actuación de fármacos. De cultivos de *Penicilium citrinum* Endo y col de los laboratorios Sankyo y posteriormente del *Penicillium brevicompactum* habían aislado un compuesto inicialmente llamado Compactina muy activo como inhibidor de dicha enzima, recibiendo posteriormente el nombre de **Mevastatina**. Poco después, en cultivos de *Aspergillus terreus* los laboratorios Merck aíslan otra sustancia, también potente inhibidora de dicha enzima; denominada **Lovastatina**, dando lugar al nacimiento de un importante grupo farmacológico, genéricamente llamado **ESTATINAS**, que por ser inhibidores de la *3-hidroxi-3-metil glutaril Coenzima A reductasa* inhiben la síntesis de Colesterol en su fase inicial al bloquear el paso del sustrato 3-hidroxi-3metil glutaril CoA a Mevalonato.

El descubrimiento de las estatinas supuso un notable avance en el tratamiento de las hipercolesterolemias e hiperlipidemias, habiéndose convertido en el tratamiento de elección en pacientes con altos niveles de lipoproteínas de baja densidad con las repercusiones que tienen en el desarrollo de las enfermedades coronarias.

Como no podía ser menos, una vez abierto el camino se han ido obteniendo nuevas moléculas, estructuralmente muy relacionadas con las iniciales que constituyen un arma muy eficaz en el tratamiento de las hipercolesterolemias.



MEVASTATINA



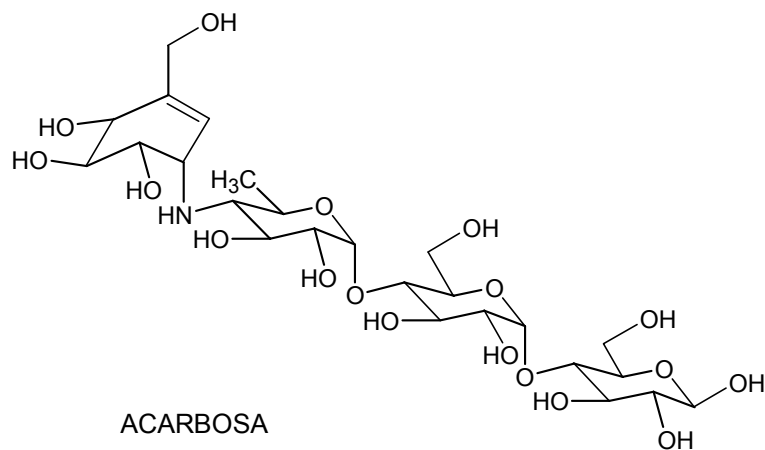
LOVASTATINA

Acarbosa

En la búsqueda de nuevos principios activos para el tratamiento de la diabetes, sobre todo en diabetes tipo I y II, de pacientes no insulino dependientes son muy numerosas las plantas estudiadas en las que se ha encontrado actividad hipoglucemiante, provocando descensos de glucosa en sangre tanto en situaciones normoglucémicas como hiperglucémicas.

Una de las posibilidades de tratamiento consiste en disminuir la absorción de glucosa a nivel gástricointestinal que se puede conseguir con medidas dietéticas a base de una alimentación pobre en glúcidos que constituye uno de las pautas dietéticas de obligado cumplimiento. También es posible alcanzar los mismos objetivos inhibiendo la absorción de glucosa o impidiendo la hidrólisis de los oligoósidos y poliósidos a nivel gástricointestinal que se puede conseguir inhibiendo las α glucosidasas intestinales responsables de la hidrólisis de sacarosa, almidón etc. con la consiguiente disminución de la absorción de glúcidos. En un proyecto de investigación de los laboratorios Bayer encaminado a la búsqueda de inhibidores de α glucosidasas intestinales se aísla de diversas especies del género

Acinoplanes un pseudotetrasacárido que contiene un anillo terminal ciclitol insaturado (BAY g 5421) posteriormente denominado Acarbosa

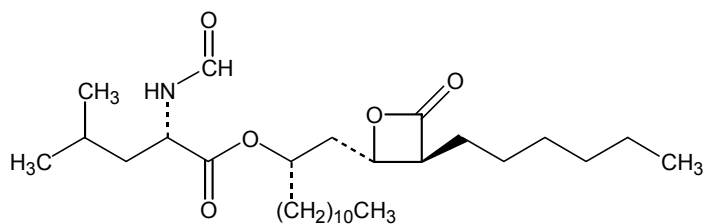


Se utiliza como coadyuvante de la diabetes mellitus asociado tratamientos farmacológicos y medidas dietéticas.

Orlistat

Hace uno meses, los medios de comunicación airearon con notable profusión la aparición de un nuevo medicamento para el tratamiento de la obesidad, dando a entender que dicha patología podía ver sus días contados. El Orlistat (Xenical[®]), compuesto aislado de cultivos de *Streptomyces toxytricini* es el resultado de un proyecto de investigación de Hoffman La Roche dirigido a la búsqueda de inhibidores de lipasas pancreáticas. Administrado conjuntamente con las comidas impide la hidrólisis de los lípidos, origina un incremento en la eliminación de grasas por las heces y por consiguiente un

descenso en la absorción de los ácidos grasos, siendo eficaz en el tratamiento de determinadas obesidades.



ORLISTAT
(XENICAL)

Perspectivas de futuro.

