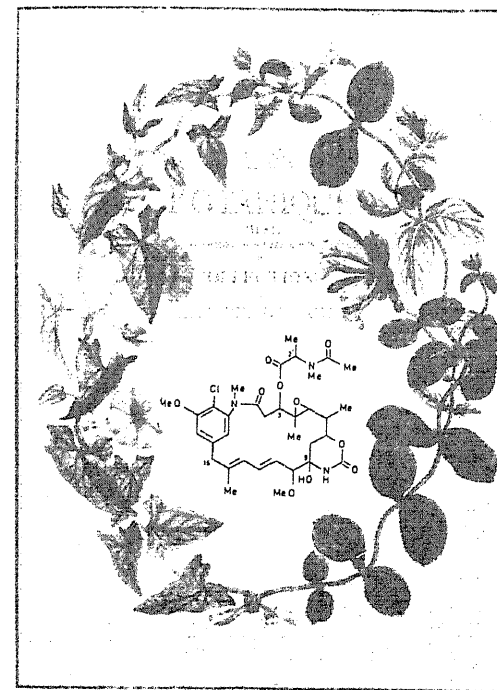
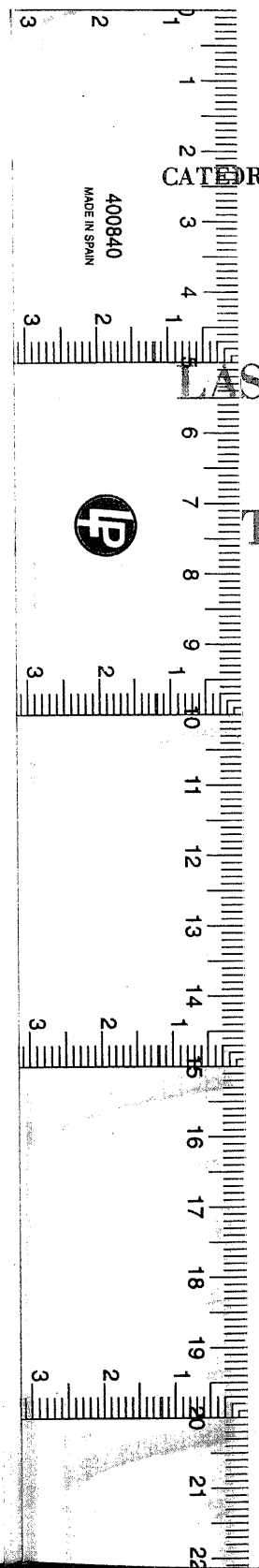


JESUS CABO TORRES  
CATEDRATICO DE FARMACOGNOSIA Y FARMACODINAMIA

LAS PLANTAS MEDICINALES  
EN LA  
TERAPEUTICA ACTUAL

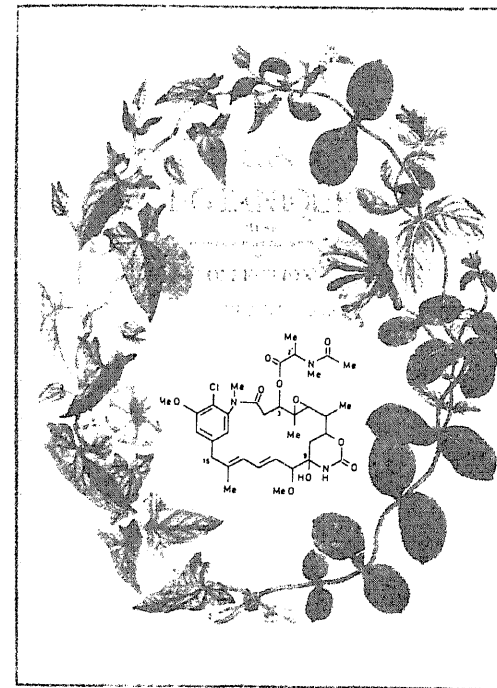


DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO MCMLXXXIII - MCMLXXXIV

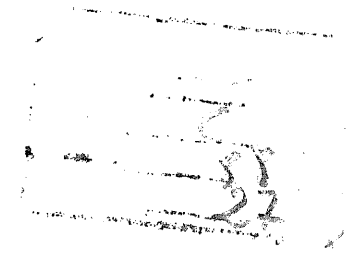


JESUS CABO TORRES  
CATEDRATICO DE FARMACOGNOSIA Y FARMACODINAMIA

LAS PLANTAS MEDICINALES  
EN LA  
TERAPEUTICA ACTUAL



DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO MCMLXXXIII - MCMLXXXIV



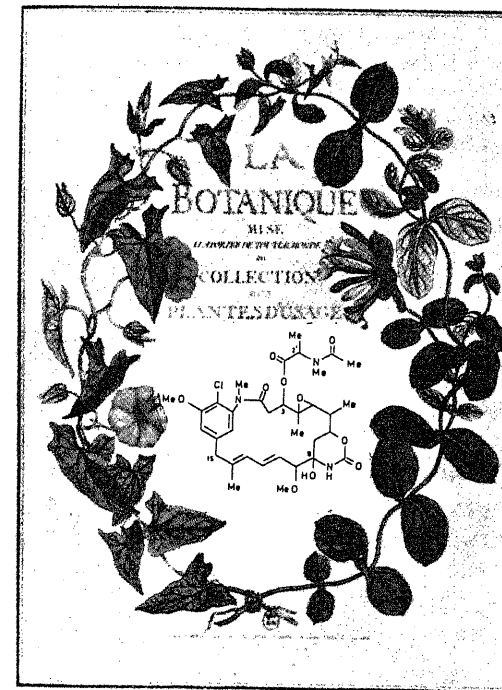
**LAS PLANTAS MEDICINALES**  
**EN LA**  
**TERAPEUTICA ACTUAL**

4  
JESUS CABO TORRES  
CATEDRATICO DE FARMACOGNOSIA Y FARMACODINAMIA

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA  
GRANADA  
N.º Documento 6493  
N.º Copia 241506

# LAS PLANTAS MEDICINALES

EN LA  
TERAPEUTICA ACTUAL



DISCURSO DE APERTURA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA  
CURSO MCMLXXXIII - MCMLXXXIV

Excelentísimo Señor Rector Magnífico.  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades.  
Queridos e Ilustres compañeros de Profesorado.  
Queridos Alumnos.  
Señoras, Señores:

Siempre he soñado con llegar a este momento. Por eso parece increíble el hecho de que me haya sorprendido desprevenido. Y sin embargo ha sido así.

Inmerso como vivo en el cotidiano quehacer de mi binomio universitario docencia-investigación, no me ocupé —lo confieso— en hacer los cálculos, cuyo resultado me señalaba para pronunciar el Discurso de Apertura del curso académico 1983-84. La comunicación me llegó comenzado el periodo vacacional, que me ha servido para descansar trabajando a destajo en la ordenación de estas ideas que ahora os ofrezco. Mi único deseo es que siquiera se transparentase mi entusiasmo en todas mis vivencias en esta Universidad amada. Mi esperanza es que se comprenda este sentimiento, porque sé que es compartido, por los que están aquí.

\* \* \*

Quando estamos comenzando un nuevo curso académico, es una actitud realista —con independencia del tema específico que desarrollemos— contemplar la panorámica que ese curso nos ofrece. A ello obliga el talante

UNIVERSIDAD DE GRANADA. LAS PLANTAS  
MEDICINALES EN LA TERAPEUTICA ACTUAL.  
Depósito legal Gr.408.1983. Edita e imprime: Secretariado  
de Publicaciones de la Universidad de Granada. Hospital  
Real. Granada.

Impreso en España

*Printed in Spain*

universitario que, recibiendo agradecido los saberes del pasado, los aplica y amplía en su plena y apasionada vivencia de un presente, que se asoma entusiasta y esperanzado al futuro.

Todo hace pensar que el futuro inmediato del curso 1983-84, se presenta para la Universidad lleno de sugerencias, de interrogantes, de inquietudes, de esperanzas... Bien claro está que me refiero a la nueva Ley de Reforma Universitaria que ahora comienza a regir con lo que ello conlleva: Claustro constituyente con elección de Rector, elaboración de Estatutos; nuevas situaciones profesoras; representación de los distintos estamentos y de la Sociedad en el gobierno de la Universidad... ¡ahí es nada!. Hasta los más taciturnos van a tener que salir de su mutismo.

Por lo pronto la ley comienza diciendo "La incorporación de España a las sociedades industriales avanzadas pasa necesariamente por su plena incorporación al mundo de la ciencia moderna". Deduce que "...la experiencia de otros países próximos nos enseña que la institución social mejor preparada para asumir hoy este reto del desarrollo científico-técnico es la Universidad".

Afirma que "...la ciencia y la cultura son la mejor herencia que las generaciones adultas pueden ofrecer a las jóvenes y la mayor riqueza que una nación puede generar, sin duda, la única riqueza que vale la pena acumular". Y concluye "...el desarrollo científico, la formación profesional y la extensión de la cultura son las tres funciones básicas que de cara al siglo XXI debe cumplir esa vieja y hoy renovada institución social que es la Universidad española".

Comparto plenamente estas afirmaciones y, por tanto, estimo que la L.R.U. empieza bien. No es de extrañar, por ello, que vea el futuro coloreado en el verde de la esperanza... que es también el color que se asigna al tema que vamos a desarrollar: al mundo de las plantas medicinales se le llama con frecuencia —aunque sea en lenguaje coloquial— *Medicina verde*.

## INTRODUCCION

En 1972 apareció un libro en que se recogían los trabajos de un Simposio celebrado en Massachussetts sobre *Las Plantas en el desarrollo de la moderna Medicina* (122), y patrocinado por la Universidad de Harvard y la Academia americana de Artes y Ciencias.

El Profesor Mangelsdorf en su Introducción, se expresa en estos términos de inequívoca autenticidad:

"Yo expliqué hace muchos años, un curso en la Universidad de Harvard, titulado *Plantas y cuestiones humanas*. En dicho curso había necesariamente que prestar alguna atención a las plantas como fuentes de fármacos. Cuando comencé a preparar mi primera lección me impresionó la que entonces creí decadente importancia de los fármacos de origen vegetal... En dicha primera lección sobre las drogas, que tuvo lugar en 1941... predije a los estudiantes que... unos 25 años después los fármacos de origen vegetal tendrían poco más interés que el histórico".

"Veintisiete años han transcurrido —seguía escribiendo en 1972 el profesor Mangelsdorf— desde que hice tan audaz predicción y, por el contrario, difícilmente hubiera podido estar más equivocado".

"Hoy probablemente hay mayor interés por los fármacos de origen vegetal que en ningún otro tiempo de la historia. ¿Qué ha ocurrido?. Habiendo fallado tan claramente como Profeta, sería presuntuoso por mi parte, dárme las ahora de historiador, pero es evidente, creo yo, que son numerosos los factores que intervienen en este renovado interés por las plantas medicinales".

Con esta autocrítica de buena ley, que revela su calidad universitaria, el Prof. Mangelsdorf ha desvelado la conclusión general a que llega esta también primera lección.

Al tratar el tema de la Naturaleza como fuente de materias primas para la terapéutica, sería lógico hacerlo bajo tres aspectos que se relacionan con el tiempo: el pasado, el presente y el futuro.

Pero al hacer la imprescindible ordenación de nuestras ideas, para elaborar esta exposición, nos hemos planteado como cuestión previa y obligada, el no abusar de la paciencia de quienes nos escuchan. Tratar un tema de tan denso contenido, hacerlo con la altura y respeto que merece este acto y hacerlo sin faltar a la premisa impuesta que obliga a brevedad, es empeño que se nos antoja rayano en lo imposible.

Para contribuir a posibilitarlo, apenas vamos a tratar aquí del pasado. De todas formas creemos que todos están convencidos del brillante papel que en la historia de la farmacología y la terapéutica han tenido los fármacos de origen natural, especialmente de los dos reinos vivos de la Naturaleza —sobre todo el vegetal— y de la rama de la ciencia farmacéutica que los estudia, es decir, la Farmacognosia. Es un hecho de todos conocido que, desde que el hombre primitivo, —guiado más por su instinto que por su inteligencia— empleara los recursos naturales para remediar sus dolencias, nacía la Terapéutica con signo eminentemente farmacognóstico.

Pasemos por alto, viejos documentos y autores, como el famoso *papiro de Ebers* del antiguo Egipto, de unos 16 siglos a. de J.C., que recoge las experiencias de hasta 2.500 o 3.000 años antes del acontecimiento fundamental de la cristiandad; el *Pent'sao* chino, atribuido al mítico emperador Chen Nong, que vivió unos 2.000 años a. de J.C., consagrado como Dios de la Medicina, por revelar 230 drogas vegetales, que ya clasificaba de acuerdo con un criterio de su toxicidad; el *Susruta*, de los más antiguos habitantes de la India, ordenando el centenar de drogas vegetales descritas, desde el punto de vista farmaco-terapéutico... y, haciendo una amplia pirueta en el tiempo, cómo olvidar a Dioscórides, que vivió en el siglo I después de J.C., describiendo en su obra sobre la *materia médica* centenares de remedios naturales (drogas) de las que nada menos que unas 500 eran vegetales. De su gran acierto da idea la duración de su vigencia que se mantiene hasta los últimos siglos: a finales del siglo XVII, cuenta con unas 40 ediciones y traducciones.

Los historiadores en general y en particular los especializados en Historia

de la Farmacia, de la Medicina y de las Ciencias Farmacológicas, nos informan del gran predominio de los fármacos naturales, hasta fines del siglo XVIII e incluso principios del XIX. En especial de los del Reino vegetal que se nos ofrece como cantera poco menos que inagotable.

Tal predominio queda evidenciado a través del *Dispensatorium* de Valerius Cordus y las antiguas Farmacopeas (s. XVII-XVIII), como la PH. Parisiensis (1638), la Augustana (1694), la Wurtembergica (1741), que recogen, —respecto al total de monografías—, de un 84,7% de drogas vegetales la primera, a un 72,8% la última, como señala nuestro colega el Prof. Imbesi (52) del que tomamos la tabla que sigue:

TABLA NUM. 1

FARMACOPEA	"Simples" Total Nº	Drogas Minerales **Nº	Drogas Animales Nº	Drogas de origen vegetal		
				Nº	% *	
Disp. V. Cordo	1627	824	67	62	698	84,7
Pb. Parisiensis	1638	419	46	38	335	79,9
Pb. Augustana	1694	871	95	94	682	78,3
Pb. Wirttembergica	1741	869	109	127	633	72,8

\* Referido al total de "Simples"

\*\* Obviamente la condición de "Minerales" no coincide con el concepto actual de "Droga".

Pero ya a principios del siglo XIX (1805), tuvo lugar un hecho que habría de ser revolucionario en la historia de la ciencia actual e íntimamente conectado con el tema que nos ocupa: el farmacéutico alemán Sertürner asila del opio un producto puro que parece reunir, concentradas en grado sumo, las cualidades hipnoanalgésicas de aquella droga. El nuevo producto, denominado *morfina*, parece afirmar la veracidad del pensamiento de Paracelso y su "quinta esencia". Se abre el nuevo concepto de "principio activo" y, en rápida sucesión, se aíslan numerosos alcaloides del mismo opio y de otras drogas, así como otros principios de naturaleza no alcaloídica, tanto en el Reino vegetal como en el animal. Se estudian las acciones farmacodinámicas y tóxicas. Se van esclareciendo sus estructuras químicas. Se establecen métodos analíticos, cada vez más exactos y precisos, que facilitan su dosificación

terapéutica. Se emprenderán con éxito creciente las síntesis; se modifican las moléculas naturales, intentando aumentar su acción, disminuir su toxicidad o ambas cosas... Se entablan grandes polémicas científicas y, para muchos, el fármaco natural, ha de entrar en un pronunciado declive que acabará en el olvido, es decir, en historia brillante, pero casi sólo eso: Historia.

Ya estamos en pleno siglo XX, en nuestro siglo.

El progreso de la química de síntesis se hace deslumbrante y su brillo ilumina grandemente el campo terapéutico. Tanto es así que, a su luz y deslumbrados por ella, no pocos pasan a afirmar que la Botánica, en su vertiente farmacéutica y la Farmacognosia, están en franca regresión y pronto serían ciencias del pasado, a conservar, tremendamente mutiladas, como quien guarda una reliquia.

Estimamos, tras una vida —hoy en plena vigencia— dedicada a la investigación y a la enseñanza de la Farmacognosia actual, que los hechos señalan hacia un horizonte bien distinto. Con la mayor objetividad, siempre en la trayectoria de búsqueda de la verdad que un investigador, más o menos modesto, pero ante todo, honrado, ha de perseguir, intentaremos hoy aquí, aportar algunos razonamientos —sólo algunos— que demuestren el presente espléndido y atisben el apasionante y fabuloso porvenir de las materias primas que la Naturaleza brinda a la Humanidad, para remediar, en parte, su sufrimiento.

Ese intento es el que viene a vertebrar nuestro Discurso.

Pero la medida de la importancia del aporte del Reino vegetal a la terapéutica, en extensión y profundidad, es imposible de demostrar —insistimos en ello— en nuestro limitado tiempo. Nos resignamos, en consecuencia, a pasar una rápida revista a algunos de los aspectos que nos parecen interesantes y demostrativos, ilustrados con ejemplos y datos que los ratifican.

Lamentamos que, en cuanto a datos concretos de consumo se refiere, hayamos de recurrir a los de otros países, por la sencilla razón de que no conseguimos conocer los del nuestro... No quisiéramos sospechar que, a lo peor, no existen.

### CONSUMO DE PLANTAS CON FINES MEDICINALES (FITOTERAPIA)

De lo expuesto anteriormente se deduce que, de forma global, el consumo de plantas medicinales viene dado:

—Por su empleo directo como remedio terapéutico (FITOTERAPIA).

—Por su utilización en la Industria Farmacéutica que realiza las transformaciones, de diversa profundidad y complicación, para elaborar el medicamento terminado.

Del primer aspecto nos ocupamos ahora, mientras que el segundo será tratado en el capítulo referido al consumo de Plantas Medicinales en la Industria del Medicamento.

La palabra FITOTERAPIA (del griego *phytos* = planta y *therapeia* = cura, tratamiento) es un neologismo ideado por Leclerc (5) a principio de siglo. En la actualidad, el término Fitoterapia se emplea corrientemente en el mundo, referido a la utilización directa de las plantas medicinales con fines terapéuticos. “Utilización directa” equivale, en la mayoría de los casos, a ingestión como infusiones o cocimientos (las, cada vez más extendidas, “tisanas”), o aplicación externa.

Claro está que la Fitoterapia, como hecho, existía desde siempre aunque no la hubiera puesto nombre Leclerc. Como que sus orígenes —recordábamos antes— se pierden en la inmensa lejanía de la Prehistoria. Pero durante siglos reina en el ámbito Terapéutico; oscuro reinado, impregnado con frecuencia de un ambiente de “magia”, “brujería” y, en todo caso, de *empirismo*.



La “edad de oro” de la Fitoterapia se sitúa en los Siglos XVII y XVIII, en que parecen colmarse las herencias recibidas, conservadas y empíricamente aumentadas, de la Antigüedad y del Medievo. Y con sorprendente alegría se asignan increíbles propiedades terapéuticas a los “medicamentos”, elaborados con los “simples” (Las plantas medicinales), cuyos nombres se adornan con adjetivos como “maravilloso”, “divino”, “celestial”.

Todo esto que en el desenfadado léxico de nuestros alumnos se llamaría “montaje”, tenía que caer. El siglo XIX está caracterizado por desubrimientos y hechos importantes. Entre ellos hay que volver a recordar el aislamiento del “*principio activo*” del opio por Sertürner y señalar el establecimiento del rigor científico en la experiencia por Magendie y Claude Bernard, que incita a los hombres de ciencia a desechar cuanto no pueda corroborar el método experimental. El siglo en que se instaura esta nueva filosofía de la ciencia recibe una larga lista de recetas terapéuticas a base de plantas, con frecuencia caprichosamente elaboradas y referidas a casos patológicos, vagos, mal descritos, sobre los que se obtenían resultados increíbles...

Y en ese siglo XIX, científico y escéptico ante lo que no conlleva una base experimental, la antigua Fitoterapia se derrumbó estrepitosamente; aunque entre sus derribos no dejaron de quedar fieles adeptos, muy especialmente en los ambientes rurales.

\* \* \*

Así las cosas, saltamos de gran zancada sobre más de 100 años para situarnos en el momento actual.