Para conocer las posibilidades de futuro en el campo de los productos naturales es necesario conocer la situación en el momento presente. Según estimaciones más o menos aproximadas, el número de especies vegetales diferentes existentes en el mundo se sitúa alrededor de 500,000 de las que menos de la décima parte han sido sometidas a algún tipo de estudio químico y en menor medida a ensayos farmacológicos y además, es preciso tener en cuenta que muchos estudios han sido realizados en otro tiempo y por lo tanto en ausencia de los conocimientos y tecnología actuales. Esto supone que los recursos naturales siguen siendo los grandes desconocidos, que la naturaleza debe guardar muchas nuevas moléculas que posibiliten nuevos recursos terapéuticos. Existe por lo tanto un inmenso campo de trabajo e investigación que es preciso acometer.

En el momento presente, ¿hacia dónde caminan las investigaciones?. Esquemáticamente podemos encuadrarlas en cuatro direcciones principales:

1. Nuevos estudios sobre plantas ya conocidas, muchas utilizadas en medicina popular en nuestro entorno, en orden a un mejor conocimiento de sus constituyentes y propiedades farmacológicas.

2. Estudio de plantas utilizadas en las medicinas populares de las viejas civilizaciones, como son la medicina popular china; japonesa (Kampoo), India (Vedas), latinoamericanas.

3. Estudio químico y farmacológico de plantas no conocidas popularmente y no estudiadas hasta el momento presente, fundamentalmente las procedentes de las regiones tropicales y subtropicales del globo que es donde se concentra la mayor biodiversidad de especies. Se estima que más de las tres cuartas partes de las especies terrestres existentes en la tierra se concentran en esta zona.

4. Estudio químico y farmacológico del mundo marino. El mar, hasta hace muy poco tiempo estaba prácticamente inexplorado, pero desde hace unas décadas se le ha prestado una notable atención a la vista de sus enormes posibilidades.

Desde el punto de vista de la intensidad de la investigación, se puede comprobar que los mayores esfuerzos se dedican a la búsqueda de nuevos recursos terapéuticos para aquellas patologías que presentan una mayor incidencia en la población de los países

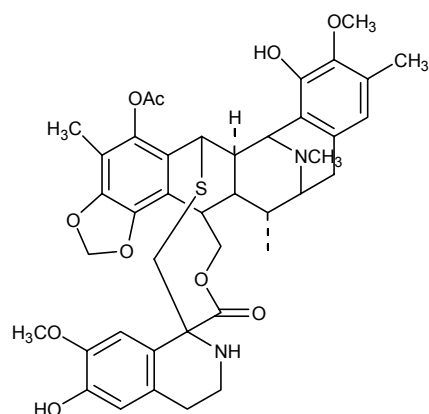
con alto nivel de desarrollo y, de aquellas patologías que están más limitadas en recursos terapéuticos. Antibióticos y antifúngicos; antineoplásicos; antivirales y enfermedades neurológicas son posiblemente los grupos de mayor impacto y esfuerzo investigador por parte de la comunidad científica y de la industria farmacéutica.

Sería imposible hacer una revisión mínimamente significativa de las nuevas moléculas de origen natural que en estos momentos son candidatas a figurar en un futuro más o menos próximo como realidades terapéuticas, por lo que me limitaré a mencionar, a título de ejemplo, alguna de las moléculas más prometedoras.

Antineoplásicos

Ecteinascidin 743

Las Ecteinascinas constituyen un conjunto de alcaloides aislados de un tunicado del Caribe *Ecteinascidia turbinata* que están dotados de intensas propiedades antineoplásicas. De todas las ecteinascidinas aisladas (E-583; E-594; E-596; E-597; E-729; E-743; E-745; E-970). la E-743, aislada en 1990 ha sido seleccionada por sus propiedades para su desarrollo como anticancerígeno



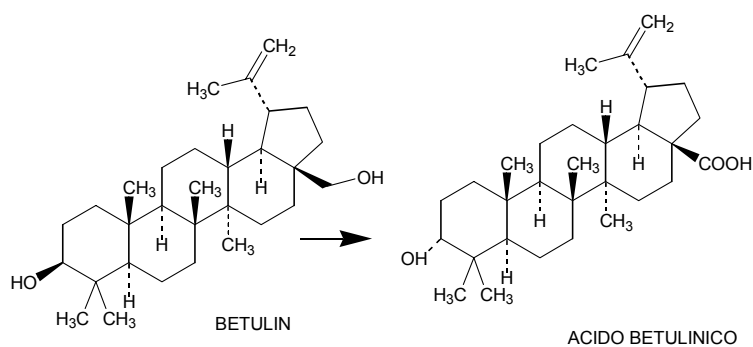
ECTEINASCIDIN 743

Actúa en el proceso de división celular provocando la desorganización de la red de microtúbulos y como agente alquilante específico de la guanina.

Han finalizado los ensayos clínicos en fase I en cinco centros de Europa y han iniciado los ensayos en Fase II en 14 países europeos para el tratamiento de 14 tipos de cancer.

Ácido betulínico

El descubrimiento de la actividad farmacológica del ácido betulínico es un consecuencia de los trabajos de recopilación de extractos de plantas realizados por el Instituto Nacional del Cancer de Estados Unidos. Un extracto alcohólico del tallo de *Zizyphus mauritiana* , planta popular en China, mostró una toxicidad selectiva sobre cultivos celulares de melanomas humanos. De dicho extracto se aisló el compuesto responsable de la actividad, el ácido betulínico, comprobándose que dicho ácido es selectivo y específico como antimelanoma, tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*.



El ácido betulínico, a diferencia de la generalidad de los antineoplásicos no posee elevada toxicidad, ni aguda ni crónica. Actúa a nivel mitocondrial provocando la liberación de *caspasas*, que originan alteraciones en la permeabilidad de la membrana mitocondrial disparando el proceso de apoptosis celular.

El ácido betulínico se encuentra en pequeña concentración en el *Zizyphus* por lo que fue necesario buscar alternativas que permitieran obtener cantidades suficientes para el desarrollo de los ensayos clínicos a los que se encuentra sometido. Hoy se obtiene a partir del precursor, Betulin presente en el abedul.

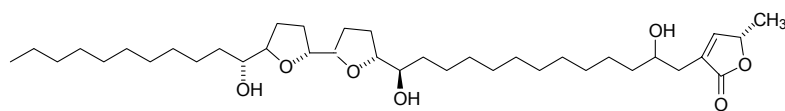
Acetogeninas de Anonáceas

Las Anonáceas desde el punto de vista químico es una de las familias botánicas de habitat tropical más recientemente estudiadas. Hasta 1982 los trabajos se habían centrado principalmente en el estudio, aislamiento e identificación de sus alcaloides de naturaleza isoquinoleínica, de los que se habían aislado más de 300. En 1982 se aísla por primera vez una acetogenina, *uvaricina*, dotada de propiedades antileucémicas, despertando un notable interés por este grupo químico, inédito hasta entonces y exclusivo hasta el momento de esta familia botánica. Desde 1982 hasta el momento presente se

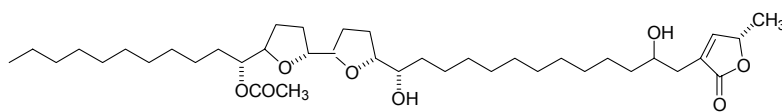
han aislado más de 700 acetogeninas nuevas, lo que pone de manifiesto la importancia que se le ha concedido a este grupo de compuestos.

Químicamente derivan de cadenas de ácidos grasos de 32-34 átomos de carbono con una lactona terminal $\alpha\beta$ insaturada, con 1, 2 ó 3 anillos tetrahidrofuránicos localizados a lo largo de toda la cadena hidrocarbonada en donde es posible encontrar sustituyentes oxigenados (hidroxilos, acetoxilos, cetonas) y dobles enlaces.

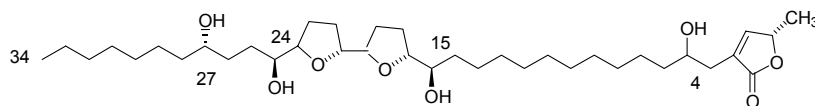
Biológicamente las acetogeninas son los inhibidores más potentes que se conocen del complejo I mitocondrial, el sistema de transporte de electrones NADH ubiquinona oxidoreductasa y también son potentes inhibidores de NADH oxidoreductasa de las membranas plasmáticas de células cancerígenas. Así, por ejemplo trilobactin y asinomycin ejercen efectos citotóxicos sobre determinados cultivos de células tumorales humanas a concentraciones $DE_{50} = 10^{-12} \mu M$, es decir, mil millones de veces más activas que la adriamicina utilizada como patrón.



ASIMICIN



UVARICIN- 1982



27-HIDROXI BULLATACIN

La acción inhibidora sobre los sistemas de transporte de electrones a nivel mitocondrial supone una disminución en la producción de ATP, que es la causa que desencadena el proceso de apoptosis celular. Recientes estudios han puesto de manifiesto que las acetogeninas son activas sobre células tumorales multirresistentes a otros antineoplásicos.

Están dotadas también de actividad antihelmíntica, antimalárica, antiprotozoaria e insecticida. A concentraciones de 1000 ppm en una formulación diaria, originan una notable toxicidad.

Todas estas propiedades han despertado un gran interés en biólogos, farmacólogos, botánicos, químicos etc. Es necesario acometer la síntesis química de aquellas acetogeninas más activas y selectivas, ya que muchas de ellas son bastante raras y escasas en la naturaleza para poder disponer así del suficiente material que permita su evaluación farmacológica, tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*. Ya que constituyen uno de los grupos más prometedores de nuevos medicamentos.

Inhibidores de la Angiogénesis.

Una de las alternativas prometedoras en la investigación y tratamiento del cáncer lo constituye un grupo de compuestos denominados inhibidores de la angiogénesis. Son fármacos que bloquean el desarrollo y formación de nuevos vasos sanguíneos. En un tejido normal, los nuevos vasos se forman durante el proceso de crecimiento tisular, durante el desarrollo fetal y durante el ciclo reproductivo femenino. Las células endoteliales que forman las paredes de los vasos son la fuente de formación de los nuevos vasos que bajo determinadas situaciones adquieren una notable capacidad de dividirse y migrar para crear una nueva red de microvasos. Es un

proceso que se desarrolla en una serie de fases perfectamente establecidas y está regulado por un conjunto de factores, unos inhibidores y otros promotores de la misma. Al menos se conocen 15 proteínas capaces de activar el crecimiento de las células endoteliales y su migración. De todos ellos, los más importantes son: factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Cada uno de ellos realiza una serie de funciones perfectamente definidas.