Desde nuestra atalaya, situada sobre el estudio paciente y la dinámica vivencia de la investigación, contemplamos hoy una Fitoterapia renacida de sus cenizas, potente y vigorosa, precisamente en los países considerados como de vanguardia, en el ámbito de la ciencia (EE.UU., Centroeuropa, Inglaterra Rusia, etc.). Esto se ha producido precisamente por su irrupción decidida en el campo de la experimentación seria, es decir, de la investigación. La FARMACOGNOSIA, fue definida a principios del siglo XIX como rama de las Ciencias Farmacológicas, encargada del “conocimiento” científico de las drogas vegetales y animales, muy especialmente referido a su adecuada descripción macro- y micromorfológica y estudio de sus cualidades responsables de su aplicación, sobre todo terapéutica. Lógicamente se han ido aplicando técnicas

de estudio más y más nuevas que han ido permitiendo aislar los principios activos más o menos responsables de la acción (rarísima vez es sólo uno); establecer su estructura y determinar la riqueza de las diversas muestras; ensayar farmacológicamente sus efectos, —tanto los ya asignados como otros posibles— así como sus toxicidades. Establecido así un valor “potencial” para una droga, se ha podido iniciar con la debida seguridad, una experimentación clínica; si ésta resultó positiva, tras los convenientes estudios farmacocinéticos, se podrá dar luz verde, con las condiciones precisas, para su empleo terapéutico.

A nadie se le escapará que esta visión esquemática —aún con sus lógicas lagunas— lleva a la conclusión de que el estudio de las plantas medicinales —la FARMACOGNOSIA—, es hoy una materia forzosamente interdisciplinar.

Este “conocimiento” experimental, auténtico, de las plantas medicinales y sus partes ha motivado —lo contemplaremos más adelante— su irrupción de lleno en la industria, como materias primas en la obtención de medicamentos. Pero, al mismo tiempo, ha enriquecido, ha restituido, ha dado, sobre todo, razón de ser a la Fitoterapia. Una Fitoterapia que, asentada en la investigación, permite utilizar drogas vegetales rigurosamente controladas y, por tanto, pudiendo prever dentro de lógicos límites, los resultados a obtener\*.

Esta importancia recobrada por la Fitoterapia, no constituye una gratuita afirmación nuestra. Nos remitimos a hechos, de los que entresacamos algunos, a título de ejemplo:

— En todos los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo, los poderes públicos vienen preocupándose por racionalizar la Fitoterapia mediante disposiciones legales\*\* que tienen en cuenta las adquisiciones científicas sucesivas, para permitir, limitar o prohibir el uso y transacciones de las plantas medicinales. Estas están controladas, de forma que unas suelen

\*Lo malo es que siguen existiendo curanderos “fitoterapeutas” y también vendedores indocitos (“herbolarios” sin titulación alguna), incluso ambulantes; y bien lo sabemos precisamente en Granada. Pero ello ocurre porque las Autoridades Sanitarias no quieren saberlo y lo permiten, con desprecio de la legislación que, respecto a transacciones con plantas medicinales, existe. Iniciada ésta en la época de la anterior Monarquía, ampliada —muy bien por cierto— durante la República, continuada en los 40 años siguientes; no cumplida nunca. Sobre este tema y los peligros que comporta para la salud ciudadana, algo llevamos dicho y escrito ante el “desierto” de los que no quieren ver. Pero esto es otro tema.

\*\*Ver Anejo I, al final.

ser de uso más o menos libre mientras que otras son de exclusiva dispensación en Farmacias.

- El número de obras sobre Fitoterapia publicados en los 3 años que llevamos de la década 80, revela por doquier una renacida y considerable preocupación por el tema. Citamos a título de ejemplo algunos de ellos (6, 11, 20, 33, 84, 86, 91, 100, 104, 121, 145), sin tomar en consideración los innumerables aparecidos, redactados por autores no acreditados.
- Los Simposios, Mesas Redondas, Congresos, etc. organizados por Sociedades Científicas como la “American Society of Pharmacognosy”, “Federation International Pharmaceutique” (F.I.P.), “Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino” (Federada en la Unión Médica del mismo nombre), “Gesellschaft fur Arzneipflanzenforschung”, etc.
- Referido lo anterior a España, añadamos, por citar fechas recientes:

Las II Jornadas Farmacéuticas Nacionales (Málaga, Mayo 1979), recogían entre sus Ponencias una de FITOTERAPIA. En ella estuvo presente esta Universidad, pues junto a varios de nuestros colaboradores, profesores del Departamento de Farmacognosia, intervinimos como ponentes.

Le correspondió a España organizar el XIV Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino (Valencia 1980), en que participaron cerca de 400 congresistas. Se constituyó un “Grupo de Trabajo” denominado “Fitoterapia” donde actuamos como Ponentes oficiales, el Prof. Stanislas de Toulouse (118), el Prof. Imbesi de Messina (51), el Prof. Tetenyi de Budapest (123) y quien se honra en disertar aquí (16), todos profesores de Farmacognosia.

Por último, en ocasión del XV Congreso Internacional, celebrado en Palermo y recogiendo las conclusiones del anterior en España, fue seleccionado como tema único para Mesa Redonda “Las Plantas Medicinales en Farmacia. Su utilización y legislación”.

En sesión de una jornada completa post-Congreso, fueron contrapesadas las ideas expuestas que cristalizaron en las conclusiones que aportamos aquí\*. En ellas de forma breve y concisa, queda reflejado el aludido interés que la Fitoterapia despierta y se establece cómo debe entenderse en la actualidad la utilización de las plantas medicinales.

Añadamos, por último, que la O.M.S. ha considerado el tema de las Plantas Medicinales lo suficientemente interesante como para ocuparse de él con detenimiento. A ello, por su importancia, nos referimos a continuación.

\*Ver Anejo II, al final.

## LAS PLANTAS MEDICINALES Y LA O.M.S.

El retorno a la Terapéutica de origen natural a través del Reino Vegetal, que venimos señalando, no ha constituido un fenómeno que pasa desapercibido. Bien al contrario, ha motivado que las autoridades sanitarias de casi todo el Mundo hayan pedido a la O.M.S. que tome en consideración el problema.

En efecto, en 1978 se celebraba en Ginebra la 31ª Asamblea Mundial de la Sanidad. En la sesión del 23 de mayo, los representantes de todos los países adheridos a la O.N.U. allí reunidos, acordaban por unanimidad la redacción de un mandato al Director General de la O.M.S., en el sentido de:

*“...promover la investigación sobre la utilización de las plantas medicinales y de colaborar a una mejor utilización de estas plantas”.*

*“...establecer y poner al día periódicamente una clasificación terapéutica de las plantas medicinales en relación con la clasificación terapéutica de los medicamentos”.*

*“...elaborar normas y especificaciones internacionales de identidad, de pureza y de actividad de los productos a base de plantas medicinales y particularmente de sus preparaciones galénicas”.*

*“...elaborar métodos adecuados para garantizar la eficaz utilización, exenta de peligro, de los productos elaborados con plantas medicinales y, particularmente, de sus preparaciones galénicas”.*

*“...difundir entre los Estados miembros, informaciones sobre este tema”.*

En Octubre de 1978, cumpliendo tales directrices, convocó la O.M.S. en Ginebra un Comité para la “Selección y especificaciones de las plantas medi-

cinales". El Comité, como resultado de sus trabajos, elaboró una lista de 230 plantas consideradas las más utilizadas en el mundo, definió las especificaciones requeridas respecto a ellas y estableció que *"las plantas medicinales constituyen hoy un tema de notable importancia, no sólo en el sistema sanitario de numerosos Países en vía de desarrollo, sino también en los preparados de las formas galénicas de uso universal"*.

De esta forma, los expertos de la O.M.S. reconocían que las plantas medicinales, drogas de ellas derivadas y preparados galénicos obtenidos de éstas, constituyen hoy un problema de actualidad terapéutica. Sus terminantes afirmaciones hacen inútil cualquier otro comentario. Cabría añadir que la propia O.M.S. y la UNESCO han realizado una encuesta de 5 años, respecto a la Salud humana en el mundo, concluyendo que para los años 2.000 a la Humanidad debe dispensársele cuidados basados en métodos diferentes de los que vienen predominando en los países desarrollados. Tal afirmación significa el renacimiento del interés hacia el estudio de las denominadas "medicinas tradicionales".

Por último, y por demostrar que los trabajos de la O.M.S. no quedaron sólo en palabras, digamos que de inmediato han comenzado a elaborarse programas de investigación, como afirma el Prof. Farnsworth\* testigo de excepción por estar implicado en la concepción de ellos (24).

En 1978, establecido el programa especial de "Investigación, Desarrollo y Formación para la Fertilidad Humana", la O.M.S. fijó la cantidad de 600.000\$ para *cooperar* al estudio de plantas indígenas capaces de regular la fertilidad. En el tema colaboran 6 centros de investigación situados en Brasil, Sri-Lanka, Corea del Sur, Hong-Kong, Londres y Chicago. Se ha tomado como punto de partida los informes recibidos sobre plantas usadas como contraceptivas en ancestrales tradiciones, aplicando para su recopilación y selección los modernos sistemas de automatización\*\*. Se han unido así grupos nacionales, principalmente de farmacognostas, farmacólogos, botánicos, de países geográficamente alejados entre sí. El programa ha llegado ya a resultados muy prometedores.

\*El prof. Farnsworth es Director de un gran Departamento de Farmacognosia y Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Illinois.

\*\*Mediante sistema de ordenadores se estableció un programa previo de revisión bibliográfica (naturalmente para éste y otros temas de investigación farmacognóstica) que se ha denominado "NAPALERT" (Natural Products Alert).

## PLANTAS MEDICINALES Y FARMACOTERAPIA ACTUAL

Comencemos por reconocer que el empleo de las drogas *como tales*, en su más auténtica acepción —plantas, animales o partes de ambos— ha disminuido grandemente, como consecuencia de las nuevas rutas de investigación farmacognóstica, especialmente orientada hacia la Terapéutica a través de la Farmacodinamia. Ello tenía que ser así y han sido los modernos farmacognostas, principales responsables de lo que no es sino una nueva orientación. Realmente, en los últimos años ha renacido enormemente el uso terapéutico de las plantas, pero de otra manera, es decir, controladas adecuadamente y como coadyuvantes suaves de otras medicaciones más enérgicas aunque también más nocivas. La Fitoterapia, pues, se ha situado donde realmente le corresponde.

Pero la importancia de las plantas medicinales, con ser considerable, ha sido rebasada de forma impresionante —últimamente vertiginosa— por la que han adquirido en tanto que materias primas para elaboración de medicamentos.

En otras palabras, la aportación de la Naturaleza a la Terapéutica de hoy y de mañana es enorme y viene sustentada por el formidable interés presente y futuro, real y potencial de las materias primas de origen biológico.

De hecho no hay grupo farmacológico en que no existan valiosos representantes vegetales, de los que se obtienen medicamentos consagrados en clínica:

Sobre el sistema nervioso central, tanto en depresores en sus diversos tipos,

como en estimulantes y en psicofármacos. Sobre el sistema nervioso vegetativo: simpático-miméticos, simpático-líticos (sobre  $\alpha$ - ó  $\beta$ - receptores), parasimpático-miméticos y parasimpático-líticos directos o indirectos. Sobre el sistema nervioso periférico: ganglioplégicos, curarizantes, espasmolíticos. Sobre el cardiovascular: tónicos, antiarrítmicos, vasomotores generales, coronarios, venosos. Sobre el excretor renal: diuréticos eficaces. Sobre el respiratorio: estimulantes o depresores, antiasmáticos, antitusígenos, expectorantes, etc. Sobre el digestivo, tanto referente a los movimientos y digestión gástrica, como al intestino (evacuantes, antidiarréicos) y a la función biliar. Sobre las funciones sexuales. Sobre la sangre, como sustitutivos del plasma o influyendo en su coagulación. Sobre la piel, mucosas y órganos anejos. Contra agentes causales: específicos (como antihelmínticos, antipalúdicos, antiamebícos) o procesos infecciosos en general (el inmenso grupo de antibióticos). Fármacos vitamínicos. Fármacos hormonales diversos...

Siempre recordando la imposibilidad de pasar aquí cumplida visión a los aspectos que configuran el aporte a la Terapéutica de la Naturaleza vegetal, refirámonos, a título de ejemplo, a dos característicos *grupos terapéuticos* bien distintos entre sí. Uno que constituye una realidad palpable, como el de la *terapéutica cardíaca*, es además de gran uniformidad química. Otro que personaliza una esperanza y en el que se trabaja incansablemente es la *terapéutica antineoplásica*, que agrupa principios estructuralmente muy diversos.

Pero si la presencia de los fármacos de origen vegetal es casi única en los cardiotónicos y prácticamente mayoritaria en los antineoplásicos, insistimos en que no se olvide que, mayoritaria o no, dicha presencia se patentiza en prácticamente todos los grupos farmacoterápicos.

Aunque no nos referimos a los *antibióticos* (amplia y repetidamente tratados por numerosos autores) hagamos algunas consideraciones globales sobre el tema. Conviene no olvidar que los *antibióticos* son realmente principios activos elaborados por microorganismos vegetales —especialmente actinomicetos, habiéndose aislado y descrito no menos de 3.000 (81). Los llamados “sintéticos” no son sino resultantes de retoques en la molécula de los naturales y, en los que por excepción, se obtienen por síntesis total, como el cloranfenicol, realmente no se hace sino reproducir una molécula natural, que por su sencillez estructural, resulta industrialmente rentable.

En este campo de los antibióticos ha de tenerse en cuenta que los fenómenos de resistencia bacteriana, tan extendidos, han puesto en entredicho

a algunos de los considerados más eficaces; éste ha sido uno de los motivos de la búsqueda incesante de nuevos antibióticos. Sin embargo del elevado número antes citado, pocos llegan a la utilidad clínica, sea por su escasa actividad o por su elevada toxicidad.

Resistencia bacteriana, insuficiente actividad, toxicidad, han movido a pensar en buscar también en otras fuentes distintas a las clásicas de microorganismos, que tal vez pudieran suministrar nuevas moléculas con acción antibiótica. Por ello se han dirigido las investigaciones a las plantas superiores. Se han ensayado en “screening” varios millares con resultados prometedores, pues esta actividad investigadora se habría iniciado ya con Osborn en 1943 (99). También en nuestro laboratorio nos venimos ocupando en tan interesante tema, desde hace unos años (21) y continuamos trabajando en él.

### CARDIOTONICOS

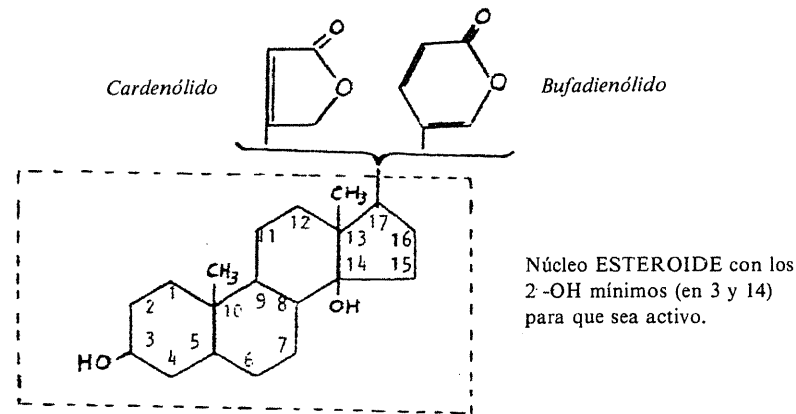
Las dolencias que comunmente denominamos “cardíacas” debe entenderse que comprenden un conjunto de alteraciones patológicas cardiovasculares y renales.

Sobrecoge al leer afirmaciones como la de que, en 1963, el 50% de las muertes habidas en EE.UU. se debieron a dolencias cardíacas, lo que sitúa a este tipo de enfermedades en el primer plano de las que acaban en fatal desenlace (31).

Los cardiotónicos se definen como fármacos que son capaces de aumentar la —patológicamente disminuida— “fuerza” o contractilidad del músculo cardíaco (inotropismo positivo), así como la “eficacia mecánica” o tono. Siendo las insuficiencias cardíacas estados patológicos que, aún de diversos tipos, tienen en común la incapacidad del corazón para mantener una circulación adecuada por disminución de su contractilidad y tonicidad, es obvio decir que los cardiotónicos constituirán fármacos “de oro” en tales casos.

El grupo de los cardiotónicos lo llenan por completo los heterósidos esteroideos denominados “cardenólidos” y “bufadienólidos”. Por otra parte, el establecimiento de la estructura de estos principios activos ha constituido una base principal de la moderna farmacodinamia molecular, al brindar un magnífico ejemplo en el establecimiento de las relaciones estructura-acción. Hoy sabemos que la configuración esteroide es un soporte indispensable, que el anillo lactónico insaturado pentagonal (cardenólidos) o exagonal (bufadienó-

lidos), unido al C<sub>17</sub>, es portador de la acción y que al menos dos grupos -OH (en 3 y en 14) han de estar presentes para que la acción cardiotónica se manifieste con potencia utilizable.



ESTRUCTURA GENERAL DE LAS GENINAS CARDIOTONICAS

Se conoce también el papel de la cadena glucídica en C<sub>3</sub> y se dispone de una verdadera legión de estos principios que brindan sutiles diferencias en sus efectos para que, adecuadamente, pueda el cardiólogo manejarlos en cada caso. Por subrayar esta afirmación, digamos que, —según Evans establece en el año 1972 (23)—, en las Angiospermas se conocen, entre heterósidos y geninas cardíacas, unos 300, que se encuentran en numerosas especies de las Apocináceas, Asclepiadáceas, Escrofulariáceas, Liliáceas, Moráceas y Ranunculáceas.

Los cardiotónicos se denominan comunmente “digitálicos” porque fueron hallados primeramente en digitales o “dedaleras”, Escrofulariáceas del género *Digitalis*. Los más comunmente empleados se encuentran también en los géneros *Strophantus* (Apocináceas) y *Scilla* (Liliáceas).

Desde que Withering publicó en 1785 su experiencia de 10 años\* sobre el

\*En 1775 el médico escocés William Withering recibió de una curandera la información de que la planta vulgarmente denominada “Dedalera” por la forma de sus bellas flores rojas (*Digitalis purpurea*) poseía un gran efecto diurético, por lo que “curaba” la hidropesía. A partir de entonces comenzó su experimentación clínica. Aunque la digital posee efectivamente acción diurética (debida a sus flavonoides), con lo que mejoraba la situación edematosa producida por la insuficiencia, no se sabía aún que la planta, por sus acciones cardíacas, actuaba contra la insuficiencia misma.

empleo de la digital (*D. purpurea*) se ha trabajado incesantemente sobre ésta y luego otras muchas plantas que contenían semejantes principios. La escuela de Stoll en Basilea ha contribuido —entre otras— muy notablemente el aislamiento y esclarecimiento de estructuras. Ello permitió afinar en los trabajos farmacológicos. Hoy puede decirse que el tema “cardiotónicos” está muy amplia y profundamente estudiado. Pero sigue siendo tema actual y una prueba de ello es la aparición de la obra “Cardiac Glycosides” dirigida por el Prof. Greeff (44) con la colaboración de más de una treintena de autores; comprende dos voluminosos tomos, el primero sobre “Farmacología Experimental” y el segundo sobre “Farmacocinética y Farmacología Clínica”.

Por si fuera poco, añadamos también que diversos cardenólidos y bufadienólidos se han mostrado activos antineoplásicos como veremos a continuación. Otros esteróides han encontrado diversas e interesantes aplicaciones.

ANTINEOPLASICOS

Se denominan también antitumorales, antimitóticos, citotóxicos, anti-blásticos, anticancerosos, radiomiméticos. Por diversos autores se han matizado sutilmente, diferenciándolas, tales denominaciones. En el lenguaje cotidiano se suelen utilizar como sinónimos.

El cáncer es la segunda enfermedad en cuanto a fallecimientos causados\*.

\*Después de redactadas estas líneas, ha aparecido en la prensa diaria del 30 de Agosto del presente año una estadística, referida a Madrid, respecto a “Causas de Mortandad”, que reproducimos. Como puede apreciarse la coincidencia es absoluta con los datos, más antiguos, referidos a Norteamérica, en el sentido de que en primer término van las dolencias *cardíacas* y en segundo las *tumorales*.

CAUSAS DE MORTANDAD

	%
Enfermedades cardíacas.....	50,80
Tumoraciones cancerosas .....	17,74
Enfermedades del aparato respiratorio .....	7,68
Aparato digestivo .....	6,43
Accidentes, envenenamientos o actos violentos .....	3,37
Enfermedades de las glándulas endocrinas y del metabolismo .....	2,47
Enfermedades infecciosas o parasitarias .....	2,11
Enfermedades y trastornos mentales.....	0,44
Enfermedades de la sangre .....	0,26

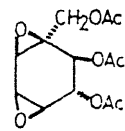
Según refiere Folkers (31) es de esperar que una de cada cuatro personas en EE.UU., padecerá de cáncer a lo largo de su vida: ello significaría que unos 50 millones de habitantes de dicho país serán cancerosos y unos 30 millones morirán de cáncer, a menos que se encuentre un remedio tan efectivo como seguro.

Sabemos que desgraciadamente, no se dispone hoy de ningún fármaco de eficacia irrefutable. Pero también son notorios los éxitos en el campo de los antiblásticos, debidos a principios de origen vegetal.

Hacia 1960, en el Instituto Nacional del Cáncer de U.S.A. (N.C.I.) se pasaron en "screening" respecto a su potencial actividad antitumoral unas 600 plantas; en 1977 las plantas tomadas en consideración se elevaban a 20.525, a partir de las cuales se habían ensayado más de 180.000 extractos, tanto "in vitro" como frente a tumores de animales. Esta fiebre investigadora se debe precisamente a las esperanzadoras perspectivas de lo conseguido, pues 1.127 especies se han mostrado activas. Las plantas seleccionadas han sido investigadas desde el punto de vista fitoquímico, aislándose numerosos principios cuyas respectivas estructuras son de variados tipos, como intentamos resumir.

### 1. Epóxidos

Del *Croton macrostachys*, Kupchan y colaboradores (70, 72), aislaron el crotépóxido, un ciclohexan-diepóxido.

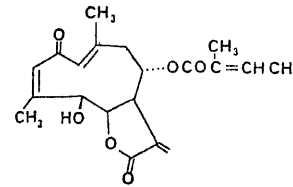


Crotépóxido

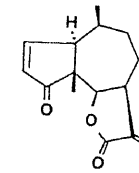
## 2. Terpenoides

### 2. 1. Lactonas sesquiterpénicas

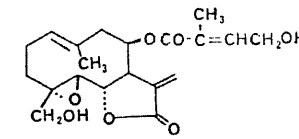
De los géneros *Elephantopus*, *Eupatorium*, *Hymenoclea*, *Vernonia*, *Helenium*, se han aislado diversas lactonas sesquiterpénicas de distintos tipos y de las que plasmamos algunos ejemplos.



Molefantinina  
*Elephantopus mollis* (82)

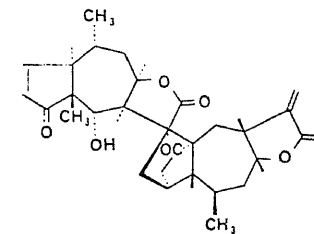


Ambrosina  
*Hymenoclea salsola* (129)



Eupahisopina  
*Eupatorium hyssopifolium* (82)

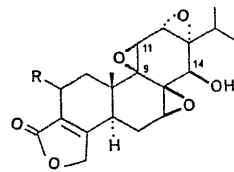
Por cierto que del *Helenium microcephalum* (83) ha sido aislada la primera sesquiterpen-lactona dímica.



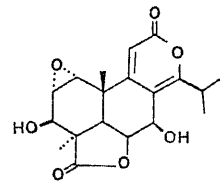
Microlenina  
*Helenium microcephalum*

2. 2. Diterpenoides

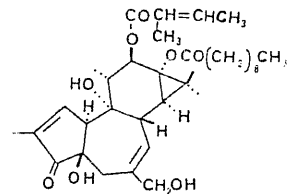
Los diterpenoides han venido a constituir, recientemente, una fuente de nuevas estructuras antitumorales, algunas excepcionalmente prometedoras, principalmente en las familias Celastráceas, Taxáceas, Euforbiáceas y Timeleáceas.



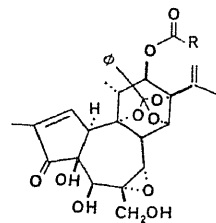
R = OH Triptolide  
R = H Triptolide  
*Tripterygium wilfordii* (67)



Nagilactona C  
*Podocarpus* spp. (46)

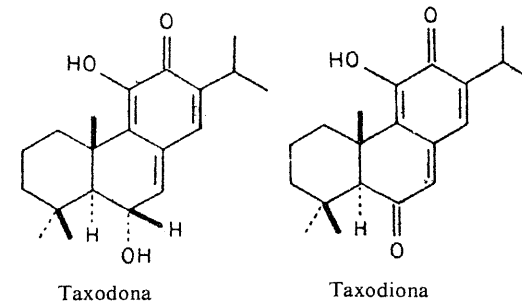


Forbol 12-Tiglate  
13-Decanoato  
*Croton tiglium* (79)



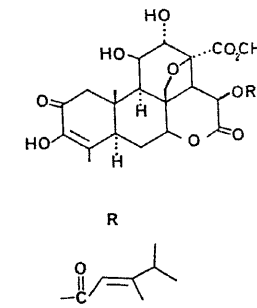
Mezechina R =  $-(CH=CH)_2C_6H_5$  *Daphne mezereum* (64)  
Gnididina R =  $-CH=CH-CH=CH(CH_2)_4CH_3$   
Gniditrina R =  $-CH=CH(CH=CH)_2(CH_2)_2CH_3$   
Gnidicina R =  $CH=CHC_6H_5$  *Gnidia lamprantha* (78)

Y de la Taxodiácea: *Taxodium distichum*, se han aislado diterpenoides de tipo quinónico (72 bis).



2. 3. Sesterterpenoides

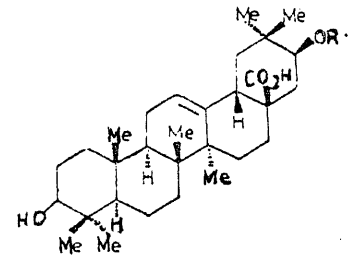
Entre los grupos clásicos de diterpenos ( $C_{20}$ ) y triterpenos ( $C_{30}$ ) se ha situado un nuevo grupo de compuestos de esqueleto fundamental  $C_{25}$  al que se ha denominado SESTERTERPENOS. Los ya numerosos cuerpos de este tipo han obligado a dividirlo en diversos subgrupos, a uno de los cuales llamado "Sumarubólidos" pertenecen nuevos antitumorales activos "in vivo", como la Bruceantina y otros relacionados de las Simarubáceas.



Bruceantina  
*Brucea antidysenterica* (65, 76)

### 2. 4. Triterpenos

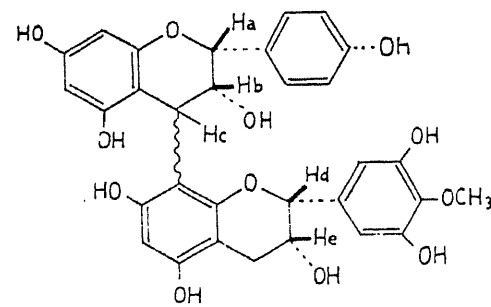
Principios triterpénicos del grupo de las saponinas son también potenciales antitumorales, como los derivados del Acersaponósido P, cuyas geninas corresponden a la siguiente estructura general (132, 133, 134, 135).



Geninas del Acersaponósido P

### 3. Antocianidinas

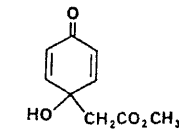
Varios compuestos dímeros, aislados de los géneros *Persea*, *Cola*, *Acacia* y *Ouratea*, se han mostrado activos (18).



pro-antocianidina

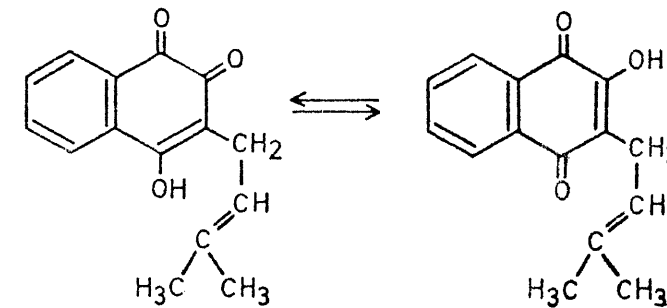
### 4. Quinonas

Uno de los principios activos (antileucémicos) más sencillos entre todos los aislados es la jacarona, de naturaleza quinóide (*Jacaranda caucana*, *Bigno-niáceas*) (98).



Jacarona

Del leño de Lapacho y, más recientemente, del de *Tabebuia avellanae*, se aislaron lapachol y dehidrolapachol (101), compuestos quinónicos con actividad antitumoral, actualmente en ensayo clínico.



Lapachol

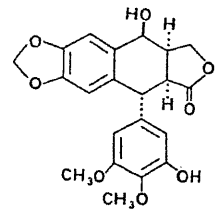
Recordemos que también de naturaleza quinónica eran los diterpenoides Taxodona y Taxodiona.

### 5. Lignanós

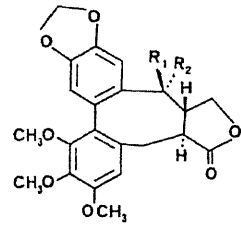
Partiendo del ya antiguo interés despertado por la resina de podofilo (*Podophyllum* sp., *Berberidáceas*) como posible anticanceroso, se emprendieron estudios en 1942 sobre los principios de tipo lignano aislados de aquella resina. El grupo investigador de Sandoz obtuvo derivados semisintéticos, dos de los cuales, ensayados clínicamente, tanto en Europa como en EE.UU., se han mostrado activos en dolencias cancerosas, entre otras, la enfermedad de Hodkin y algún tipo de leucemia, aunque no frente a tumores sólidos.

Pero también de otra familia vegetal como las Lináceas (concretamente de un lino, *Linum album*) y de la *Steganotaenia araliacea* se han aislado más recientemente lignanos antitumorales.





3'-Demetilpodofilotoxina  
*Linum album* (144)

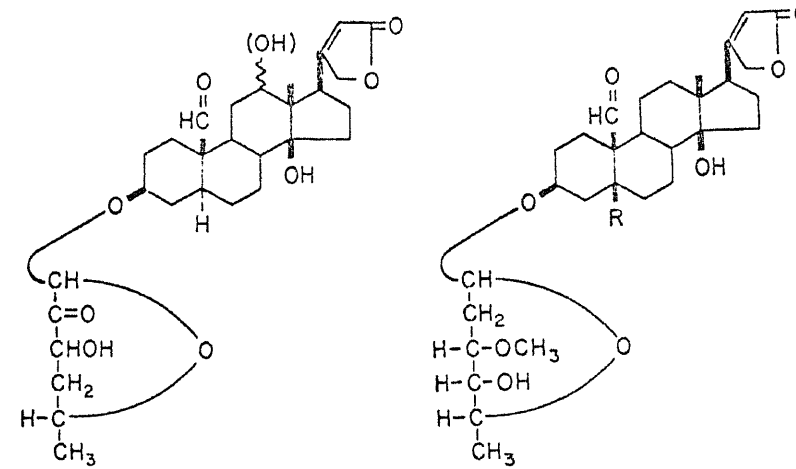


R<sub>1</sub> = OAc, R<sub>2</sub> = H Estegancina  
R<sub>1</sub> = OAng, R<sub>2</sub> = H Estegancina  
*Steganoaenia araliacea* (65)

## 6. Esteroides

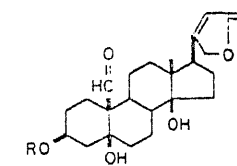
Al referirnos antes a los heterósidos cardiotónicos citamos cómo algunos cardenólidos y bufadienólidos se mostraban antineoplásicos activos. Puntualizamos ahora exponiendo ejemplos recientes, pertenecientes a ambos tipos químicos.

Entre los cardenólidos, el calotropósido de la *Asclepias curassavica* (73) (aislado anteriormente del *Calotropis procera*), el apocanósido y cimarósido del *Apocynum cannabinum* (71), los 3-haloacetatos de estrofantidina (77).



Calotropósido

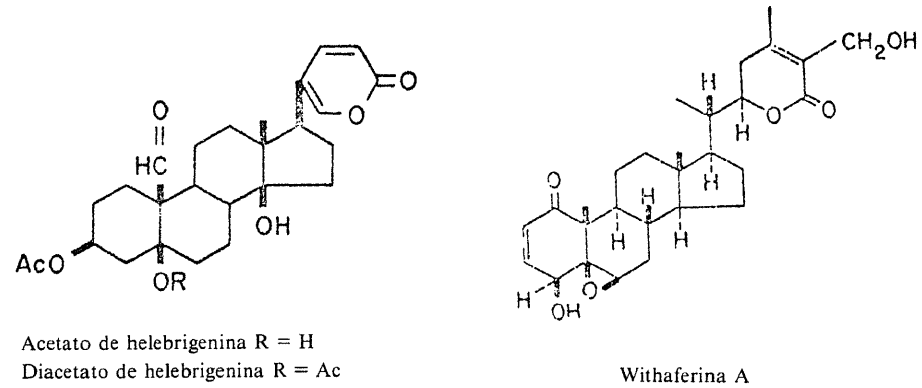
Apocanósido: R = H  
Cimarósido: R = OH



3-Haloacetatos de estrofantidina (EST)

EST R = H  
I. A. EST R = ICH<sub>2</sub>CO  
B. A. EST R = BrCH<sub>2</sub>CO

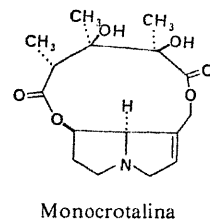
Entre los bufadienólidos, el 3-acetato y 3,5-diacetato de helebrigenina, aislados de la *Bersana abyssinica* (112) así como sus 3-haloacetatos y el compuesto esteroide de nueva estructura withaferina A, hallado por Kupchan (63, 69) en el *Acnistus arborescens*.



7. Alcaloides

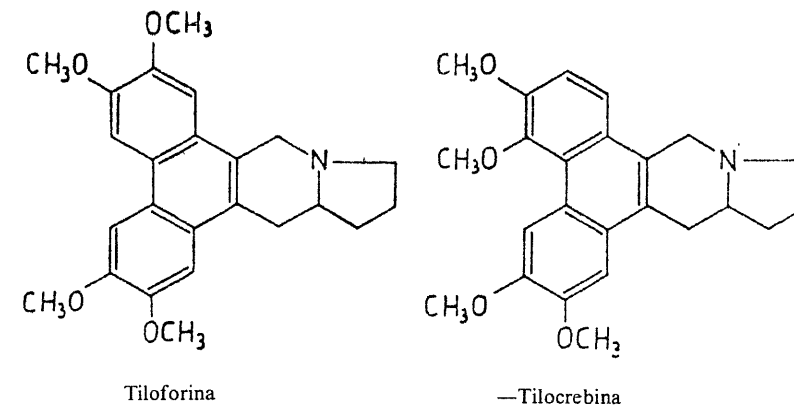
7. 1. Pirrolizidínicos

Entre los alcaloides pirrolizidínicos se encuentra la serie de las "retronecinas", aislados del género *Senecio* y otros géneros de las Compuestas, así como de *Borragináceas* y del género *Crotalaria* de las Leguminosas. La monocrotalina es una de las terapéuticamente activas (1, 2)

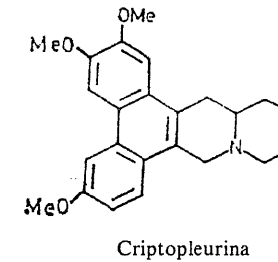


7. 2. Indolizidínicos y Quinolizidínicos

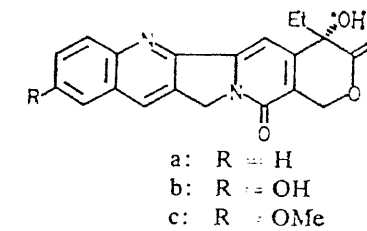
Alcaloides del nuevo tipo fenantro-indolizidina aislaron de la *Tylophora crebiflora* y *T. asthmatica* (Asclepiadáceas), Govindachari y Cols. (38, 42) (tilo-forina y tilocrebina) también activos como antitumorales (108) y cuya estructura ha sido confirmada (43, 138).



La *Boehmeria cylindrica* contiene el alcaloide del tipo fenantro-quinolizidina, criptopleurina (60, 128).



Una estructura mixta *Indolizidina-Quinoleina* muestran los alcaloides llamados "camptotecinas", plural de la denominación del cabeza de serie, que son, al mismo tiempo, de naturaleza lactónica. Proceden de la *Camptotheca acuminata*.



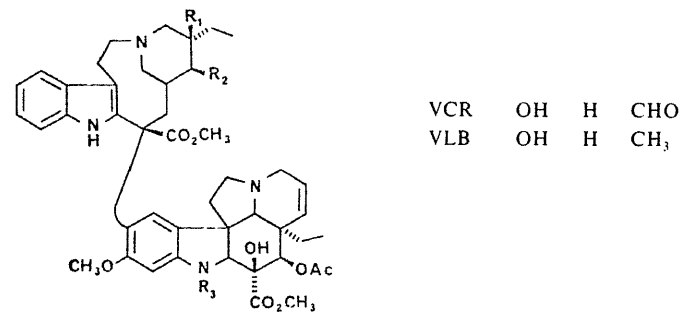
Camptotecina (a) y derivados hidroxi-(b) y metoxi-(c)

Su química, farmacología y clínica han sido profusamente estudiadas (50, 114, 115, 146). La camptotecina es frecuentemente aplicada en China en el tratamiento de diversas formas de cáncer.

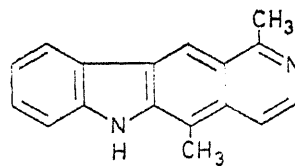
### 7. 3. Indólicos

Recordemos los alcaloides indólicos dimeros de la *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*) y la singladura que marcaron en la investigación de este campo.

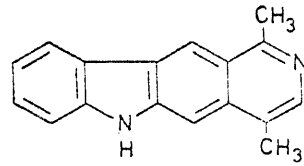
Los dos principales alcaloides aislados, vincristina (VCR, leucrocristina) y vinblastina (VLB, vincaleucoblastina) continúan siendo los dos antitumorales más importantes en clínica, muy especialmente la primera. Pero desgraciadamente se encuentra en mucha menor proporción. Como sólo se diferencian en que el N-metilo de la vincaleucoblastina pasa a N-formilo en la vincristina, se han estudiado rutas para realizar este cambio con buen rendimiento por vía sintética (3, 4) y biosintética mediante el *Streptomyces albogriseolus* (15, 97).



Un tipo un tanto especial de alcaloides indólicos lo constituyen los del tipo Olivacina y Elipticina; ambos poseen además un núcleo isoquinoleina por lo que también pudieran ser clasificados en dicho grupo. Se aislaron, respectivamente, de la *Aspidosperma olivaceum* y de la *Ochrosia elliptica*, ambas Apocináceas. Dan resultados farmacológicos positivos (54, 80, 130).



Olivacina

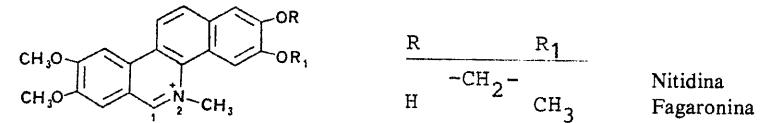


Elipticina

### 7. 4. Isoquinoleínicos

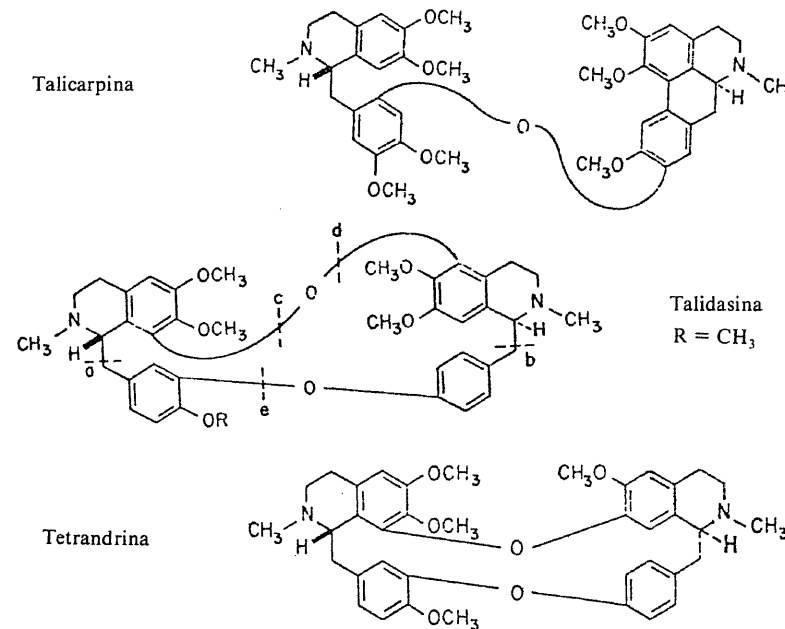
#### 7. 4. 1. Fenantridínicos

De las Rutáceas *Fagara zanthoxyloides* y distintas especies de *Zanthoxylon* se aislaron alcaloides benzo-fenantridínicos. En la actualidad han cobrado interés como antitumorales la fagaronina y la nitidina (92).