En el desarrollo de un proceso tumoral, la proliferación de nuevas células requiere la aparición de una nueva red de vasos que asegure el suministro de oxígeno y nutrientes a las nuevas células. Los tumores sólidos no pueden progresar en tamaño por encima de los 2 mm³ si no establecen un nuevo sistema de aporte de nutrientes, por lo que al inicio del proceso tumoral se produce una estimulación de los factores promotores de la angiogénesis que permita el desarrollo del mismo. Es comprensible que la inhibición de la angiogénesis va a impedir el desarrollo y proliferación de las células tumorales y consiguientemente la migración de las mismas a otros tejidos.

Los inhibidores de la angiogénesis no actúan sobre la célula tumoral, no son citotóxicos como los antineoplásicos convencionales y por lo tanto no van a originar los efectos secundarios indeseables típicos de éstos, como son: depresión de médula ósea, vómitos, caída del cabello etc. Por el mismo motivo se evita la aparición de resistencias ya que uno de los problemas en el tratamiento con antineoplásicos es la aparición de células tumorales multirresistentes derivadas de mutaciones de las mismas.

Por otra parte, al actuar sobre una diana distinta puede ser ventajoso el tratamiento combinado de antineoplásicos tóxicos para la célula tumoral e inhibidores de la angiogénesis.

En el momento actual y bajo la supervisión del Instituto Nacional del Cáncer se encuentran sometidos a ensayos clínicos un numeroso grupo de compuestos. Como productos naturales podemos citar:

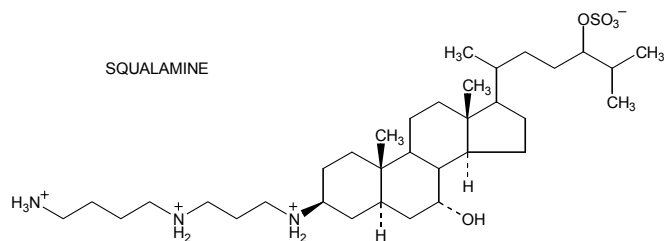
Combrestatin A-4

Del árbol africano *Combretum caffrum* se han aislado una mezcla de compuestos de naturaleza polifenólica de la que se ha aislado como componente más interesante el Combrestatin A-4, del que se han iniciado este año los ensayos clínicos en Fase II.

Extracto de cartílago de Tiburón

Es el primer derivado de tiburón ensayado por el Instituto Nacional del Cáncer. Los tiburones no padecen cáncer y según los defensores de las medicinas alternativas, estos escualos poseen la capacidad de luchar contra los procesos tumorales en sus cuerpos. Es un extracto líquido, estandarizado que está en ensayos clínicos en fase III en Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de tumores de pulmón de células pequeñas.

Del hígado de otro tiburón *Squalus acantas* se ha aislado un compuesto Squalamina que en la actualidad también se encuentra en ensayo clínico Fase II para el tratamiento de cáncer de pulmón de célula pequeña



En fase de estudio experimental se encuentran muchas mas sustancias naturales en la que se ha detectado actividad antiangiogénica tales como: derivados flavónicos (genisteina, fisetina, isoliquiritósido); polisacáridos (κ , λ y τ carrageninas y tecogalan); Ginsenosídeos Rg₃ y Rb₂; triterpenos como ácido oleanólico y ácido ursólico.

Antivirales

La aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la identificación del virus responsable de dicha enfermedad trajo consigo un notable incremento investigador en la búsqueda de nuevos fármacos activos para su tratamiento. Como no podía ser de otra forma, multitud de sustancias naturales han sido sometidas a ensayos para evaluar la posible actividad antiviral. El mayor ensayo de este tipo es llevado a cabo en Estado Unidos bajo los auspicios del Instituto Nacional del Cancer, que evalúa cada año la posible actividad de más de 4500 extractos de plantas y compuestos aislados de las mismas.

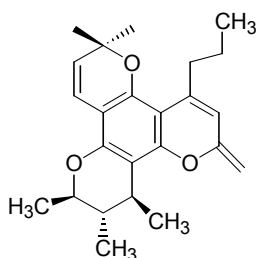
Estos estudios han puesto de manifiesto la actividad de numerosos compuestos naturales que actúan a lo largo de las diversas etapas del ciclo de replicación del virus. He aquí algunos ejemplos:

Inhibidores de la adsorción a la membrana celular polisacáridos sulfatados, alcaloides, cumarinas glucocumarina, licopiranocumarina), derivados fenólicos (ácido cafeico, ácido catéquico y derivados), taninos, triterpenos y saponósidos (glicirricina); *inhibidores de su fusión con la célula* (ácido betulínico), lectinas; *inhibidores de la transcriptasa inversa* cumarinas (calanólidos), alcaloides (protoberberinas), flavonoides, iridoides (fulvoplumirina); *inhibidores de proteasas* (ácido ursólico), santonas (mangostin) *inhibidores de su liberación* : naftodiantronas (hipericina y pseudohipericina). Además de una serie de compuestos activos pero en los que no ha sido posible determinar exactamente su punto concreto de actuación como son papaverina, gossypol, acetomanan etc.