#### 7. 4. 2. Bis-Benzil-Isoquinoleínicos

Compuestos interesantes como antineoplásicos (antileucémicos) son la talicarpina y talidasina del *Thalictrum dasycarpum* y la tetrandrina de la *Cyclea peltata*. El primero es, al mismo tiempo, un derivado aporfínico (68).

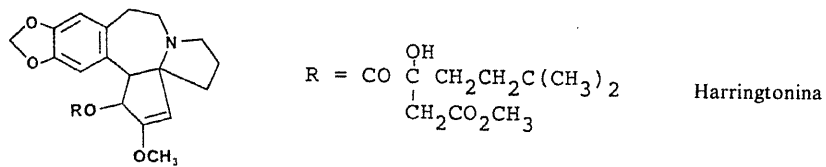


7. 5. Tipos diversos de alcaloides

7. 5. 1. T. cefalotaxina

De algunos *Cephalotaxus*, como el *C. harringtonia* (Taxáceas) se han aislado hace pocos años alcaloides que han llamado poderosamente la atención, tanto por su actividad antileucémica in vivo, como por su estructura, ya que es benzazepínica (93, 106).

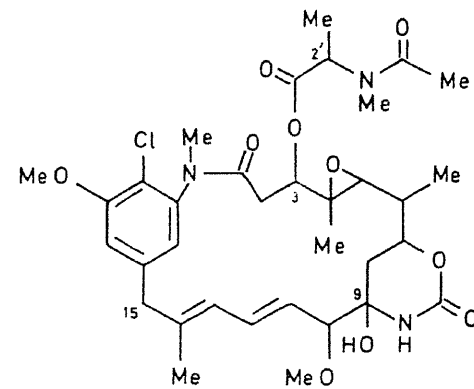
El más interesante es la Harringtonina, alcaloide-éster que, por hidrólisis da la cefalotaxina, farmacológicamente inactiva. Lógicamente, se trabaja en la obtención de otros ésteres de la cefalotaxina (94).



*Cephalotaxus harringtonia*

7. 5. 2. Maitansinoides

Kupchan —cuyo nombre debe figurar con letras de oro en el ámbito de la fitoquímica, por su inmensa contribución— aisló de la Celastrácea *Maytenus ovatus*, un alcaloide al que denominó maitansina (74, 75). Se trata de una totalmente nueva clase estructural (“ansa”-macrólidos), que contiene un anillo amídico de 19 componentes.



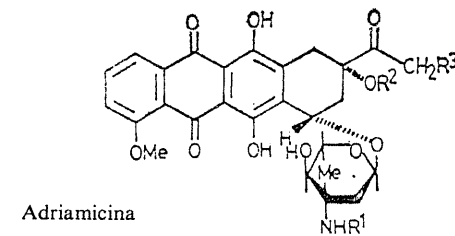
Maitansina.- *Maytenus ovatus*, *M. buchananii*  
*Colubrina texensis*

Posteriormente, de otras especies del mismo género, así como del género *Colubrina* (Ramnáceas) se han aislado otros varios alcaloides con igual estructura general, por lo que hoy se habla de Maitansinoides.

Se trata de potentes antileucémicos e inhibidores de la división celular. Desde hace pocos años la maitansina, superada la fase farmacológica, está siendo sometida a cuidadosa experimentación clínica y, todo hace pensar que se trata de algo sumamente prometedor.

8. Antibióticos

También se han mostrado anticancerosos diversos antibióticos y así, por ejemplo, a la daunomicina —uno de los últimos incorporados a la lista—, de estructura relacionada con las tetraciclinas, se añade la adriamicina, aislada del *Streptomyces peucetius*, var. *caesius* (131), que ha resultado ser la 14-hidroxi-daunomicina.



Adriamicina

Pero la citada adriamicina, insistimos en que no es sino un ejemplo, pues continuamente se aíslan nuevos antibióticos en que se descubre acción anti-neoplásica y se revisan, desde este punto de vista, antibióticos ya antes conocidos y que no habían llegado a ocupar un primer plano en cuanto a su potencia estrictamente antibiótica.

## LAS PLANTAS MEDICINALES EN LA INDUSTRIA DEL MEDICAMENTO

La Industria Farmacéutica no siempre se ha hecho eco del interés ofrecido por las plantas medicinales, como tema general de investigación aplicada. Pero cuando lo ha acometido con seriedad y con paciencia, ha obtenido frutos que rebasaron con creces su inversión.

Hace ya más de 50 años que una macroindustria —vaya a título de ejemplo— viene dedicando ininterrumpidamente grandes inversiones a la investigación en el campo de las plantas medicinales. Nos referimos a SANDOZ, que en Basilea creó un magnífico grupo investigador, dirigido y organizado por la figura mundialmente conocida del Prof. Stoll, alguno de cuyos discípulos y colaboradores como Hofmann pasará a la posteridad por sus estudios sobre derivados del ácido lisérgico (pieza fundamental de los alcaloides del Cornezuelo de centeno\* que, entre otros importantes descubrimientos le llevaron a la LSD\*\*). Los trabajos investigadores del grupo se centraron sobre especies vegetales muy diversas, sobre todo, las cardiotónicas (Digitales, Estrofantos, etc., etc.) y el citado cornezuelo (*Claviceps purpurea*). Enormes debieron ser las inversiones pero incomensurablemente mayores los pingües beneficios obtenidos.

\*Hongo parásito del centeno conocido desde tiempo inmemorial y que en la Edad Media produjo grandes intoxicaciones colectivas por comer pan de aquel cereal parasitado. Por sus brotes colectivos y localizados se creyeron “epidemias” y a la dolencia se le llamó “fuego sagrado” o “ergotismo” que, según los síntomas era “convulsivo” o “gangrenoso”.

\*\*Del alemán *Lysergsaurediethylamid* (Saure = ácido)

Varias grandes industrias multinacionales europeo-americanas han realizado algún considerable esfuerzo, generalmente esporádico, que no siempre ha conducido al éxito económico, por razones varias, entre las que descuellan la impaciencia por obtener resultados explotables y, a veces, inadecuado enfoque de la investigación.

No obstante y paulatinamente, las drogas vegetales han irrumpido en la Industria como lo demuestran las estadísticas de consumo de medicamentos.

Como en otro lugar indicamos no hemos podido disponer de estadísticas españolas que registren las especialidades farmacéuticas con componentes de origen natural, respecto a la totalidad de las consumidas.

Hemos tenido que recurrir a datos de EE.UU., de los que dan cuenta Farnsworth y Bingel (25), procedentes de la "National Prescription Audit" (NPA), sumamente fiables, aunque a nuestras manos llegaron los estudios sobre dichos datos referidos a las prescripciones dispensadas exclusivamente en Oficinas de Farmacia durante el año 1973. En todo caso, son considerados datos de valor al día de hoy, especialmente cuando se contemplan en su aspecto relativo, como vamos a ver.

En dicho año las Oficinas de Farmacia estadounidenses dispensaron un total de 1.532 millones de prescripciones, de las que un 25% contenían uno o más componentes activos procedentes *exclusivamente de plantas superiores*; es decir, sin contabilizar el vasto capítulo de los antibióticos, al que con incomparable prodigalidad contribuye también la Naturaleza. Teniendo en cuenta los componenetes procedentes de microorganismos ese tanto por ciento pasa a un 38,5. Para disipar la duda de si dicho año 1973 pudo ser excepcional, se realizó un análisis computorizado de los datos del N.A.P., referidos a 15 años sucesivos (25). Aunque al parecer las cifras de prescripciones totales sufrieron un impresionante incremento, la proporción de las que contenían uno o más componenetes de plantas superiores se mantuvo prácticamente invariable a lo largo del período, lo que viene a demostrar una clara constancia de tales componentes vegetales en la medicación controlada en los EE.UU. No hay que olvidar que el estudio estadístico se refiere exclusivamente a medicamentos dispensados con receta médica (Tabla 2).

TABLA NUM. 2

NUMERO Y VALOR ECONOMICO DE PRESCRIPCIONES CON COMPONENTES NATURALES DISPENSADOS EN OFICINAS DE FARMACIA EN EE.UU. (COMPARACION ENTRE LOS AÑOS 1959 y 1973)\*

AÑO	PLANTAS SUPERIORES		ORGANISMOS INFERIORES		ORIGEN ANIMAL		TOTAL	
	Nº de Prescripciones		Nº de Prescripciones		Nº de Prescripciones		Nº de Prescripciones	
	Absoluto (Millones)	Relativo (%)	Absoluto (Millones)	Relativo (%)	Absoluto (Millones)	Relativo (%)	Absoluto (Millones)	Relativo (%)
1959	—	25,5	—	21,4	—	2,3	—	49,2
1973	386,1	25,2	203,8	13,3	41,4	2,7	631,3	41,2
Valoración 1973 (Millones \$)	1.594		840		170		2.600	

\*Nº total de prescripciones en 1973: 1.532 millones, equivalente a 6.327 millones \$

Creemos interesante observar que el total de componentes naturales bajó un 8%, pero tal disminución, ha sido a costa de los productos de origen microbiano, fundamentalmente antibióticos. Ello equivale a decir que las prescripciones de éstos disminuyeron en un 38%.

Parece que el costo medio para el usuario por especialidad fue en 1973 de 4,13\$ U.S.A., lo que equivale a una cifra aproximada de 6.327 millones de dólares para los 1.532 millones de recetas dispensadas en Farmacias privadas. Por tanto las prescripciones con componentes de vegetales superiores alcanzan en dicho año un valor aproximado de 1.594 millones de dólares (unos 239.000 millones de pesetas). Cálculos aproximativos indican que tales prescripciones, dispensadas en Hospitales y otros establecimientos oficiales, durante el mencionado año 1973, dan un valor ligeramente inferior al de las Farmacias y que, sumados ambos, redondean la cifra total a los 3.000 millones de dólares (450.000 millones de pesetas). Aunque sin datos concretos como los que anteceden, parece seguro que en el resto del mundo la proporción de fármacos elaborados con componentes de plantas, asume *por lo menos* la importancia que en EE.UU.

Todavía conviene hacer otra observación interesante respecto a los datos de la tabla 2: de los 386 millones de prescripciones hechas en 1973 (EE.UU.),

conteniendo componentes de plantas superiores, no todas eran principios activos: el análisis de datos mostró que 38,3 millones de dichas prescripciones (ca. 10%) contenían 99 diferentes especies vegetales en forma de extractos globales o como drogas integrales. En la tabla siguiente se resumen los datos económicos referentes a las 8 especies encontradas con mayor frecuencia.

TABLA NUM. 3

PLANTAS SUPERIORES (DROGAS INTEGRALES O SUS EXTRACTOS)  
MAS FRECUENTES EN PRESCRIPCIONES (EE.UU. 1973)

ESPECIES BOTANICAS	Nº DE PRESCRIPCIONES (Millones)*	% REFERIDO AL TOTAL
Belladona ( <i>Atropa belladonna</i> )	10,42	0,68%
Ipecacuana ( <i>Cephaelis ipecacuanha</i> )	7,05	0,46%
Opio ( <i>Papaver somniferum</i> )	6,9	0,45%
Rauwolfia ( <i>Rauwolfia serpentina</i> )	5,82	0,38%
Cascara sagrada ( <i>Rhamnus purshiana</i> )	2,45	0,16%
Digital ( <i>Digitalis purpurea</i> )	2,45	0,16%
Flavonoides de cítricos ( <i>Citrus spp.</i> )	1,4	0,09%
Veratro ( <i>Veratrum viride</i> )	1,07	0,07%
TOTAL	37,56	2,45%

\* Nº total de prescripciones 1.532 millones

En España existe un "Catálogo de Especialidades Farmacéuticas" que el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos edita todos los años. En él se recogen todos los preparados con sus "presentaciones" respectivas, clasificados por un orden terapéutico. En uno de sus diversos apartados, se relacionan alfabéticamente los componentes activos, expresando cada una de las especialidades donde se encuentran. Los dos tomos de gran formato que componen el año 1983, suman más de 2.350 páginas de apretada letra.

En este Catálogo se han buscado pacientemente\*, uno por uno, los compo-

\* Los Profesores Bravo, Jiménez y Navarro que tanto nos honran autodenominándose discípulos nuestros, han hurtado largas horas a su descanso, haciendo estos recuentos, sin disponer de otro sistema computarizado que el de su paciencia y tenacidad.

nentes activos de origen natural, clasificándolos según fuesen: drogas vegetales íntegras o sus extractos; drogas animales; principios activos naturales o semisintéticos; antibióticos naturales o semisintéticos. Tras ello se han contabilizado las especialidades en que estaban presentes los componentes de cada grupo y, las cifras halladas, referidas a la de 13.500 en que el Consejo General estima el total de especialidades, han permitido expresar los tantos por ciento de cada grupo. Los datos obtenidos, se reúnen en la siguiente tabla.

TABLA NUM. 4

MATERIAS PRIMAS NATURALES Y SUS DERIVADOS, PRESENTES EN LAS ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS ESPAÑOLAS 1983\*

I. Drogas vegetales y sus extractos

	Valores absolutos	%
Drogas	405	3
Extractos	270	2
Total	675	5

II. Principios activos

Naturales	2.835	21
Semi-sintéticos	472	33,5
Total	3.307	24,5

III. Drogas animales

169 1,3

IV. Antibióticos

Naturales	754	5,7
Semi-sintéticos	684	5
Total	1.438	10,7

TOTALES

Generales	5.589	41,5
I + II	3.982	29,5

\*Según el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos las "Especialidades" se cifran en unas 13.500.

Está claro que todos estos cálculos difieren de los del grupo de Farnsworth, no sólo por el instrumental empleado, sino porque pudieron disponer de datos referidos a la dispensación y nosotros sólo de los medicamentos que actualmente se fabrican. En este aspecto no serían comparables unos con otros, pero no deja de existir una relación entre fabricación y dispensación.

En todo caso, los datos que hemos obtenido, se aproximan notablemente a los de los autores norteamericanos: los preparados *fabricados* en España con componentes vegetales (excluidos antibióticos) supone un 29,5% del total. Importante proporción que no difiere grandemente del 25,4% del total de los *dispensados* en EE.UU.

Terminemos este aspecto referido a la importancia económica, señalando que no hay posibilidad de cuantificar la importancia terapéutica ni comercial de las plantas medicinales consumidas sin prescripción, ni en cuanto se refiere a una Fitoterapia racional ni —aún mucho menos— al empirismo. Nadie parece aventurarse a dar cifras pero son varios los autores que estiman muy probable que tales cifras fuesen asombrosas.

Sin embargo, en cuanto a importaciones se refiere (aunque ello no refleja ni de lejos el consumo total, pudiera servir de indicio de consumo) existen datos estadísticos, publicados en 1980 por la O.C.D.E. Según esta organización, en los países adheridos a ella, las importaciones de plantas medicinales en los 5 años anteriores al señalado, han pasado de 52,9 a 71,2 millones de dólares USA (aproximadamente 7.900 - 10.600 millones de pesetas). Ello equivale a un incremento del 34% (media de 7,7% año). Lo que tal vez resulte sorprendente para muchos es que, considerado por países, dicho incremento ha alcanzado el máximo, precisamente en uno tan altamente industrializado como Japón: en el quinquenio de referencia las importaciones japonesas se incrementaron en un 330%.

## LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

En la casi eterna y cada vez más aguda controversia planteada respecto a “droga, *versus* principio activo”, tenemos nuestra cimentada opinión, que pudiera parecer ecléctica y que sería largo exponer aquí adecuadamente razonada.

Pero lo cierto es que, aun marginando el problema de elección entre una y otro (no siempre es imprescindible elegir), ha sido y es el aislamiento de los principios activos, establecimiento de su estructura, incluso espacial, estudio detallado de sus acciones farmacológicas y resultados clínicos, lo que ha servido para ratificar, modificar o negar las aplicaciones terapéuticas de las drogas.

Al principio adelantábamos la presencia vegetal en, prácticamente, todos los grupos farmacoterapéuticos. Añadamos ahora, como corroboración de ello, que basta simplemente hojear cualquier tratado de Farmacología, para convencerse del hecho de que será raro el capítulo en que no se cite algún principio de origen vegetal. En muchos casos con plena vigencia de uso y en algunos como “herramientas” de trabajo que sirvieron para estudiar o descubrir mecanismos de acción farmacológica.

Pasemos rápida revista a los principales grupos de principios activos desde el punto de vista de su interés como componentes de medicamentos.



## ALCALOIDES

Gran parte de los numerosos alcaloides hoy conocidos se desparraman a lo largo y a lo ancho de la Farmacología.

Una cualidad que los define, junto a la de ser siempre nitrogenados, es la de estar dotados de potente actividad biológica. Por ello están prácticamente presentes en todos los grupos farmacológicos, sin olvidar su interés en toxicología. Alcaloide fue, como sabemos, el primer principio activo conseguido de un vegetal (morfina) que precisamente marcó un hito, no sólo en la Historia de la Ciencia, sino en la lucha contra el dolor. Alcaloides son los que han marcado una pauta en el desarrollo de la psicofarmacología (reserpina de un lado, psicodislépticos de otro). El paludismo comenzó a ser combatido seriamente a partir del aislamiento de los alcaloides de las quinas. Gracias a la tubocurarina de los curares, se conoció la acción que toma nombre de la droga (curarizante) que sirvió, además, para estudiar la fisiología de la unión neuromuscular. La cocaína —pese a su lastre negativo como ocurre a los morfínicos del opio— fue un aporte decisivo en el capítulo de los anestésicos locales. Los alcaloides de las Vincas ocupan un honorable lugar en la conquista pendiente de los antitumorales, donde, como oportunamente vimos, la representación alcaloídica es numerosa, habiéndose conocido estructuras totalmente nuevas y, a veces, insospechadas.

Por otra parte muchos antibióticos son de naturaleza alcaloídica y, por terminar esta breve sucesión de ejemplos, hoy se conocen alcaloides esteroídicos con acción cardiotónica, así como alcaloides-heterósidos.

Además, el grupo de los alcaloides nos brinda otra oportunidad más, para subrayar el interés y la pujanza de la trayectoria investigadora en el campo de las materias primas vegetales: en 1805 se conoce el primer alcaloide; 144 años después (1949) se conocían unos 1.000; a los 10 años (1959) la cifra asciende a 2.175; en 1969 los alcaloides conocidos totalizan a 4.350; en la actualidad se cifran en unos 6.000. Estos se distribuyen en numerosas familias, tanto en Criptógamas como Fanerógamas.

Hoy se sabe que la distribución de los alcaloides en la Naturaleza es muy amplia, estimándose que del 20 al 30% de las especies los contienen en mayor o menor proporción. Preferentemente se hallan en plantas superiores (Fanerógamas), aunque también se han aislado de algunas Criptógamas vasculares y, por supuesto, en Hongos; aparte del cornezuelo de centeno y

otros del grupo que vulgarmente denominamos setas (alcaloides tóxicos y algunos alucinógenos), se han detectado alcaloides en hongos microscópicos (mohos y levaduras) (110). En cambio los Helechos y Musgos carecen de alcaloides o es extremadamente rara su presencia (57,89). Hemos visto que, de hecho, algunos antibióticos, pueden considerarse alcaloides y, por otra parte, también se ha citado su presencia en bacterias (29). Asimismo las algas marinas se han mostrado portadoras de principios alcaloídicos (49, 58), e incluso en animales (chocando esto con algunas definiciones de alcaloides) (109).

En todo caso, los alcaloides debe considerarse que constituyen el “grupo rey” desde el punto de vista farmacológico.