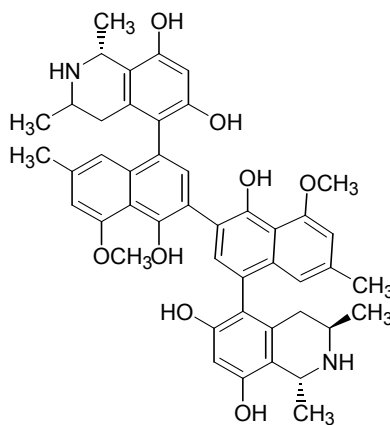
De todos los compuestos hasta ahora ensayados, las expectativas de mejores resultados se presentan dentro del grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa y concretamente dos sustancias:

Una cumarina, (+) - **Calanólido** aislada del *Calophyllum lanigerum*, árbol tropical originario de Malasia. Estudios *in vitro* han demostrado su actividad frente al HIV-1, incluso para cepas resistentes al AZT y otros inhibidores de la transcriptasa inversa. Una vez superadas las dificultades de aprovisionamiento de dicha molécula, pues ese isómero es el activo, los laboratorios MediChem Pharmaceuticals y el estado de Sarawak en Malasia han iniciado el desarrollo de un ensayo clínico para evaluar sus posibilidades de utilización en enfermos de Sida.

El otro compuesto es un alcaloide aislado de una liana oriunda de Camerún *Aristolcladus korupensis* llamado Michellamine B, que se encuentra en la primera fase de estudios preclínicos.



(+)- CALANOLIDO

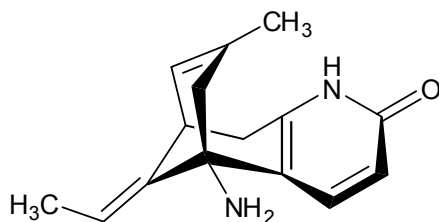


MICHELLAMINE B

Enfermedades neurológicas.

Hupericina

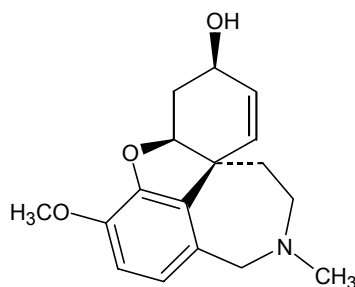
Desde hace muchos años en ciertas regiones de la China continental los ancianos toman una infusión elaborada con las hojas de *Huperizia serrata* para mejorar sus condiciones mentales, fundamentalmente la pérdida de memoria. En 1980 científicos chinos aislan de dichas hojas la Huperizina A que demuestra ser un inhibidor reversible de la colinesterasa, potente y selectivo.



En ensayos clínicos previos realizados en China la huperizina se ha mostrado como un buen candidato para el tratamiento de desórdenes neurológicos de origen colinérgico, mejorando los procesos de aprendizaje, memoria y comportamiento en enfermos con Alzheimer. Los resultados obtenidos hacen pensar que la huperizina es más selectiva y menos tóxica que otros inhibidores de la colinesterasa ya comercializados como el donepazilo y tacrina. Se están iniciando ensayos clínicos en Estados Unidos.

Galantamina

Es un alcaloide aislado a principios de la década de los años 50 de la *Galanthus nivalis*, planta de origen caucásico localizada en Bulgaria y Turquía. Es utilizada en medicina popular para el tratamiento de neuralgias faciales, generalmente en aplicaciones tópicas. Los trabajos sobre la actividad farmacológica de la galantamina han sido realizados en la década de los 60 por científicos búlgaros y rusos y no han sido accesibles a la comunidad científica occidental hasta hace muy poco tiempo. Es un inhibidor competitivo de la colinesterasa, muy bien tolerado en largos tratamientos, con aparente ausencia de efectos secundarios.



Galantamina ha sido aprobada recientemente en Austria para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Nivalin®). En el Reino Unido los laboratorios Shire Pharmaceuticals y Janssen Pharmaceutical han finalizado un ensayo clínico en fase II y se está iniciando un ensayo en fase III.

Hipocolesterolemiantes

Si los inhibidores de la *3-hidroxi-3-metil glutaril Coenzima A reductasa* supusieron un notable avance en el tratamiento de las hipercolesterolemias e hiperlipidemias, el proceso investigador no se ha detenido. Merck y Glaxo Wellcome, casi simultáneamente han aislado un grupo de metabolitos de diferentes especies de hongos del género *Phoma* que son potentes inhibidores de la *escualeno sintetasa*, enzima que cataliza el paso del farnesil pirofosfato a escualeno en la biosíntesis del colesterol. Desde el punto de vista teórico, el bloqueo de la síntesis de colesterol a este nivel es más ventajoso que a nivel de la 3HMG CoA reductasa, pues no se ven afectados otros isoprenoides esenciales y necesarios para el crecimiento celular como la ubiquinona. Han sido aislados numerosos metabolitos con esta actividad y se les conoce con el nombre de ácidos zaragozicos o ESCUALESTATINAS. Estudios iniciales han demostrado su actividad, pero también se ha detectado actividad hepatotóxica en animales de experimentación por lo que se están llevando a cabo estudios químicos para obtener derivados que no presenten hepatotoxicidad.

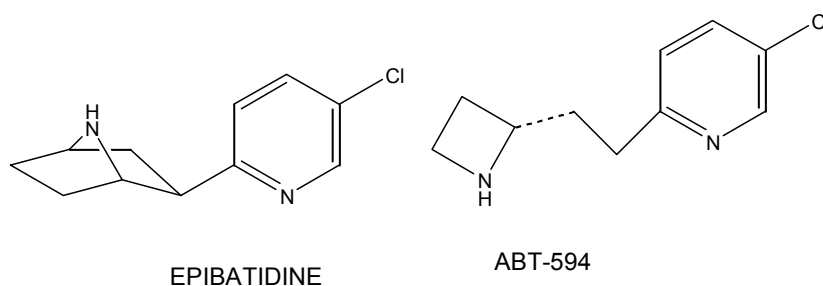
Analgésicos

El dolor ha sido una constante preocupación a lo largo de la vida del hombre en la tierra. La naturaleza nos ha proporcionado la

morfina, el mejor analgésico conocido, pero sus efectos indeseables han motivado que se siga a la búsqueda del analgésico ideal.

Quiero terminar esta exposición con la esperanza de poder acercarnos un poco más al analgésico ideal, proporcionado en su inicio por la naturaleza, y para ser un poco más original procedente del reino animal.

En 1976, Daly y colaboradores encuentran que un extracto de la piel de una rana de Ecuador, *Epipedobacter tricolor* tiene un poder analgésico 200 veces superior a la morfina y esta acción analgésica no está mediada por la interacción con ninguno de los receptores morfínicos, lo que anuncia la ausencia de farmacodependencia y síndrome de abstinencia. Iniciado el estudio de los constituyentes de dicho extracto, en 1992 se establece la estructura de la Epibatidina alcaloide responsable de la actividad. Actúa interaccionando con el receptor nicotínico de la acetil colina a nivel neuronal. Sin embargo la Epibatidina no solo es fuertemente analgésica sino que es también muy tóxica desencadenando convulsiones, parálisis y muerte. Investigadores de los laboratorios Abbot inician un trabajo en el que después de un screening de más de 500 moléculas obtienen un compuesto denominado ABT-594 con unas propiedades analgésicas comparables a las de la morfina, no produce tolerancia ni farmacodependencia, ni síndrome de abstinencia.



El ABT-594 se encuentra en ensayos clínicos en fase I y constituye una nueva esperanza para el tratamiento del dolor.

- Semet De, P. A. G. M., Keller, K, Hiinsel, R., and Chandler, R. F.** Adverse effects of Herbal Drugs. [2 vol]. **1993**. Berlin, Springer-Verlag.
- Hori, T, Ridge, R. W., Tulecke, V, Tremouillaux-Guiller, J, and Trobe, H.** Ginkgo biloba. A Global Treasure. **1997**. Tokyo, Springer-Verlag.
- Lawson, Larry D. and Rudolf Bauer.** Phytomedicines of Europe. ACS Symposium Series 691. **1998**. Washington, American Chemical Society.
- Blumental, M.** The complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. **1998**. Austin (Texas), American Botanical Council.
- Prendergart, H. D. V., Elkin, N. L., Harris, D. R, and Houghton, P. J.** Plant for Foods and Medicine. Proceedings of the joint conference of the Society for Economic Botany and the International society of Ethnopharmacology. **1998**. Kew, The Royal Botanic Gardens.
- Bonati, A.** How and why should we standardize phytopharmaceutical drugs for clinical validation? *JEthnopharmacol.* 32, 195-197. **1991**.
- Butterweck, V., Wall, A., Lieflander, Wulf U., Winterhoff, H., and Nahrstedt, A.** Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry.* 30 Suppl 2, 117- **124**. **1997**.
- Carol A. Neval, Linda A. Anderson, and David Phillipson** . Herbal Medicines. A Guide for Health-Care Professionals. **1996**. London, The Pharmaceutical Press.
- Cheng, D. H. and Tang, X. C.** Comparative studies of huperzine A, E2020, and tacrine on behavior and cholinesterase activities. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 60 [2], 377-386. **1998**.