Como reflejo de su interés en la bibliografía, seleccionamos a título de ejemplo la monumental y ya clásica obra dirigida por Manske, comenzada su publicación en 1949 y de la que conocemos 12 tomos, el último de 1970 (“The alkaloids. Chemistry and Physiology”) (88). Sin llegar a tan dilatado volumen hay diversas obras monográficas sobre alcaloides, cuya relación omitimos por obvia motivación.

## HETEROSIDOS

Como principios farmacológicamente activos, tal vez sigan en importancia a los alcaloides, los HETEROSIDOS.

El número de los conocidos es también enorme y, baste decir, que solamente referido a los cardiotónicos se conocen unos 300. Teniendo en cuenta la heterogeneidad del grupo constituido por los heterósidos en conjunto, debida no solo al tipo de azúcar, sino, más aún si cabe, a las geninas, la cifra total es casi inimaginable. Además hoy se tiende a estudiar el grupo de heterósidos un tanto desmembrado, ateniéndose a la “personalidad” adquirida por dichas geninas. Así, se habla de flavonoides, cumarinoides, antraquinon-derivados, etc. sin tener, en principio, en cuenta, si están o no unidos a moléculas de azúcares, es decir, si se encuentran como heterósidos o como cuerpos aislados. Ello explica la dificultad de establecer una cifra, ni aproximada, de heterósidos aislados. Nosotros no nos atrevemos a aventurarla ni hemos encontrado en la bibliografía quien lo haga.

TERPENOIDES

Si bien el interés de los alcaloides ha sido tradicionalmente terapéutico (constituye el ámbito casi exclusivo de su aplicación), el grupo de los terpenoides ha distribuido su importancia entre ámbitos distintos; el aspecto terapéutico ha sido uno más. Pero desde no hace muchos años se ha incrementado grandemente. Un botón de muestra de esta afirmación puede ser su presencia numerosa entre los anticancerosos potenciales que se vienen descubriendo.

El número de terpenos y derivados (terpenoides) conocidos, se ha incrementado en los últimos 15 años de forma espectacular. Tanto es así, que ha motivado una reestructuración de su clasificación; por ejemplo, como se dice en otro lugar, surge un nuevo grupo, los sesterterpenoides, entre los di- y triterpenos; otro tanto ocurre con los metil-ciclopentanoides o iridoides, comprendidos dentro de los monoterpenos, que ha hecho necesaria su subdivisión.

En 1976 se cifraban en unos 150 los monoterpenoides conocidos, 1.200 los sesquiterpenoides, 1.000 diterpenoides; no hemos encontrado datos, ni globales, de los derivados de triterpenos, pero hace unos 10 años se conocían, sólo en el campo de las saponinas, 110 de estructura triterpenica. Tales cifras globalizan unos 2.250 compuestos terpenoides de estructura conocida y en ellos no se incluyen estructuras intermedias como las de alcaloides terpénicos ni tampoco los compuestos triterpénicos de numerosos productos resinosos.

Sobre este grupo de principios se han escrito numerosas y amplias revisiones en años recientes, lo que es índice de su interés. Recordemos que los terpenoides están presentes en mezclas naturales en principios vegetales más complejos (esencias, por ejemplo) o configuran las estructuras de otros. De ello da idea la tabla número 5, tomada de Sticher (119).

No obstante ese interés general engloba aspectos muy importantes, distintos de los de su aplicación terapéutica. Las esencias por ejemplo, aparte del uso medicinal de muchas de ellas, no hay que olvidar su importancia como aromatizantes de no pocos medicamentos para uso oral. Otro ejemplo a retener es el empleo de principios terpenoides para semisíntesis de otras moléculas terapéuticamente activas.

El aspecto de la aplicación terapéutica no fue sino uno más —y no el de mayor importancia— de los que configuraban el interés genérico de los terpenoides. Pero la faceta farmacoterápica del grupo se ha agrandado últi-

TABLA NUM. 5

TERPENOIDES: EJEMPLOS DE SU INCIDENCIA COMO PRINCIPIOS VEGETALES

TIPO	NUMERO UNIDADES ISOPRENO C <sub>5</sub>	EJEMPLOS DE SU INCIDENCIA
Hemiterpenos	1	Combinados con otros tipos de compuestos, p.e. cumarinas, quinonas, etc.
Monoterpenos	2	Aceites esenciales, Iridoides
Sesquiterpenos	3	Aceites esenciales, Principios amargos.
Diterpenos	4	Acidos resínicos, Fitol, Vitamina A, Giberelinas.
Sesterterpenos	5	Amargos: Limonidos, Sumarubólidos.
Triterpenos	6	Esteroles, Esteroides, Saponinas.
Tetraterpenos	8	Carotenoides.
Politerpenos	n	Caucho, Gutapercha

mamente de forma considerable. Por cuanto tiene ello de novedad, es por lo que nos detenemos a considerar un grupo que terapéuticamente ofrecía en un ayer próximo, escaso interés.

En líneas generales los terpenoides no suelen conferir a las plantas en que se encuentran una elevada toxicidad; tampoco suelen, mayoritariamente, exhibir acciones potentes. Por eso, con cierta frecuencia son terpenoides los principios responsables de las acciones de plantas utilizadas, como lo que se tiende a denominar “medicinas blandas”, útiles cuando no son necesarias otras de efectos más drásticos (también más perjudiciales) o como pauta de alternancia o “descanso” en terapéuticas continuadas. Principios éstos que estructuran la moderna y racional Fitoterapia, y Aromaterapia.

Sticher (119) intenta dar una idea general del actual interés terapéutico de los terpenoides mediante la tabla que reproducimos.

TABLA NUM. 6

TERPENOIDES: APLICACIONES BIOLÓGICAS IMPORTANTES

Anestésicos	Diuréticos
Analépticos	Espasmolíticos
Analgésicos	Expectorantes
Antiarrítmicos	Feromonas
Antibióticos (antibacterianos, antifúngicos, antimicrobianos, antisépticos, antivirales).	Fitohormonas
Antiepilépticos	Hipotensores
Antihelmínticos	Hormonas juveniles
Antihistamínicos	Insecticidas
Antiinflamatorios (antiflogísticos)	Irritantes
Antirreumáticos, Antiartríticos	Organolépticos (olor, sabor)
Antitumorales (antiblasticos, anticáncer, anticarcinogénicos, citotóxicos)	Purgantes
Carminativos, Eupépticos	Sedantes
Coleréticos	Tecnología Farmacéutica y Otras (caucho, gutapercha)
	Tóxicos
	Vitamínicos

Gracias a modernas investigaciones, los terpenoides encuentran hoy importante sitio en Terapéutica. Como antimicrobianos y antifúngicos, además de algunos iridoides, se están revisando de forma seria y experimental, con presentación de casos clínicos, numerosas esencias (5) que están abriendo auténtico camino a lo que en 1936 Gattefosse (35) denominó AROMATERAPIA. Como antitumorales potenciales de interés, plasmamos antes algunos ejemplos interesantes. Como antiinflamatorios no esteroídicos, están los iridoides del Harpagofito (*Harpagophyton procumbens*) y otros relacionados (55, 120). También iridoides con el nombre genérico de "valepotriatos", de diversas Valerianaceas, son eficaces tranquilizantes (124, 125, 126, 127).

FLAVONOIDES

Tampoco podemos aventurar el número de los conocidos hoy. Pero el interés que ha despertado este grupo de principios indica su importancia. Son

ya varios los tratados aparecidos sobre flavonoides, verdaderamente enciclopédicos. El último llegado a nuestras manos, de Geissman y cols. (36) está redactado por 25 especialistas. También aquí se ha hecho necesaria la reestructuración de la sistemática del grupo al haberse aislado numerosos flavonoides entre los que no faltan moléculas dímeras.

En los flavonoides se encuentran acciones vitamínicas P (antifragilidad y permeabilidad capilar), antitumorales (como en oportuno lugar se cita), antibióticos y antivirales, hipotensores, diuréticos, estrógenos, etc. Todos, por lo general, no tóxicos a las dosis activas.

CUMARINAS

Parece que la primera cumarina aislada, lo fue por Vauquelin en 1812, a partir del *Daphne alpina*. Pero hasta 1930 no se conoció su estructura. Fue Vogel en 1820 quien, consciente de aislar un nuevo compuesto aromático, lo denominó "cumarina" por proceder del "Haba Tonka" semilla de la leguminosa del Caribe, llamada por los aborígenes "coumaron"\*.

Pues bien, desde 1820 a 1893, se identificaron 23 cumarinas; hacia 1950 se incrementó la cifra a 66; en 1959, se conocían 101; a más del doble —263— se elevó el número de cumarinas en 10 años (1969). Hoy se han descrito cerca de 800. Ello se comprueba en la obra monumental de recientísima aparición, debida a Murray, Méndez y Brown (con cerca de 3.400 citas) que pone al día otras varias revisiones sobre el tema, aparecidas en años anteriores (96). Esto habla por sí mismo respecto de la importancia que ofrece el grupo y de la heterogeneidad adquirida que motiva el que se tienda a denominar "cumarinoïdes".

La 4-hidroxycumarina es portadora de acción anticoagulante, en forma dímera (Dicumarol) y antibiótica (Novobiocina, Coumermicina, el mismo Dicumarol). Además de las aplicaciones como antibióticos, el Dicumarol y derivados se utilizan como antitrombóticos en Terapéutica y, en importante aplicación sanitaria, como modernos raticidas.

Las furo-cumarinas, son fotosensibilizantes y por ello se aplican —como ya empíricamente se hacía muchos siglos antes— en el tratamiento de

\*Fue clasificado como *Coumarouna odorata*. Hoy se denomina *Dipteryx odorata*.

dolencias de la piel (vitiligo). También algunas son vasodilatadores coronarios (*Ammi*).

Otras acciones se refieren, por ejemplo, a las antiflebíticas (esculeto del castaño de indias).

No faltan compuestos tóxicos como las aflatoxinas.

## OTROS PRINCIPIOS

Los cinco grupos de principios activos a que nos hemos referido, no son sino ejemplos elegidos entre los más interesantes. Pero hay que tener bien presente que, en el vasto campo que la química de los principios activos nos ofrece, hay aún considerable número de grupos de gran importancia.

Recordemos de pasada:

Las *ESENCIAS naturales*, denominadas también *aceites esenciales*. Si bien son mezclas de productos variados —entre los que suelen predominar monoterpenos y sus derivados oxidados— constituyen un grupo definido, de gran valor económico por sus aplicaciones farmacéuticas diversas y para-farmacéuticas (perfumería, cosmética, etc.). No se olvide que con frecuencia son el motivo fundamental de aplicación de las Plantas Medicinales en Fito-terapia y, dentro de ésta, el auge que va tomando la Aromaterapia.

Los *LIPIDOS* aportan considerable interés, con independencia del alimento, en Tecnología farmacéutica y otras tecnologías, así como propiamente medicinal y cosmético.

Los *TANINOS*, tan sumamente extendidos entre los vegetales, protagonistas en la industria de curtidos, constituyen, por ejemplo, interesantes anti-diarréicos y hemostáticos, mientras que derivados *ANTRAQUINONICOS*, libres o como heterósidos, son buenos y seguros evacuantes intestinales.

En el campo de los *GLUCIDOS*, además de las aplicaciones de osas sencillas y sus derivados, cómo olvidar el múltiple interés ofrecido por los poliholósidos (féculas, celulosa y derivados, dextranos, gomas, mucilagos y pectinas). Un ejemplo dentro de estos ejemplos son los derivados semi-sintéticos de celulosa (oxicelulosa, metilcelulosas, heparinoides tipo sulfato-celulosa) de tan variada aplicación terapéutica.

Otros grupos los constituyen:

*VITAMINAS, ENZIMAS, PROTIDOS* diversos, etc., etc.

## MATERIAS PRIMAS VEGETALES EN OTRAS APLICACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA TERAPEUTICA

Hasta aquí nos hemos venido refiriendo a plantas medicinales que forman parte de la Terapéutica por sí mismas o por sus principios. Veamos ahora algunos ejemplos sobre otros aspectos, de la importancia de los vegetales en Farmacia y, por lo tanto, en Medicina.

## MODELOS DE INSPIRACION PARA LA SINTESIS DE MOLECULAS ACTIVAS

Cuando se ha establecido la estructura química de los principios farmacológicamente activos de una planta, si se trata de moléculas no demasiado complicadas, se procede a su síntesis, a escala industrial. La casi eterna "aspirina" nació del hecho de que el farmacéutico francés Leroux aislara en 1829 de la corteza de sauce, usada como analgésica, el heterósido salicósido, cuya genina resultó ser el alcohol salicílico. Posteriormente se aislaron derivados del ácido salicílico en la *Spiraea ulmaria*. Tras sucesivos hechos históricos se llegó al ácido acetil-salicílico, el cual, demostrada su actividad frente a fiebres reumáticas y otras algias y estados febriles, en 1899 por Hofmann, de Bayer, fue sintetizado a escala industrial por esta industria y registrado con el nombre "Aspirina"\*.

\*Precisamente parece que la idea que inspiró el nombre patentado hace alusión al género *Spiraea*: sería por *a* (=sin) *Spir*(aea)*ina*. Es decir, derivado salicílico *no* procedente de la *Spiraea* (sintético).

Otros muchos ejemplos podrían ser citados aquí:

La efedrina, tras comprobar su estructura sencilla, se sintetiza en buena parte.

La nor-efedrina, responsable de la anorexia y supresión del sueño y de la sensación de fatiga, producida por la *Katha edulis*, inspiró la estructura anfetamínica.

El dicumarol, aislado del Melilotus, causante de síndromes hemorrágicos en el ganado, ha constituido cabeza de serie de diversos compuestos anticoagulantes, como ya dejamos constancia.

Principios de la valeriana han conducido a la síntesis de sedantes suaves de ellos derivados, como también vimos ya.

El establecimiento de la estructura flavonoide y descubrimiento de la acción vitamínica P ha conducido a sintetizar cuerpos de efecto potente, derivados del benzoil-benzofurano.

Establecida la estructura sencilla del cloranfenicol, se obtiene por síntesis.

La lucha contra el dolor de tipo central y basándose en la estructura morfínica, llevó a sintetizar el derivado piperidínico meperidina. También contra el dolor periférico, la cocaína sirvió de inspiración para sintetizar moléculas más sencillas de acción potente, etc., etc.

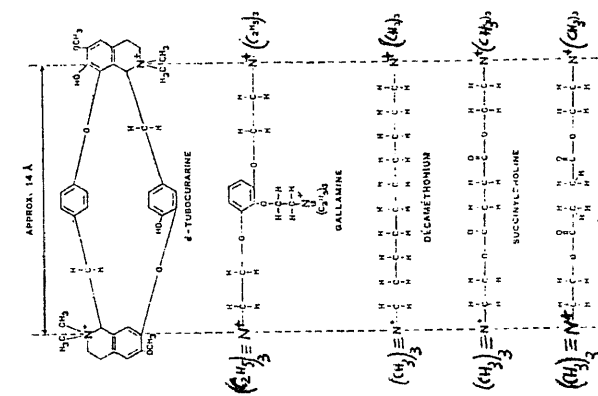
### ESTABLECIMIENTO DE RELACIONES ESTRUCTURA-ACCION PARA SINTESIS DE MOLECULAS SIMPLIFICADAS

Al brindarnos el Reino vegetal modelos estructurales que el hombre no hubiese ideado por sí mismo, se nos ofreció la ocasión de investigar qué grupo o grupos en la molécula eran responsables de su actividad, es decir, qué relaciones podrían existir entre estructura y acción.

Esto, que podría constituir una especulación teórica, un aspecto puro de la ciencia, un "saber por saber", ha dado lugar a consecuencias prácticas, porque cuando la molécula natural es complicada y, por tanto, de síntesis difícil, ha permitido sintetizar fracciones menores de dichas moléculas, responsables de su acción.

Así, ha ocurrido por ejemplo, en el campo de los anestésicos locales y de los hipnoanalgésicos, como acabamos de ver, llegando a cuerpos sintéticos de estructura mucho más sencilla.

En otras ocasiones, el investigar la relación estructura-acción, llevó a conclusiones más sutiles que no implicaban ya sólo cuestiones de grupos químicos, sino de distancias inter-atómicas. Es el caso de la acción curarizante de la d-tubocurarina, que no radica en que los dos N cuaternarios formen parte de la complicada estructura bis-bencil-isoquinoleínica asimétrica, sino en la distancia entre los mismos que ha de ser de unos catorce Å. Ello ha hecho viable el obtener curarizantes sintéticos, estructuralmente mucho menos complicados.



### SEMISINTESIS

Mediante retoques en una molécula de origen natural se obtienen derivados semi-sintéticos que mejoran cuali- o cuantitativamente los efectos terapéuticos.

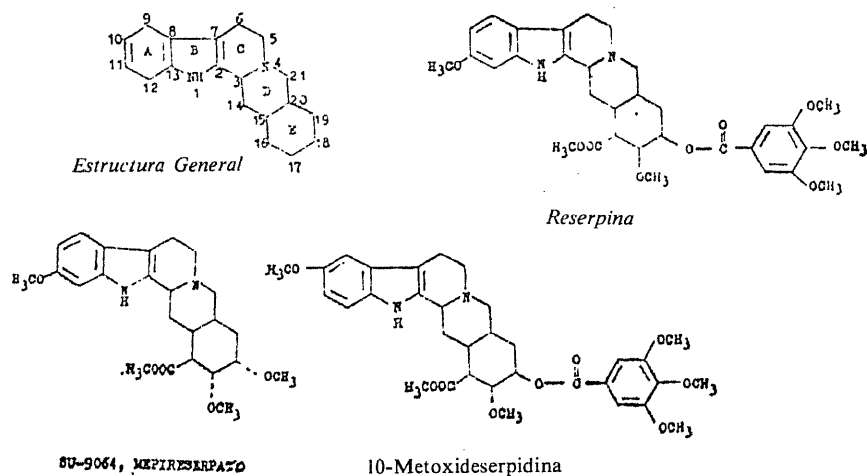
Así, en ciertos casos, fármacos naturales dotados de interesante actividad terapéutica, son portadores de más de una acción beneficiosa por separado,

pero que puede no ser deseable el que se manifiesten conjuntamente en determinados tratamientos.

En otros casos, son también portadores de efectos secundarios desagradables o tóxicos.

Ambas circunstancias pueden ser resueltas, como veremos en sendos ejemplos:

Del *primer caso*, nos lo ofrece la reserpina que, como se sabe, es un neuroléptico o tranquilizante al mismo tiempo que anti-hipertensor. Ha bastado transferir en la molécula del alcaloide el metoxilo en 11, a la posición 10 (10-metoxi-deserpina), para que permanezca sólo la acción hipotensora, sin la tranquilizante; en cambio el éter metílico del 18-epireserpato de metilo, ("Mepi-reserpato") es un potente tranquilizante sin apenas acción vascular.



Ejemplo del *caso segundo*, es decir, cuando cualidades positivas conllevan otras de signo negativo, nos lo brinda la morfina y alcaloides relacionados del opio. Efectivamente, el problema del efecto de grave adicción que la morfina une a su inigualable valor analgésico frente a algias viscerales profundas, sigue planteado desde su aislamiento en 1804. Que, como en otro lugar decíamos, se hayan conseguido moléculas sintéticas de actividad potente como la meperidina ("Dolantina") o fentanilo, no ha resuelto el problema de fondo. Sin nada de nuevo importante transcurrió el tiempo hasta que los húngaros Makleit y Bognar y su grupo de investigadores, tras diversas vicisitudes,

llegaron al tipo de derivados "Azido-morfinicos" (13, 87). Los ensayos farmacológicos (34, 59) demostraron que la azido-morfina y su 14-hidroxi-derivado es unas 300 veces más analgésico que la propia morfina, e incluso es ésta sobrepasada en 13 veces por la azido-codeína. Pero el hecho adquiere mayor importancia si se añade que, en ensayos de toxicidad animal, la azido-morfina es mucho menos tóxica que la morfina y el fentanilo. Todavía se ve incrementada aún mucho más la importancia de estos compuestos semi-sintéticos si añadimos que la azido-morfina está prácticamente exenta de efectos adictivos frente a ratón, rata y mono. Las posteriores experiencias clínicas parecen confirmar esto. Gracias a la semi-síntesis ¿estaríamos llegando, por fin, a la meta soñada en este tema?

\* \* \*

En otras ocasiones ocurre que la síntesis de un cuerpo de estructura complicada, no sería posible, sobre todo con rendimiento industrializable, si no fuera porque, una vez más, la Naturaleza vegetal nos brinda sus servicios. Se trata de cuerpos naturales, inactivos desde el punto de vista deseable, pero que poseen determinado parecido estructural con cuerpos de actividad determinada. Así se consigue obtener éstos por semi-síntesis.

Por citar un ejemplo, ya clásico, recordemos el denominado alcanfor "sintético" que realmente se obtiene por semisíntesis a partir de la esencia de trementina, por su enorme riqueza en pineno.

Mucho más importante es el caso de las semisíntesis de esteroides con acciones antiinflamatorias y hormonales diversas, a partir de saponinas y otros esteroides vegetales.

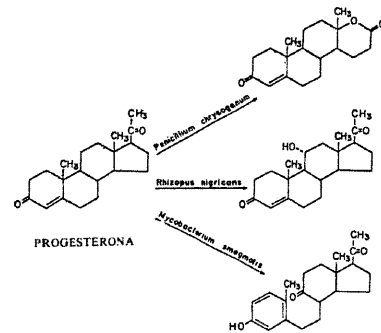
Por dar una idea parcial de la importancia de este punto, digamos, referido a una sola aplicación, que no sería posible el tratamiento de dolencias reumatoideas con estos antiinflamatorios —dado el consumo mundial que, sólo con ese fin, se hace— si no fuera por el mencionado aporte del Reino vegetal.

## BIOSINTESIS

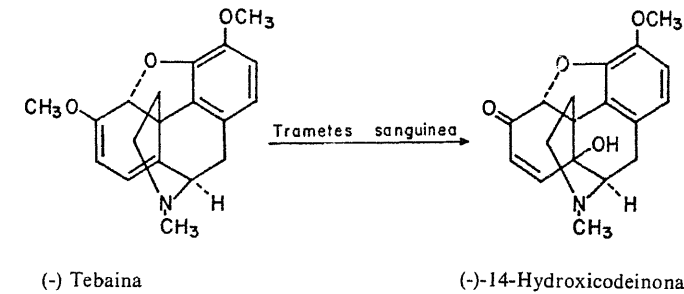
Ciertos microorganismos son capaces de transformar unos compuestos en otros realizándolo con gran especificidad y rendimientos muy superiores y mucho más económicos que por vía química.

Se obtienen así, por vía biosintética, no sólo productos para su utilización en industria química, sino —y eso es lo que aquí más nos importa— para su aplicación terapéutica.

Por citar algún ejemplo, recordemos que el “Dextrano”, sustitutivo del plasma, se obtiene al actuar bacterias del género *Leuconostoc* sobre la sacarosa. Diversos aminoácidos se obtienen industrialmente, por lo general a partir de melazas, mediante *Lactobacillus* y *Micrococcus*. *Streptomyces* como el *S. olivaceus* y el *S. doceminofaciens*, actuando sobre un cultivo que contiene Co, sintetizan la vitamina B<sub>12</sub>. Pero desde el punto de vista farmacéutico, es de la mayor importancia la semisíntesis de compuestos hormonales esteroídicos a que antes aludimos, por vía biosintética. Mediante la actuación de microorganismos, puede introducirse un -OH en las más variadas posiciones de la estructura esteroídica y, concretamente, hongos del género *Rhizopus* pueden introducir un -OH en el C<sub>11</sub> de la progesterona, dando lugar a compuestos cortisónicos. También se realizan otras muchas reacciones además de la hidroxilación, como epoxidación, deshidrogenización, aromatización, ruptura C-C, esterificación, hidrólisis, desmetilación, desaminación, halogenación, etc. Además de los microorganismos citados, se realizan reacciones biosintéticas con otros géneros como *Penicillium*, *Mycobacterium*, *Curvularia*, *Nocardia*, *Caldariomyces*, *Trametes*, etc.



Un ejemplo interesante en el campo de los alcaloides, es el conseguido con el hongo *Trametes sanguinea*: la tebaina es transformada en 14-hidroxicodeinona, con un rendimiento del 40 por ciento; su cinamato es 177 veces más potente que la morfina como analgésico y 500 veces más potente en el ensayo de potenciación de la pentobarbitona.



O sea que, en muchas ocasiones, se llega ya a nuevos cuerpos terapéuticamente activos, poniendo la Naturaleza, además de la base de partida, el instrumento que conduce al punto de llegada. Es decir: *Todo*.

## APLICACIONES DIVERSAS

*Insecticidas.* El pelitre (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) usado profusamente de antiguo como insecticida fue alegremente desplazado a partir de los años 40; por el “maravilloso” DDT y posteriores sintéticos. Su toxicidad probada a lo largo de tres décadas motivó la prohibición del uso del DDT en EE. UU. en 1972 y de la aldrina en 1974. Minuciosos estudios han llevado a la rehabilitación del pelitre como insecticida, tras fracasar otros muchos de síntesis, entre ellos los órgano-fosforados, cuyos residuos sobre alimentos vegetales pueden producir su efecto tóxico como anticolinesterásicos irreversibles que son.

*Los pelos de las semillas de algodón,* aparte de su vasta aplicación textil dan lugar al algodón hidrófilo, apósitos, etc.

*El caucho y la gutapercha,* además de su utilización estrictamente en la industria, se aplican a la fabricación de esparadrapos y en clínica dental.

*Las algas marinas,* productoras de agar y carragenano, ácido algínico y algínatos, se utilizan profusamente en Terapéutica, Tecnología farmacéutica y otras tecnologías como la alimenticia. Además hoy se están revelando las algas

como nuevas e importantes fuentes de numerosos principios activos y aplicaciones medicinales; como veremos, constituyen hoy una nueva línea de investigación farmacognóstica.

*Excipientes naturales y semisintéticos*, útiles en Tecnología farmacéutica, como monoésteres oleicos de anhídridos del sorbitol sobre los que se condensan moléculas de óxido de etileno, o los glicéridos semisintéticos, a partir de diversos aceites vegetales, etc.

*Colorantes naturales diversos*, también empleados en Tecnología (farmacéutica y de otros tipos) así como *aromatizantes* (esencias), *conservadores*, etc.

Por otra parte no puede olvidarse el, cada vez más dilatado empleo de principios y extractos vegetales en *Cosmética*. Incluso la propaganda comercial suele valorar de forma muy preferente los preparados con componentes vegetales.

*Auxiliares en técnicas experimentales de investigación*. El papel de diversos principios de plantas en este aspecto ha cobrado en los últimos tiempos considerable importancia:

a) *La mescalina*, principio alcaloídico psicoactivo del peyote o mezcal; la L.S.D. y otros productos semisintéticos derivados del ácido lisérgico del cornezuelo, así como principios semejantes aislados después del "ololiuqui", Convolvulácea americana; los cannabinoides del Cáñamo indiano. Se utilizan en el *estudio experimental de alteraciones psiquiátricas*.

b) *Los carragenanos* de algas rojas encuentran extendido empleo en la producción de edemas y granulomas experimentales, tan generalizados en "screening" de antiinflamatorios.

c) *El forbol*, sesquiterpenoide de Euforbiáceas, constituye un "standard" utilizado en el estudio de carcinógenos y cocarcinógenos.

d) *La tetrodotoxina*, fitotoxina de algas unicelulares, es útil en el estudio de la neurotransmisión.

e) *La faloidina y amanitina*, alcaloides muy tóxicos de setas del género Amanita, se han revelado como instrumento de gran utilidad, al posibilitar el estudio de la auténtica condición de hepatoprotector.

## LA INVESTIGACION EN FARMACOGNOSIA

A lo largo de esta exposición que viene intentando, aunque a retazos, dar una idea de la actualidad de las plantas medicinales en Farmacología y Terapéutica, es fácil concluir la ingente labor investigadora realizada.

Deseamos ahora dejar constancia de los rumbos actuales que orientan la sistemática investigación en Farmacognosia. Por su amplitud de enfoque y heterogeneidad de técnicas, han hecho de esta rama de la ciencia, un núcleo de confluencia —insistimos en ello— pluridisciplinar.

La sistematización de esos rumbos y la constancia de distintos grupos investigadores —a veces en noble y loable intento de emulación— en las líneas establecidas, han dado frutos, algunos de los cuales hemos expuesto como ejemplo.

Recordemos al respecto la amplitud y profundidad de las investigaciones en equipos sobre los antitumorales que constituyen una lucha titánica en el logro de vencer al cáncer. El campo de las biosíntesis que han conseguido llegar con magníficos rendimientos a moléculas activas, cuando por otras vías parecía, a veces, meta inalcanzable. Las consecuciones citadas dentro de líneas concretas de investigación en determinados grupos fitoquímicos o farmacológicos.

Como complemento de los ejemplos que en cada lugar oportuno citamos, aportamos ahora otros con el deseo de plasmar aquí una visión amplia, aunque lógicamente somera, de las investigaciones actuales en el campo de las plantas medicinales.



Para dar una idea en cifras, nos vemos obligados a recurrir de nuevo a los análisis computorizados del grupo de Farnsworth (26), referido ahora a la bibliografía mundial sobre investigación en el tema que nos ocupa, durante el año 1975. No hemos hallado datos equivalentes para fechas posteriores, pero afirmamos que, en los años transcurridos, la labor investigadora va "in crescendo", como es fácil observar por el aumento del número de trabajos publicados y el incremento de volumen de las revistas especializadas, de un año a otro.

Para su estudio, Farnsworth y colaboradores tomaron como fuentes revistas en que se resumen los trabajos aparecidos en, prácticamente, el mundo entero (Chemical Abstracts y Biological Abstracts) así como los números sucesivos de 70 revistas, que contienen la mayoría de trabajos publicados en el campo de las plantas medicinales desde todos los puntos de vista; advierten que no están incluidos los trabajos referentes a azúcares, aminoácidos, proteínas y otros metabolitos primarios.

Se han recogido nada menos que 10.000 trabajos referidos al citado año 1975.

En la tabla siguiente se reflejan los principios nuevamente aislados, en distintos grandes grupos vegetales, distinguiendo los que poseían estructuras que resultaron conocidas (en la tabla figuran como "conocidos") de los que poseían nuevas estructuras ("nuevos"). Resulta así que, en total, se han aislado unos 2.400 nuevos componentes fitoquímicos y 3.965 con estructura ya conocida, lo que totaliza la increíble cantidad de unos 6.000 productos puros aislados.

De los componentes aislados, sólo en plantas superiores, 325 se mostraron farmacológicamente activos sobre uno o más sistemas. Las acciones detectadas con más frecuencia son, en orden decreciente: acciones quimioterápicas (frente a bacterias, hongos, protozoos, virus), antitumorales y citotóxicos, antiinflamatorios, carcinogénicos, hipocolesterolémicos, antiulcerosos. En total se han registrado 47 actividades distintas.

En cuanto al tipo fitoquímico a que pertenecían dichos 325 principios farmacológicamente activos, a continuación se ordenan los principales, yendo en cabeza los alcaloides, siempre y cuando no se consideren los terpenos como tipo único (mono-, sesqui-, di- y triterpenos) en cuyo caso serían éstos los aislados en mayor número.

TABLA NUM. 7

## TIPOS PRINCIPALES DE PRINCIPIOS AISLADOS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS

<u>Tipo de principios activos</u>	<u>Nº absoluto (325 en total)</u>	<u>Nº relativo %</u>
Alcaloides	73	22,5
Sesquiterpenos	47	14,5
Triterpenos	40	17,5
Diterpenos	26	8,0
Flavonoides	18	5,5
Esteroles	17	5,2
Cumarinas y Quinonas	15	4,5
Monoterpenos	13	4,0
Otros	76	23,4

Como dato complementario que refleja el interés y repercusión económica de estas investigaciones, cabe añadir que, como consecuencia de ellas se registraron más de 400 patentes en el mismo año, referentes a los principios aislados.

En la actualidad los programas de investigación comienzan con "screening" normalizados. En unos casos el "screening" o preselección es indiscriminado, es decir, las muestras se someten a ensayos farmacológicos o fitoquímicos, detectores de actividades variadas o de grupos de principios, respectivamente. En otros, referidos a programas concretos (por ejemplo los señalados de antitumorales llevados por el N.C.I.), las técnicas de "screening" utilizadas apuntan a un determinado grupo farmacológico. En todos, se suele tener en cuenta el uso popular (Etnofarmacológico) de las plantas seleccionadas para su estudio. En las que se aprecia posible actividad, pasan a estudios "monográficos más profundos":

a) Fitoquímicos, para aislar los principios responsables y dilucidar su estructura; b) Farmacológicos para comprobar y medir la actividad incluyendo toxicidades e investigar su posible mecanismo; c) Por último, cuando el estudio crítico y minucioso de todos los datos obtenidos lo aconseja, se pasa al campo clínico.

\* \* \*

Ejemplo de programa de investigación mediante "screening" fitoquímico nos lo ofrece el dirigido por el Prof. Evans de la Universidad de Harvard, hace años, buscando plantas ricas en esteroides para conseguir bases para semi-síntesis de compuestos activos. A lo largo de 12 años se ensayaron 6.000 especies botánicas, correspondientes a unos 1.400 géneros, distribuidos entre unas 200 familias. Este ingente trabajo condujo a establecer que los géneros *Agave*, *Yucca* y *Dioscorea* eran fuentes apropiadas para el fin propuesto que es hoy una realidad.

Un ejemplo de investigación, referida no ya hacia un tipo ni fitoquímico ni farmacológico de principios, sino a un grupo botánico que parecía un tanto olvidado, es el de las algas marinas. Su utilización popular que comienza en lejano Oriente, data de tiempos inmemoriales. En la actualidad las algas marinas, con sus 20-30.000 especies, constituyen un "nuevo" campo de investigación en cuanto a su fitoquímica, farmacología y aplicaciones, tanto terapéuticas como técnicas. Tradicionalmente ofrecían un interés concreto, basado en sus productos llamados genéricamente "mucílagos" y, si acaso, fuente de obtención de iodo o abono.

Cuando en 1973 apareció la obra "Marine Pharmacognosy", elaborada por 14 autores, los coordinadores Martín y Padilla (90) afirmaban en su prólogo que "la ciencia de la Farmacognosia marina está, en muchos aspectos, en su infancia". En efecto, pocos años después se han multiplicado las investigaciones en este campo, dando lugar a numerosas publicaciones. Recientemente ha aparecido la obra "Marine Algae in Pharmaceutical Science", cuyos 2 tomos (1979-1982) (49, 58) recogen los trabajos presentados a sendos Simposios sobre el tema, habidos en California y Gothenburg. Sus editores, Hoppe, Levring y Tanaka, manifiestan en su prefacio, refiriéndose al estudio de las aplicaciones de las algas: "En particular el último (aspecto) mencionado, fruto de todos los restantes aspectos científicos de las algas es de inmensa extensión"; y más adelante, coinciden con Martín y Padilla aún con otras palabras al aseverar "según parece estamos empezando a introducirnos en este enorme tesoro heredado de la Naturaleza...".

Como consecuencia de todo este número de investigaciones, se ha avanzado en la dilucidación de estructuras y nuevas aplicaciones de los principios denominados hoy "ficocoloides", conocidos ya de antiguo (agar, carragenanos, alginatos, etc.). Pero, por otra parte, se han aislado y definido nuevos principios y encontrado completamente nuevas aplicaciones farmacéuticas, en el inmenso mundo de las algas marinas.

Con los datos recogidos, hemos elaborado la Tabla siguiente, en que se reúnen los tipos de principios aislados de las algas marinas y principales aplicaciones investigadas.

TABLA NUM. 8

ALGAS: PRINCIPALES COMPONENTES ACTIVOS Y APLICACIONES INVESTIGADAS\*

PRINCIPIOS ACTIVOS

Acidos grasos  
Alcaloides  
Alcoholes  
Almidón florideas  
Aminas  
Aminoácidos  
Celulosas  
Enzimas  
Esencias  
Esteroles. Esteroides  
Fenoles (sustancias tánicas)  
Ficocoloides (agar, carragenanos, alginatos, etc.)  
Fitohormonas  
Flavonoides  
Heterósidos  
Inorgánicos  
Lípidos  
Péptidos  
Pigmentos  
Proteínas  
Tóxicos  
Vitaminas

APLICACIONES TERAPEUTICAS

Antiarteroscleróticos  
Antianémicos  
Antibióticos. Antibacterianos  
Anticoagulantes  
Anticurarizantes  
Antidiarréicos  
Antigástricos  
Antihelmínticos  
Antiinflamatorios. Antirreumáticos. Antigotosos  
Antilipémicos  
Antilitiásicos  
Antiobesidad  
Antiúlceras  
Colorantes  
Cosméticos  
Dermatológicos  
Dolencias pulmón  
Espesantes  
Estabilizador emulsiones y suspensiones  
Eupépticos  
Evacuantes  
Febrífugos  
Fibrinolíticos  
Gelificantes  
Hipocolesterolémicos  
Hipoglucemiantes  
Hipotensores  
Neurotropos  
Normalizador menstruación  
Quemaduras  
Tecnología Farmacéutica  
Tiroideo. Bocio

\*Ambas en orden alfabético, e independientes entre si.

Claro está que no sería posible plasmar aquí, como muestra del interés despertado por las plantas medicinales, relación de los trabajos aparecidos ni siquiera en el presente año. Digamos en cambio que, sólo referido a revistas especializadas, y a lo que va de la década de los 80, se han publicado numerosas revisiones de lo conseguido sobre temas específicos.

Por ejemplo, sobre grupos diversos de alcaloides (12, 19, 22, 37, 39, 40, 47, 61, 85, 103, 107, 113, 116, 147).

Dejemos constancia de un tema de investigación, también de alcaloides, pero muy concreto, puesto que se refiere a una sola droga: se trata del cornezuelo de centeno (*Claviceps purpurea*) que parece revelarse como una mina inagotable\*. Se han seguido aislando nuevos alcaloides naturales y obtenido otros semisintéticos derivados de los anteriores, por ejemplo los hidroderivados y las ergolinas. En consecuencia, a sus conocidas acciones como contractor uterino y bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico, se han ido sumando otras nuevas o mejorando las anteriores; se han conseguido efectos específicos frente a la migraña; síndrome ortostático; tratamiento de disturbios de circulación cerebral; inhibidores de prolactina y potencial protección de tumores de mama; antiparkinson, estimulante dopaminérgico (la 2-Bromo- $\alpha$ -ergocristina, es considerada como nuevo "standard" internacional). La investigación sigue y como corroboración del interés que el *Claviceps purpurea* ofrece, digamos como punto final que, con fecha 1978, ha aparecido una obra titulada "Ergot alkaloids and Related Compounds" en que, a lo largo de sus 1.000 páginas, exponen sus trabajos de toda orientación, nada menos que 35 autores. En total hemos contabilizado entre alcaloides naturales y sus derivados semi-sintéticos, la sorprendente cifra de unos 270 (7).

Acerca del tema de antitumorales, ya tratado antes, añadamos que la serie en que viene dando cuenta de sus investigaciones el grupo del Prof. Farnsworth ("Plant Anticancer Agents") se acerca a la treintena de publicaciones (45). Otros grupos diversos trabajan también en serie sobre el tema, así Pettit y Fujii, bajo el título general "Antineoplastic Agents", acaban de publicar la nota nº 81 (105). La Profesora Bézanguer-Beauquesne ha realizado 3 revisiones referidas a antitumorales de origen marino (8), de hongos (9) y de plantas superiores (10).

\*Se le ha motejado de "best-seller" farmacéutico. Pese a lo impropio de la denominación da idea de la valoración que merece.

Otras líneas de amplia investigación actual, siguen siéndolo —recordémoslo— los antibióticos (con su nueva orientación hacia plantas superiores), los cardiótónicos, los hepatoprotectores, etc.

Sobre la ingente actividad investigadora, en extensión y profundidad, despertada por grupos concretos de principios activos, algo quedó dicho referido a terpenoides, flavonoides y cumarinas con sus obras monográficas respectivas.

Cuando citábamos la intervención de la O.M.S. en la promoción de programas de investigación sobre las plantas, nos referimos al relativo a "Fertilidad Humana". Tal vez partiera del hecho de que tribus indias de Nevada utilizaban —quién sabe desde cuándo— especies del género *Lithospermum* como anticoncepcional, hecho que en la actualidad parece probado y debido al ácido-fenol denominado litospérmico (41, 148). Numerosas especies han respondido positivamente a los protocolos aplicados (27, 28).