- Dark, G. G., Hill, S. A., Prise, V. E., Tozer, G. M., Pettit, G. R., and Chaplin, D. J.** Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res* 57 [10], 1829-1834. 15-5-1997.
- Dharmaratne, H. R., Wanigasekera, W. M., Mata, Greenwood E., and Pezzuto, J.** M. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase activity by cordatolides isolated from *Calophyllum cordato-oblongum* [letter]. *Planta Med.* 64 [5], 460-461.1998.
- Feras Q..Alali, Xiao-Xi Liu, and McLaughling, J. L.** Annonaceous acetogenins: Recent progress. *J.Nat.Prod.* 62,504-540.1999.
- Fujioka, T.** [Inhibitory action of natural compounds of microbial origin on cholesterol metabolism. *Nippon. Yakurigaku.Zasshi.* 110 Suppl1, 75P-80P. 1997.
- Fulda, S., Sus in, S. A., Kroemer, G., and Debatin, K. M.** Molecular ordering of apoptosis induced by anticancer drugs in neuroblastoma cells. *Cancer Res* 58 [19], 4453-4460. 1-10-1998.
- Fulda, S., Jeremias, I., Steiner, H. H., Pietsch, T., and Debatin, K. M.** Betulinic acid: a new cytotoxic agent against malignant brain-tumor cells. *Int.J.Cancer*82 [3], 435-441. 30-7-1999.
- Garcia Rocha, M., Garcia Gravalos, M. D., and Avila, J.** Characterization of antimetabolic products from marine organisms that disorganize the microtubule network: Ecteinascidin 743, isohomohalichondrin B and LL-15. *British J.of Cancer*73 [8], 875-883. 1996.
- Gordon, H., Newman, D. J., and Snader, K. M.** Natural products in drug discovery and development. *J.Nat.Prod.* 60, 52-60. 1997.
- Guerciolini, R. Mode of action of orlistat.** *Int.J. Obes. Relat.Metab.oisord.* 21 Suppl 3, S12-S23. 1997.
- Hallock, Y. F., Manfredi, K. P., Dai, J. R., Cardellina, J. H., Gulakowski, R. J., McMahon, J. B., Schaffer, M., Stahl, M., Gulden, K. P., Bringmann, G., Francois, G., and Boyd, M. R.** Michellamines D-F, new HIV-inhibitory dimeric naphthylisoquinoline alkaloids, and korupensamine E, a new antimalarial monomer, from *Ancistrocladus korupensis*. *J.Nat.Prod.* 60 [7], 677-683.1997.
- Hippins, H. St.** John wort (*Hypericum perloratum*). A herbal antidepressant. *Curr.Med.Res.Opin.* 14 [3], 171-184. 1998.

Hollander, P. A., Elbein, S. C., Hirsch, I. B., Kelley, D., McGill, J., Taylor, T., Weiss, S. R., Crockett, S. E., Kaplan, R. A., Comstock, J., Lucas, C. P., Lodewick, P. A., Canovatchel, W., Chung, J., and Hauptman, J. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21 [8], 1288-1294. **1998.**

Ivan A. Ross. Medicinal Plants of the World. chemical constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. **1999.** Totowa, New Jersey, Humana Press.

Iyer, S., Chaplin, D. J., Rosenthal, D. S., Boulares, A. H., U, L. V., and Smulson, M. E. Induction of apoptosis in proliferating human endothelial cells by the tumor-specific antiangiogenesis agent combretastatin A-4. *Cancer Res* 58 [20], 4510-4514. **15-10-1998.**

Jossey, E. S. and Tukett, R. L. St. John wort: a new alternative for depression? *Int.J.Clin.Pharmacol. Ther.* 37 [3], 111-119. **1999.**

Kashiwada, V., Wang, H. K., Nagao, T., Kitanaka, S., Vasuda, I., Fujioka, T., Yamagishi, T., Cosentino, L. M., Kozuka, M., Okabe, H., Ikeshiro, V., Hu, C. O., Veh, E., and Lee, K. H. Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids. *J.Nat.Prod.* 61 [9], **1090-1095.1998.**

Krzeski, T., Kazon, M., Borkowski, A., Witeska, A., and Kuczera, J. Combined extracts of *Urtica dioica* and *Pygeum africanum* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Double-blind comparison of two doses. *Clin. Ther* 15 [6], **1011-1020.1993.**

Lin, H. C., Ding, H. V., and Wu, V. C. Two novel compounds from *Paeonia suffruticosa*. *J.Nat.Prod.* 61 [3], **343-346.1998.**

Manez, S., Recio, M. C., Giner, R. M., and Rios, J. L. Effect of selected triterpenoids on chronic dermal inflammation. *Eur.J.Pharmacol.* 334 [1], 103-105. **3-9-1997.**

Martin, J. M., Madigoski, S. R., Ze-ming G, Wu, J, and McLaughling, J. L. Chemical defense in the Zebra swallowtail butterfly, *Eurytides marcellus*, involving annonaceous acetogenins. *J.Nat.Prod.* 62, 2-4. **1999.**

Mary, A., Renko, D. Z., Guillou, C., and Thal, C. Potent acetylcholinesterase inhibitors: design, synthesis, and structure-activity relationships of bis-interacting ligands in the galanthamine series. *Bioorg. Med. Chem.* 6 [10], 1835-1850. **1998.**

- McKee, T. C., Covington, C. D., Fuller, R. W., Bokesch, H. R., Young, S., Cardellina, J. H., Kadushin, M. R., Soejarto, D. D., Stevens, P. F., Cragg, G. M., and Boyd, M. R.** Pyranocoumarins from tropical species of the genus *Calophyllum*: a chemotaxonomic study of extracts in the National Cancer Institute collection. *J.Nat.Prod.* 61 [10], **1252-1256.1998.**
- Miller, D. R., Anderson, G. T., Stark, J. J., Granick, J. L., and Richardson, D.** Phase III trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J.Clin.Oncol.* 16 [11], **3649-3655.1998.**
- Moraes, C. R., Burandt-CL, Jr, Bastos, J. K., Nanayakkara, D., Mikell, J., Thurn, J., and McChesney, J. D.** Evaluation of four *Narcissus* cultivars as potential sources for galanthamine production [letter]. *Planta Med.* 63 [5], **472-474.1997.**
- Newman, R. A., Chen, W., and Madden, T. L.** Pharmaceutical properties of related calanolide compounds with activity against human immunodeficiency virus. *J.Pharm.Sci.* 87 [9], 1077-1080. **1998.**
- Orsini, F., Pelizzoni, F., Bellini, B., and Miglierini, G.** Synthesis of biologically active polyphenolic glycosides (combretastatin and resveratrol series). *Carbohydr.Res* 306 [3-4], **95-109.20-6-1997.**
- Patocka, J.** Huperzine A—an interesting anticholinesterase compound from the Chinese herbal medicine. *Acta Medica Hradec.Kralove.* 41 [4], 155-157. **1998.**
- Paul Dewick.** Medicinal Natural Products. A Biosynthetic approach. **1997.** New York, John Wiley & Sons.
- Rhodes, L., Primka, R. L., Berman, C., Vergult, G., Gabriel, M., Malice, P., and Gibelin, B.** Comparison of Finasteride (Proscar registered), a 5- α - reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in vitro and in vivo 5- α - reductase inhibition. *Prostate* 22 [1], 43-51. **1993.**
- S.Cañigueral, R.Vila, and M.Wichtl.** Plantas Medicinales para Inlusión y Tisanas. **1998.** OEMF International,
- Schmidt, M. L., Kuzmanoff, K. L., Ling, Indeck L., and Pezzuto, J. M.** Betulinic acid induces apoptosis in human neuroblastoma celllines. *Eur.J.Cancer* 33 [12], **2007-2010.1997.**

- Sills-AK, Jr, Williarns, J. I., Tyler, B. M., Epstein, D. S., Sipos, E. P., Davis, J. D., McLane, M. P., Pitchford, S., Cheshire, K., Gannon, F. H., Kinney, W. A., Chao, T. L., Donowitz, M., Lateria, J., Zasloff, M., and Brern, H.** Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth in vivo and perturbs embryonic vasculature. *Cancer Res* 58 [13], 2784-2792. 1-7-1998.
- Sirnren, U., Burkard, W., Berger, Schaffner, W., and Lundstrorn, K.** Extracts and constituents of *Hypericum perforatum* inhibit the binding of various ligands to recombinant receptors expressed with the Semliki Forest virus system. *J.Recep.Signal Transduc.Res* 19 [1], 59-74.1999.
- Spino, C., Dodier, M., and Sotheeswaran, S.** Anti-HIV coumarins from *Calophyllum* seed oil. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 8 [24], 3475-3478.15-12-1998.
- Tanirnoto, T., Harnano, K., Onodera, K., Hosoya, T., Kakusaka, M., Hirayarna, T., Shirnada, Y., Koga, T., and Tsujita, Y.** Biological activities of novel zaragozic acids, the potent inhibitors of squalene synthase, produced by the fungus, *Mollisia* sp. SANK 10294. *J.Antibiot. Tokyo.* 50 [5], 390-394. 1997.
- Teufel-Mayer, J and Gleitz, J.** Effect on long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1 A and 5-HT2A receptors. *Pharmacopsychiatry.* 30 supp. 2,113-116.1997.
- Teufel, Mayer R. and Gleitz, J.** Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1 A and 5-HT2 A receptors. *Pharmacopsychiatry.* 30 Suppl 2, 113-116. 1997.
- Valoti, G., Nicoletti, MI., Pellegrino, A, Jirnen, J., Hendriks, H., D'Incalci, M, Faircloth, G., and Giavazzi, R.** Ecteinascidin-743, a new marine natural product with potent antitumor activity on human ovarian carcinoma xenografts. *Planta Medica* 1, 1-1. 1998.
- Varro E.Tyler.** *The Honest Herbal.* 3^a. 1993. New York, Pharmaceutical Products Press.
- Varro E.Tyler.** *Herbs of Choice. The Therapeutic use of Phytomedicinals.* 1994. New York, Pharmaceutical Products Press.
- Ved, H. S., Koenig, M. L., Dave, J. R., and Doctor, B. P.** Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate. *Neuroreport.* 8 [4], 963-968. 3-3-1997.

- Vlietinck, A. J., De Bruyne, T., Apers, S., and Pieters, L. A.** Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Medica* **64**,97-109.1997.
- Vlietinck, A. J., De-Bruyne, T., Apers, S., and Pieters, L. A.** Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med.* 64 [2], 97-109. 1998.
- Volz, H. P.** Controlled clinical trials of hypericum extracts in depressed patients--an overview. *Pharmacopsychiatry.* 30 Suppl2, **72-76.1997.**
- Wagner, H.** Leading structures of plant origin for drug development. *J.Ethnopharmacol.* 38, 105-112. 1993.
- White, E. L., Chao, W. R., Ross, L. J., Borhani, D. W., Hobbs, P. D., Upender, V., and Dawson, M. I.** Michellamine alkaloids inhibit protein kinase C. *Arch.Biochem.Biophys.* 365 [1], **25-30.1-5-1999.**
- WHO.** Selected Medicinal Plants. 1999. World Health Organization.
- Will, J. J., Ishani, A., Stark, G, Mac Donald, R., and Murlow, C.** Saw palmetto extract for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systemic review.*JAMA* 280 [18], 1604-1609. 1998.
- Xu, Z. O., Hollingshead, M. G., Borgel, S., Elder, C., Khilevich, A., and Flavin, M. T.** In vivo anti-HIV activity of (+)-calanolide A in the hollow fiber mouse model! *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 [2], 133-138. **18-1-1999.**
- Yue-Zong Shu.** Recent natural products based drug development: A pharmaceutical industry perspective. *J.Nat.Prod.* 61, 1053-1071. 1999.