En el mercado terapéutico circulan medicamentos con la denominación de "Hepatoprotectores". Pese a ello, en el ámbito de la Farmacología es opinión predominante que no existen verdaderos antihepatotóxicos, en el auténtico sentido de la palabra. Las cosas, sin embargo, parecen haber cambiado recientemente, a partir de las investigaciones efectuadas sobre la planta denominada "cardo mariano" (*Silybum marianum*) del que se ha aislado un nuevo grupo de sustancias, los flavano-lignanós (53, 95, 102, 139, 140, 141, 142, 143) con el genérico nombre de "Silimarina". Se han mostrado capaces de proteger a los animales de experimentación, frente al daño hepático causado por la faloidina y la amanitina (137). Se obtienen por semisíntesis y se estudian otros derivados semisintéticos. En la actualidad existen especialidades registradas, con silimarina como componente activo.

Por otra parte es de señalar la labor de diversos países —tal vez respondiendo algunos a la recomendación de la O.M.S.— en el estudio de su propia flora medicinal. Sirvan de ejemplo Tailandia (111), Indonesia (136), Nueva Caledonia (56), Panamá (14), Costa Rica (17) y Africa Occidental (117).

A este respecto, España viene también laborando aunque no de forma coordinada\*. Tal vez sea el momento, lugar y circunstancia de decir que esta

\*En el seno del C.S.I.C. se creó en 1942 un Instituto de Farmacognosia, con edificio y revista propios. Hacia 1967 fue suprimido. Preferimos no analizar, ni siquiera de pasada, los motivos y vicisitudes que inspiraron tales creación y supresión.

Universidad, a través de su Facultad de Farmacia ha contribuido en los últimos 20 años a la investigación sobre plantas medicinales con 30 Tesis Doctorales, 160 Trabajos publicados en revistas nacionales y extranjeras, 118 Comunicaciones y Ponencias a 24 Congresos. Aquí se han formado considerable número de especialistas, de ellos 6 Profesores Universitarios Numerarios, destinados 4 en otras Universidades, donde nos consta que vienen creando sendos grupos investigadores, pese a la indigencia que padecemos, fiel reflejo del de la Universidad granadina en que se formaron.

## CONCLUSION

Hemos contemplado cómo en los primeros tiempos, el Reino Vegetal asumía la casi totalidad de los remedios terapéuticos para, mucho tiempo después, al nacer pujante la química de síntesis, parecer que cedía la antorcha, quedando definitivamente rezagado. Pero hemos visto también cómo en los tiempos últimos y actuales, se retorna a la Naturaleza, estudiándola, investigándola con renovado interés y ofreciendo hoy un presente brillante que alumbrará un futuro altamente esperanzador.

La Farmacognosia, siempre de la mano de la Farmacología Experimental, acomete ese estudio de la fuente potencial de nuevos fármacos, haciéndolo con métodos instrumentales modernos y variados. Pero el amplio estudio de la Naturaleza, por su inmenso contenido, nos ha rebasado ya y, como expresan muchos investigadores —y nosotros con ellos— dicho estudio es hoy imprescindiblemente interdisciplinar.

Digamos, por concluir, que el Reino Vegetal se muestra como una cantera poco menos que inagotable de fármacos potenciales. Parece que son unas 500.000 las especies botánicas existentes. Si se tiene en cuenta que, según Evans (23), la infinidad de los compuestos orgánicos naturales conocidos hasta hoy, representarían un 10% de la totalidad, pensemos en las reservas que, cara al futuro, nos ofrece ese alrededor de 90% que aún queda por conocer.

\* \* \*

Los que enseñamos tenemos que aspirar siempre a despertar, en quienes nos escuchan, la inquietud y la curiosidad hacia el tema que exponemos. Ello desemboca en un deseo de conocer, de ampliar. Si ahora algunos de los que forman parte de este excepcional auditorio se sienten movidos, como consecuencia de nuestras palabras a completarlas, leyendo cuanto sobre el tema dejamos escrito y no hemos dicho, nos sentiremos compensados con largueza de nuestras interminables viglias.

Pero, ocurra así o no, agradezco muy de veras a todos vuestra tolerante paciencia al escucharme a lo largo de esta lección, doblemente emotiva para mí: porque está en la frontera entre la primera del nuevo curso académico y la última del curso en que se han cumplido veinticinco de Cátedra, mis Bodas de Plata en mi querida Facultad.

Al terminar esta exposición sobre cuánto nos brinda el Mundo Vegetal, nos sentimos embargados por cuanto de poesía supo poner Rousseau en sus "Reveries du Promeneur Solitaire"

"Las plantas parecen haber sido sembradas con profusión sobre la Tierra, como las estrellas en el Cielo, para invitar al Hombre, atraído por el placer y la curiosidad, a estudiar la Naturaleza".

HE DICHO

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANONIMO.- Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 104, 472 (1973); en Chem. Abstr. 83, 11176f (1973).
- 2.- ANONIMO.- Chih. Wu Hsueh Pao 16, 380 (1974); en Chem. Abstr. 83, 25024 (1974).
- 3.- ANONIMO.- "Semisynthetic preparation of vincristine". Fr. Demande 2, 210, 3930 (1974). En Chem. Abstr. 82, 73294 b (1974).
- 4.- ANONIMO.- "N-Formyl bisindole alkaloids". Belg. Pat. 823, 560 (1975). En Chem. Abstr. 84, 59835 p (1975).
- 5.- BELAICHE, P.- "Traité de Phytotherapie et d'Aromatherapie". T. II, "Maladies Infectieuses". Ed. Maloine, Paris, 1979, p. 11.
- 6.- BELAICHE, P.- Op. cit. T.I.: "L'Aromatogramme" y T.III: GIRAULT, M. "Gynecologie".
- 7.- BERDE, B. Y SCHILD, H.O.(Eds.)-"Ergot Alkaloids and Related compounds". Springer, Berlin, 1978.
- 8.- BEZANGER-BEAUQUESNE, L.- Plantes méd. Phytothér. 16, 73 (1982).
- 9.- BEZANGER-BEAUQUESNE, L.- Actualités pharm. 48 (1982), 83 (1983).
- 10.- BEZANGER-BEAUQUESNE, L.- Plantes méd. Phytothér. 16, 206 (1983).
- 11.- BEZANGER-BEAUQUESNE, L.; PINKAS, M.; TORCK, M. y TROTIN, F.- "Plantes Médicinales des Regions Tempérées". Ed. Maloine, Paris, 1980.
- 12.- BLASKO, G.; GULA, D.J. y SHAMMA, M.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 45, 105 (1982).
- 13.- BOGNAR, R. y MAKLEIT, S.- Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 58, 203 (1968).
- 14.- BORGES CASTILLO, J.; MANRESA-FERRERO, N.T.; RODRIGUEZ LIUS, F.; VAZQUEZ, P. y GUPTA, N.P.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 45, 762 (1982).
- 15.- BRANNON, D.R.; y NEUSS, N.- Ger. Offen 2, 440, 931 (1975); en Chem. Abstr. 83, 7184 k (1975).
- 16.- CABO, J.- Pharmacia Mediterranea XIII, 227 (1981).
- 17.- CASTRO, O.; HUET, P. y POVEDA, L.J.- Plantes méd. Phytother. 16, 230 (1982).
- 18.- COLE, J.R. y BUCHALTER, L.- J. Pharm. Soc. 54, 1376 (1965).

- 19.- CHENG, H.Y. y DESKOTCH, R.W.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 43, 151 (1980).
- 20.- DELAVEAU, P. y otros.- "Secretos y Virtudes de las Plantas Medicinales". Ed. Reader's Digest, Madrid, 1981.
- 21.- DIAZ, R.M.; RAMOS, A. y CABO, J.- Pharmacia Mediterranea X, 1265 (1974).
- 22.- DONALD, L.C.; NETTLETON, E.; BALITZ, D.M.; BROWN, M.; MOSELEY, J.E. y MYLLYMAKI, R.W.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 44, 340 (1981).
- 23.- EVANSSCHULTES, R.- "Plants as sources of Biodynamic compounds". En "Plants in the Development of modern Medicine". SWAIN, T. 1972, Cambridge, Massachussets, p. 111.
- 24.- FARNSWORTH, N.R.- Plantes méd. Phytother. 13, 148 (1979).
- 25.- FARNSWORTH, N.R. y BINGEL, A.S.- En: WAGNER, H. y WOLFF, P.(Eds). "New Natural Products and Plant Drug With Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity". Ed. Springer, Heidelberg, 1977, p. 2.
- 26.- FARNSWORTH, N.R. y BINGEL, A.S.- En Op. cit., p. 10-14.
- 27.- FARNSWORTH, N.R.; BINGEL, A.S. CORDELL, G.A.; CRANE, F.A. y FONG, H.H.S.- J. Pharm Sci. 64, 535 (1975).
- 28.- FARNSWORTH, N.R.; BINGEL, A.S.; CORDELL, G.A.; CRANE, F.A. y FONG, H.H.S.- Ibid. p. 717.
- 29.- FELLOWS, L.E. y BELL, E.A.- Phytochem. 10, 2083 (1971).
- 30.- FERNANDEZ, M.; NIETO, A.- "Plantas Medicinales". Ed. Eúnsa, Pamplona, 1982.
- 31.- FOLKERS, K.- En "Chemistry of Natural Products". International Symposium, Stockholm, 1966, p. 6.
- 32.- FOLKERS, K.- Ib. cit., London, 1967, p.4.
- 33.- FONT QUER, P.- "Plantas Medicinales. El Dioscórides renovado", Ed. Labor, Barcelona, 1981.
- 34.- FURST, Z. y KNOLL, J.- Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 41, 366 (1972).
- 35.- GATTEFOSSE, R.M.- "Aromatotherapie", Ed. Girardot, Paris, 1936.
- 36.- GEISSMAN.- "Flavonoids", Ed. Chapman and Hall., London, 1975.
- 37.- GELLERT, E.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 45, 50 (1982).
- 38.- GELLERT, E.; GOVINDACHARI, T.R.; LAKSHMIKANTHAM, M.V.; RAGADE, I.S.; RUDZATS, R. VISWANATHAN, N.- J. Chem. Soc. 1008 (1962).
- 39.- GINAUDEAU, H. y SHAMMA, M.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 45, 237 (1982).
- 40.- GINAUDEAU, H.; SHAMMA, M.; TANTISEWIE, B. y PHARDAI, K.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 45, 355 (1982).
- 41.- GIRRE, L. y NETTA VONGS, M.- Bull. Soc. Pharm. Ouest 19, 27 (1977).
- 42.- GOVINDACHARI, T.R.; PAI, B.R. y NAGARAJAN, K.- J. Chem. Soc. 280 (1954).
- 43.- GOVINDACHARI, T.R.; VISWANATHAN, N.; RADHAKRISHNAN, J.; PAI, B.R.; NATARAJAN, S. y SUBRAMANIAM, P.S.- Tetrahedron 29, 891 (1973).
- 44.- GREEFK y cols.- "Cardiac Glycosides.- Part I: Experimental Pharmacology", Ed. Springer, Berlin, 1981. "Part II: Pharmakokinetics and Clinical Pharmacology" (En prensa).

- 45.- HANDA, S.S.; DOUGLAS KINGHORN, A.; CORDELL, A. y FARNSWORTH, N.R.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 46, 248 (1983).
- 46.- HAYASHI, Y.; SAKAN, T.; SAKURAI, Y. y TASHIRO, T.- Gann. 66, 587 (1975).
- 47.- HOCQUEMILLER, R.; CAVE, A. y RAHARISOLOLALAO, A.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 44, 551 (1981).
- 48.- HOKIN, L.E.; MOKOTOFF, M. y KUPCHAN, S.M.- Proc. Nat. Acad. Sci. 55, 797 (1966).
- 49.- HOPPE, H.A.- "Marine Algae: Their Products and Constituents". En: HOPPE, H.A. y LEVRING, T. (Eds.). "Marine Algae in Pharmaceutical Science". Vol. II. Ed. Walter de Gruyter, Berlin, 1982, p. 3.
- 50.- HORWITZ, S.B.- Antibiotics 3, 48 (1975).
- 51.- IMBESI, A.- Pharmacia Mediterranea XIII, 231 (1981).
- 52.- IMBESI, A.- "Les plantes, source inépuisable de médicaments nouveaux", 1967, p.6.
- 53.- JANIAC, B. y HANSEL, A.- Planta Medica 8, 71 (1960).
- 54.- KAMETANI, T.; ICHIKAWA, Y.; SUZUKI, T. y FUKUMOTO, K.- Heterocycles 3, 401 (1975).
- 55.- KAMPF, R.- Scheitz. Aphth. Z. 114, 337 (1976).
- 56.- KHAC MANH, D.D.; BASTARD, J.; FETIZON, M. y SEVENET, T.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 46, 262 (1983).
- 57.- KIRBERGER, E. y BRAUN, L.- Biochim. Biophys. Acta 49, 391 (1961).
- 58.- KNEIFEL, H.- "Amines in Algae". En: HOPPE, H.A.; LEVRING, T. y TANAKA, Y. (Eds). "Marine Algae in Pharmaceutical Science", Vol. I, Ed. Walter de Gruyter, Berlin, 1979, p.365.
- 59.- KNOLL, J.- Pharmacol. Res. Commun. 5, 175 (1973).
- 60.- KOTANI, E.; KITAZAWA, M. y TOBINAGA, S.- Tetrahedron Lett. 30, 3027 (1974).
- 61.- KRANEO, B.D. y SHAMMA, M.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 45, 377 (1982).
- 62.- KUPCHAN, S.M.- "Advances in The Chemistry of tumor-inhibitory natural products". En: Recent Advances in Phytochemistry". RONECKLES, V.D. Ed. Plenum Press, Vol. IX, New York, 1975, p. 167-168.
- 63.- KUPCHAN, S.M.; ANDERSON, W.K.; BOLLINGER, P.; DOSKOTCH, R.W.; SMITH, R.M.; SAENZ RENAULD, J.A.; SCHNOES, H.K.; BURLIGAME, A.L. y SMITH, D.H.- J. Org. Chem. 34, 3858 (1969).
- 64.- KUPCHAN, S.M.; BAXTER, R.L.- Science 187, 652 (1975).
- 65.- KUPCHAN, S.M.; BRITTON, R.W.; LACADIE, J.A.; ZIEGLER, M.F. Y SIGEL, S.W.- J. Org. Chem. 40, 648 (1975).
- 66.- KUPCHAN, S.M.; BRITTON, R.W.; ZIEGLER, M.P.; GILMORE, C.J.; RESTIVO, R.J. y BRYAN, R.F.- J. Am. Chem. Soc. 95, 1335 (1973).
- 67.- KUPCHAN, S.M.; COURT, W.A.; DAILEY, R.G.; GILMORE, C.J. y BRYAN, R.F.- J. Am. Chem. Soc. 94, 7194 (1972).
- 68.- KUPCHAN, S.M.; CHAKRAVARTI, K.K. y YOKOYAMA, N.- J. Pharm. Sci. 52, 958 (1963).
- 69.- KUPCHAN, S.M.; DOSKOTCH, R.W.; BOLLINGER, P.; McPHAIL, A.T.; SIM, G.A. y SAENZ RENAULD, J.A.- J. Am. Chem. Soc. 87, 5805 (1965).
- 70.- KUPCHAN, S.M.; HEMINGWAY, R.J.; COGGON, P.; McPHAIL, A.T. y SIM, G.A.- J. Am. Chem. Soc. 90, 2982 (1962).

- 71.- KUPCHAN, S.M.; HEMINGWAY, R.J. y DOSKOTCH, R.W.- J. Med. Chem. 7, 803 (1964).  
 72.- KUPCHAN, S.M.; HEMINGWAY, R.J. y SMITH, R.M.- J. Org. Chem. 34, 3898 (1969).  
 72 bis.- KUPCHAN, S.M.; KARIM, A.; MARCKS, C.- J. Org. Chem, 34, 3912 (1969).  
 73.- KUPCHAN, S.M.; KNOX, J.R.; KELSEY, J.E.; SAENZ RENAULD, J.A.- Science 146, 1685 (1949).  
 74.- KUPCHAN, S.M.; KOMODA, Y.; COURT, W.A.; THOMAS, G.J.; SMITH, R.M.; KARIM, A.; GILMORE, C.J.; HALTIWANGER, R.L. y BRYAN, R.F.- J. Am. Chem. Soc. 94, 1354 (1972).  
 75.- KUPCHAN, S.M.; KOMODA, Y.; COURT, W.A.; THOMAS, G.J.; SMITH, R.M.; KARIM, A.; GILMORE, C.J.; HALTIWANGER, R.C. y BRYAN, R.F.- U.S. Pat. 3, 896, 111; En: Chem Abstr. 83, 209396 (1975).  
 76.- KUPCHAN, S.M.; LACADIE, J.A.- J. Org. Chem. 40, 654 (1975).  
 77.- KUPCHAN, S.M.; MOKOTOFF, M.; SANDHU, R.S.; y HOKIN, L.E.- J. Med. Chem. 10, 1025 (1967).  
 78.- KUPCHAN, S.M.; SWEENEY, J.C.; BAXTER, R.L.; MURAE, T.; ZIMMERLY, V.A. y SICKLESS, B.- J. Am. Chem. Soc. 97, 672 (1975).  
 79.- KUPCHAN, S.M.; UCHIDA, Y.; BRANFMAN, A.R.; DAILEY, R.G. y FEI, B. Y.- Science 191, 571 (1976).  
 80.- KUTNEY, J.P.; GRIERSON, D.S.- Heterocycles 3, 171-177 (1975).  
 81.- LANCINI, G. y PARENTI, F.- "Antibiotics. An integrated view". Ed. Springer, New York, 1982, p. 2.  
 82.- LEE, K.H.; IBUKA, T.; HUANG, H.C. y HARRIS, D.L.- J. Pharm. Sci. 64, 1077 (1975).  
 83.- LEE, K.H.; IMAKURA, Y.; SIMS, D.; McPHAIL, A.T. y ONAN, K.D.- Chem. Commun. 341 (1976).  
 84.- LOEWENFELD, C. y BACK, P.- "Guía de las Hierbas y Especies". Ed. Omega, Barcelona, 1980.  
 85.- LUCKNER, M.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 43, 21 (1980).  
 86.- LYON DE CASTRO, J.- "Medicina Vegetal". Public. Europa-América, Lisboa, 1981.  
 87.- MAKLEITH, S.- Acta Universitatis Debreceniensis de Ludovico Kossuth Nominatae. Series Physica et Chimica 265 (1972-73).  
 88.- MANSKE, R.H.F.- "The Alkaloids. Chemistry and Physiology". 12 vols. Ed. Academic Press, New York, 1949-1970.  
 89.- MARTEN, G.C.; JORDAN, R.M. y HOVIN, A.W.- Agron. J. 68, 641 (1979).  
 90.- MARTIN, D.F. y PADILLA, G.M.- "Marine Pharmacognosy". Ed. Academic Press, New York, 1973, p. XI.  
 91.- MAYOR LOPEZ, M. y ALVAREZ RODRIGUEZ.- "Plantas Medicinales y Venenosas de Asturias, Cantabria, Galicia, León y País Vasco". Ed. Ayalga, Oviedo, 1980.  
 92.- MESSMER, W.M.; TIN-WA, M.; FONG, H.H.S.; BEVELLE, C.; FARNSWORTH, N.R.; ABRAHAM, D.J. y TROJANEK, J.- J. Pharm. Sci. 61, 1858 (1972).  
 93.- MIKOLAJCZAK, K.L.; POWELL, R.G. y SMITH, C.R.- Tetrahedron Lett. 28, 995 (1972).  
 94.- MIKOLAJCZAK, K.L.; POWELL, R.G. y SMITH, C.R.- J. Med. Chem. 18, 63 (1975).  
 95.- MUNSTER, R.- Diss. Maximilians. Univ.- Munchen, 1966.

- 96.- MURRAY, R.D.H.; MENDEZ, J. y BROWN, S.A.- "The Natural Coumarins, Occurrence, Chemistry and Biochemistry". Ed. J. Willy, Chichester, 1982.  
 97.- NEUSS, N.; MALLETT, G.E.; BRANNON, D.R.; MABE, J.A.; HORTON, H.R. y HUCKSTEP, L.L.- Helv. Chim. Acta 57, 1886 (1974).  
 98.- OGURA, M.; CORDELL, G.A. y FARNSWORTH, N.R.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 39, 255 (1976).  
 99.- OSBORN, E.M.- Br. J. Exptl. Patol. 24, 277 (1943).  
 100.- PAHLOW, M.- "El gran libro de las Plantas Medicinales. La salud mediante las fuerzas curativas de la Naturaleza". Ed. Everest, León, 1981.  
 101.- PATERNO y HOOKER.- En: MARINI-BETTOLO, G.B. "New Natural Substances of Pharmacological interest". Pharmacognosy and Phytochemistry. WAGNER, H. y HORHAMMER, R. Springer Verlag, Berlín, 1971, p. 213.  
 102.- PELTER, A. y HANSEL, R.- Tetrahedron Lett. 2911 (1968).  
 103.- PELLETIER, S.W. y MODY, N.V.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 43, 41 (1980).  
 104.- PENSO, G.- "Piante Medicinali nella Terapia Medica". Organizzazione Editoriale Medico-Farmacéutica, Milano, 1980.  
 105.- PETIT, G.R. y FUJII, Y.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 46, 640 (1983).  
 106.- POWELL, R.G.; WEISLEDER, D. y SMITH, C.R.- J. Pharm. Sci. 61, 1227 (1972).  
 107.- PREISNER, R.M. y SHAMMA, M.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 43, 305 (1980).  
 108.- RAO, K.V.; WILSON, R. y CUMMINGS, B.- J. Pharm. Sci. 59, 1501 (1970).  
 109.- ROBINSON, T.- "The Biochemistry of Alkaloids", 2ª ed. Ed. Springer, Berlín, 1981, p. 3.  
 110.- ROSENBERG, H.; MAHESHWARI, V. y STOHS, S.J.- Planta Med. 30, 146 (1976).  
 111.- RAUNGRUNSI, N.; TAPPAYUTHPIJARM, P.; TANTIVATANA, P.; BORRIS, R.P. y CORDELL, G.A.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 44, 541 (1981).  
 112.- RUOHO, A.E.; HOKIN, L.E.; HEMINGWAY, J.C. y KUPCHAN, S.M.- Science 159, 1354 (1968).  
 113.- SCHIFF, P.L.; KRANEO, B.D.; SHAMMA, M.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 46, 1 (1983).  
 114.- SCHULTZ, A.G.- Chem. Rev. 73, 385 (1973).  
 115.- SHAMMA, M. y GEORGIEV, V.St.- J. Pharm. Sci. 63, 163 (1974).  
 116.- SMITH, L.W. y CULVENOR, C.C.J.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 44, 129 (1981).  
 117.- SPIFF, A.I.; ZABEL, V.; WATSON, W.H.; ZEMAITIS, M.A.; ATEYA, A.M.; SLATKIN, D.J.; KNAPP, J.E. y SCHIFF, P.L.- Plantas Med. Phytother. 44, 160 (1981).  
 118.- STANISLAS, E.- Pharmacia Mediterranea XIII, 229 (1981).  
 119.- STICHER, O.- "Plant Mono-, Di- and Sesquiterpenoids with pharmacological and therapeutical activity". En: WAGNER, H. y WOLFF, P. (Eds.). New Natural Products and Plants Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity. Ed. Springer, Berlín, 1977.  
 120.- STICHER, O.- Deut. Apothek. 117, 2 (1977).  
 121.- STUART, M.- "Enciclopedia de Hierbas y Herboristería". Ed. Omega, Barcelona, 1981.  
 122.- SWAIN, T. (Ed.).- "Plants in the Development of Modern Medicine". Harvard University Press. Massachusetts, 1972, p. XI.  
 123.- TETENYI, P.- Pharmacia Mediterranea XIII, 229 (1981).

- 124.- THIES, P.W.- Tetrahedron Lett. 1163 (1966).  
 125.- THIES, P.W.- "Modification of Natural Products of Modern Drugs Synthesis". Plenary Lecture at the International Congress for Research on Medicinal Plants, Munich, 6-10 de Septiembre, 1976.  
 126.- THIES, P.W.; FINNER, E. y ROSSKOPF, F.- Tetrahedron 29, 3213 (1973).  
 127.- THIES, P.W. y FUNKE, S.- Tetrahedron Lett. 1155 (1966).  
 128.- TOBINAG, S.- Cryptopleurine. Japan. Koaki patent 75, 59, 398 (1975); en Chem. Abstr. 83, 131809g (1975).  
 129.- TORRANCE, S.J.; WIEDHOPF, R.M. y COLE, J.R.- J. Pharm. Sci. 64, 887 (1975).  
 130.- TRUHAUT, R.; DOBHUOC, H.; KO, T.D.; GAK, J.C.; JACQUIGNON, P. y BA, G.N.- C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. D. 282, 1219-1224 (1976).  
 131.- ULUBELEN, A.- Pharmaceutisch Weekblad 108, 1186 (1973).  
 132.- ULUBELEN, A.- Resultados no publicados.  
 133.- ULUBELEN, A.; CALDWELL, M.E. y COLE, J.R.- J. Pharm. Sci. 54, 1214 (1965).  
 134.- ULUBELEN, A. y COLE, J.R.- J. Pharm. Sci. 55, 1368 (1966).  
 135.- ULUBELEN, A.; McCAUGHEY, W.F. y COLE, J.R.- J. Pharm. Sci. 56, 914 (1967).  
 136.- VERPOORTE, R.; SIWON, J.; TIEKEN, M.E.M. y BAERHEIN-SVENDSEN, A.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 44, 541 (1981).  
 137.- VOGEL, G.- "Natural Substances with Effect on the liver". En: WAGNER, H. y WOLFF, P. New Natural Products and Plants Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutic Activity. Ed. Springer, Berlin, 1977, p. 249.  
 138.- WADHAWAN, V.K.; SIKKA, S.K. y MULCHANDANI, N.B.- Tetrahedron Lett. 5091 (1973). En Chem. Abstr. 82, 171258 (1975).  
 139.- WAGNER, H.- Dtsch. Apoth. Ztg. 114, 93 (1973).  
 140.- WAGNER, H.; DIESEL, P. y SEITZ, M.- Arzneimittel Forsch. 24, 466(1974).  
 141.- WAGNER, H.; HORHAMMER, L. y MUNSIEB, R.- Naturwissenschaften 52, 305(1965).  
 142.- WAGNER, H.; HORHAMMER, L. y MUNSIEB, R.- Arzneimittel Forsch. 18, 688(1968).  
 143.- WAGNER, H.; SELIGMANN, O.; HORHAMMER, L.; SEITZ, M. y SONNENBICHLER, J.- Tetrahedron Lett. 1895 (1971).  
 144.- WEISS, S.G.; TIN-WA, M.; PERDUE, R.E. y FARNSWORTH, N.R.- J. Pharm. Sci. 64, 95 (1975).  
 145.- WILLIAM, A.R.; THOMPSON, D.M.- "Guía Práctica de las Plantas Medicinales". Ed. Blume, Barcelona, 1980.  
 146.- WINTERFELDT, E.- Recent. Dev. Chem. Nat. Carbon Compd. 6, 9 (1975).  
 147.- WU, W.N.; BEAL, J.L. y DOSKOTCH, R.W.- J. Nat. Prod. (Lloydia) 43, 143 (1980).  
 148.- ZBURZHINSKII, W.K.; POSKALENKO, A.N.; ALIMOVA, Z.I.; TEKENTIEVA, V.; KOZHIMA, L.S. y ZHUKHOBODOSKII, B.A.- Rast. Resur. 14, 96 (1978).  
 149.- ZELLER, G. y SCHNEEBERGER, H.- "ABC de la Salud. Medios Naturales de Prevención y Curación". Ed. Blume/Elfos, Barcelona, 1982.

B. O. del E.- Núm. 247 15 octubre 1973

MINISTERIO DE LA GOBERNACION

ORDEN de 3 de octubre de 1973 por la que se establece el registro especial para preparados a base de especies vegetales medicinales.

Ilustrísimo señor:

Hace más de un siglo, el Real Decreto de 18 de abril de 1880 aprobó las Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacéutico, comercio de drogas y venta de plantas medicinales, aun parcialmente vigentes. En dichas Ordenanzas se establece que las plantas medicinales son géneros medicinales (artículo 1.º), siendo libre la venta al público de las plantas medicinales o indígenas por los herbolarios o yerberos que pueden venderlas por mayor o menor, frescas o secas, y en puestos fijos o ambulantes, siempre que estén comprendidas en el catálogo número 3.º de las Ordenanzas (artículo 2.º y 68), y no sean objeto de ninguna preparación, ni incluso la de pulverización.

Tanto en las definiciones que se establecen en la base XVI de la Ley de Bases de Sanidad, de 25 de noviembre de 1964, como en las del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, quedan perfectamente encuadradas las plantas medicinales, no sólo como «productos farmacéuticos», sino como medicamentos; y como «especialidad farmacéutica», si ésta se dispone en un envase uniforme y bajo una denominación especial.

No obstante, desde hace algunos años, se presentan notables dudas sobre la correcta aplicación de las normas del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, cuando se trata del registro, como especialidades farmacéuticas, de estos preparados a base de especies vegetales medicinales o sus partes; así como sobre las de su elaboración, comercialización y venta, sobre las cuales deben incluirse unas exigencias técnicas y sanitarias que si bien no deben alcanzar el grado de las peticidas para otros preparados, tampoco debe efectuarse sin ninguna.

Aunque la actividad farmacológica de las especies vegetales utilizadas es generalmente suave y el uso de las mismas limitado a un campo pequeño y como consecuencia una terapia empírica y doméstica en la mayoría de los casos, desde el punto de vista sanitario se estima que no deben dejarse sin un efectivo control.

En su virtud, este Ministerio, de acuerdo con las facultades que le confiere la disposición final segunda del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, y en concordancia con el artículo 60 del mismo, ha dispuesto:

1.º Los preparados constituidos exclusivamente por una o varias especies vegetales medicinales o sus partes enteras, trociscos o polvos, habrán de ser inscritos en un Registro Especial en los Servicios correspondientes de la Dirección General de Sanidad.

2.º No serán incluidos en el anterior registro especial:

a) Los preparados que contengan una sola especie vegetal medicinal o sus partes de uso inmediato que se indican en el anexo y lo indiquen así claramente en el envase exterior del producto.

b) Los preparados para su uso inmediato a base de extractos, tinturas, destilados, cocimientos u otras preparaciones gálicas, obtenidas de especies vegetales medicinales, en cuyo caso tendrán la consideración de especialidades farmacéuticas a todos los efectos.

3.º Las instalaciones para el envasado, elaboración, distribución y venta de estos preparados medicinales, tanto a los que se refiere el número 1.º de esta Orden, se seguirán las normas establecidas para el registro de especialidades en el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, y demás disposiciones complementarias, con las excepciones siguientes:

4.º En el procedimiento de registro, inscripción, autorización, venta y demás incidencias de los preparados a que se refiere el número 1.º de esta Orden, se seguirán las normas establecidas para el registro de especialidades en el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, y demás disposiciones complementarias, con las excepciones siguientes:

a) El precio no estará sometido al control administrativo de la Dirección General de Sanidad a que se refiere el artículo 37 del Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, consignándolo el fabricante en la documentación de solicitud de registro.

b) La Memoria científica-farmacológica y analítica será única, presentada por duplicado, y en ella se hará constar: cuantitativamente las especies medicinales o sus partes que componen el preparado; las indicaciones farmacológicas fundamentales; las dosis o tomas; y los datos y métodos analíticos de identificación y/o valoración, en su caso, de los componentes.

5.º La Dirección General de Sanidad declarará, en cada caso, activas o venenosas aquellas especies vegetales o sus partes, las cuales no deberán entrar en la composición de estos preparados.

6.º Por el Registro Farmacéutico de la Dirección General de Sanidad, se procederá al traspaso a este Registro especial de aquellos preparados que, reuniendo las características que se determinan en la presente Orden, figuran registrados y autorizados, o estén en trámite de registro en el de especialidades farmacéuticas.

7.º Los fabricantes que tengan sin registrar preparados de estas características deberán solicitar de la Dirección General de Sanidad, en el plazo de dos meses naturales, la correspondiente inscripción y autorización de acuerdo con las normas y requisitos que se establecen.

8.º A la contravención de las normas establecidas en la presente Orden ministerial les será de aplicación las normas sancionadoras establecidas en el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto.

9.º Se faculta a la Dirección General de Sanidad para que, a propuesta de la Subdirección General de Farmacia, se dicten normas complementarias para el debido cumplimiento de esta Orden.

Lo que comunico a V. I. Dios guarde a V. I. Madrid, 3 de octubre de 1973.

ARIAS NAVARRO

Ilmo. Sr. Director general de Sanidad.

ANEXO

Especies vegetales medicinales o sus partes que se consideran incluidos en el apartado a) del número 2.º de la presente Orden ministerial.

Abrótano.	Coclearia.
Acedera.	Colombo.
Achicoria.	Comino.
Acederilla.	Culantillo.
Agrimonia.	Diente de león.
Ajedrea.	Doradilla.
Albahaca.	Eneldo.
Alcachofa.	Erisimo.
Alquequenje.	Escabiosa.
Amaro.	Escorzonera.
Anís verde.	Escrofularia.
Azayán.	Estragón.
Azucena.	Eufrasia.
Azufallas.	Fresa.
Badiana o anís estrellado.	Fumaria.
Bardana.	Ceyluba.
Berros.	Gordolobo.
Betónica.	Gramma.
Biogosa o lengua de buey.	Hepática.
Beldo.	Herniaria o hierba turca.
Bilba pastor.	Hierbabuena.
Borraja.	Hierbaluisa.
Brusco.	Hinojo.
Ciaraminta.	Hisopo.
Cuendulia.	Juncia larga.
Cantueso.	Laurel.
Cana.	Lepidio.
Cardo santo.	Liquen de Islandia.
Celedonia mayor.	Lirio.
Cerraja.	Lupulo.

Llantén.	Regaliz.
Maiz estigmas.	Romanza.
Malva.	Romero.
Malvarisco.	Salvia.
Manzanilla.	Sanguinaria mayor.
Mastuerzo.	Saponaria.
Mate.	Sauco.
Mejorana.	Sauce.
Melisa.	Sen.
Menta.	Siemprevida mayor y menor.
Mercurial.	Suelda consueida.
Musco de cerveza.	Ts.
L'ararajo.	Tila.
Nogal.	Tomillo.
Ononis o gatuña.	Trébol acuático.
Órgano.	Tusilago.
Ortiga.	Verbena.
Parietaria.	Verdolaga.
Pentafilón o cincoentama.	Violeta.
Pimpenela.	Vulneraria.
Poleo.	Yemas de álamo.
Poligala.	Yemas de pino.
Pulmonaria.	Yergos.
Rábano rusciano.	Zarzaparrilla.
Rutana.	

Para cualquier especie vegetal medicinal o partes de éstas, no incluidas en la anterior lista, se solicitará el previo informe de los Servicios correspondientes de la Dirección General de Sanidad, quien determinará al solicitante la inclusión o no, a efectos de lo que determina el apartado a) del número 2.º de esta Orden ministerial.



COMENTARIO

Deseamos dejar constancia de algo que consideramos importante.

Ello aparte del insuficiente cuidado puesto en la publicación de la lista de las especies vegetales, cuyo uso se autoriza sin controles especiales: así, prescindiendo de erratas banales de imprenta (por ejemplo "Azufailas", "Malvarisco", "Romanza" por Azufailas, Malvavisco, Romaza), se incluye el "Musgo de CERVEZA" que nadie sabe lo que es; nosotros suponemos que se trata del MUSGO DE CORCEGA, nombre vulgar del alga roja *Alsidium helmintochorton*.

Pero de mucha mayor envergadura son las circunstancias siguientes, respecto a lo que incluimos en un recuadro en el preámbulo de la O.M.:

- 1º.- Que algunas de las especies de la lista no son de actividad farmacológica tan suave como se dice.
- 2º.- Como corroboración de lo anterior, en la llamada "Suelda consuelda", que es el *Symphytum officinale* (Borraginacea), se han evidenciado alcaloides de tipo pirrolizidinico, portadores de considerable *hepatotoxicidad*.

Nos preguntamos por qué no ha tenido efecto lo señalado en el artº 5º de la O.M., respecto a la declaración de "especies vegetales o sus partes" "activas o venenosas"; precisamente cuando puede disponer la Administración del asesoramiento de especialistas (además de los que, de forma oficial se encuadran en el Instituto de Farmacobiología, que sin duda son muy buenos).

- 3º.- A pesar de que se habla de ejercer "un efectivo control", no se especifica, sino vagamente, la forma de ejercerlo. Ello explica que, de hecho, no se ejerza: díganlo, si no, las actividades de los "herbolarios" que venden y manipulan lo que quieren y como quieren, incluso en mercadillos callejeros más o menos ambulantes. Esto va contra un elemental principio de protección de la Salud Pública, vigente en cualquier país civilizado.

ANEJO II

SOCIEDAD FARMACEUTICA DEL MEDITERRANEO LATINO

Resolución sobre: LAS PLANTAS MEDICINALES EN FARMACIA.  
SU UTILIZACION Y LEGISLACION\*

En el seno del XV CONGRESO INTERNACIONAL DE NUESTRA SOCIEDAD, celebrado en Palermo, tuvo lugar el sábado 22 de mayo la proyectada Mesa Redonda sobre el tema citado.

El interés de la misma, así como las intervenciones realizadas, no permitieron discutir con el cuidado necesario la adecuada redacción de las Conclusiones.

Por ello, durante todo el día del lunes 24, por invitación del Prof. A. Imbesi, nuevo Presidente General de la Sociedad y Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Messina, se trabajó en el Instituto de Farmacología y Farmacognosia de dicha ciudad.

Intervinieron los Profesores Imbesi, De Pasquale (Italia); Fourasté, Rouzet, Stanislas (Francia); Cabo, Villar (España).

Como resultado del trabajo se redactaron las siguientes Conclusiones finales, con el acuerdo general de hacerlo en las tres lenguas oficiales de la Sociedad:

- I. Las plantas medicinales o sus partes o las drogas vegetales que llegan al mercado, —sea al por mayor o al detall—, con fines de su utilización terapéutica, han de estar dotadas, de las propiedades terapéuticas que justifican su aplicación.
- II. Preparados bajo la autoridad de un responsable técnico, altamente cualificado, estos productos "medicinales" han de estar rigurosamente identificados y presentados en estado óptimo de conservación.

\*Enviado el 20-5-83 a:

Ministro de Sanidad y Consumo y Director General de Farmacia y Medicamentos.  
Presidente de la Junta de Andalucía, Consejero General de Salud y Consumo y Director General de Atención Primaria y Promoción de la Salud.

- III. Dicha presentación ha de hacerse en embalaje adecuado; precintado y en el que deben figurar con precisión las indicaciones siguientes:
- III.1. Nombre científico de la especie (o especies) botánica, reconocido y aceptado por las Farmacopeas o documentos científicos de adecuado nivel.
  - III.2. Eventualmente, entre paréntesis, las sinonimias más utilizadas.
  - III.3. La o las denominaciones vulgares de la planta.
  - III.4. En su caso, naturaleza del producto y su denominación comercial.
  - III.5. Origen geográfico.
  - III.6. Fecha de recolección.
  - III.7. Fecha de embalaje.
  - III.8. Fecha límite de su utilización.
- IV. Han de satisfacer, además, las normas oficiales dictadas, referentes a las contaminaciones, tanto biológicas como químicas.
- V. En la medida de lo posible debe constar la riqueza en principios activos o el resultado de una valoración biológica adecuada, referida a la fecha de su ejecución y realizada por un laboratorio oficialmente acreditado.
- V.1. Los métodos de análisis utilizados han de ser los de la Farmacopea Europea o, de no constar en ésta, los de las correspondientes Farmacopeas Nacionales.
  - V.2. Para las plantas no inscritas en ninguna de dichas Farmacopeas, se utilizarán los métodos establecidos o propuestos por un grupo científico competente y oficial.
- VI. Las plantas y drogas vegetales que, pese a no ser consideradas en los párrafos precedentes, se pongan a la venta, han de estar prácticamente desprovistas de toxicidad en las condiciones normales de su utilización.
- VII. LA SOCIEDAD INTERNACIONAL FARMACEUTICA DEL MEDITERRANEO LATINO ofrece a los Poderes Públicos de los tres países miembros (España, Francia e Italia) la disponibilidad de sus socios en sus específicas competencias, para contribuir al estudio de los diversos problemas referentes a las plantas medicinales y proponer, en consecuencia, las soluciones pertinentes.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA DE GRANADA



900247501

Imbesi.- Presidente General.  
Netien.- Secretario General.