

# INVESTIGACION *y* CIENCIA

Edición española de  
**SCIENTIFIC  
AMERICAN**



## Los nuevos fármacos



NOVIEMBRE 1997  
1000 PTAS.

4

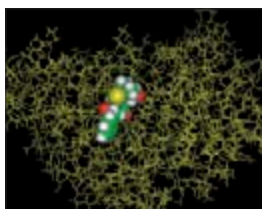


## Fármacos de origen vegetal de ayer y de hoy

*Xavier Lozoya*

Más que un regreso a la herbolaria tradicional, lo que presenciamos es la revalorización de las mismas plantas medicinales, aunque bajo una interpretación científica rigurosa.

12

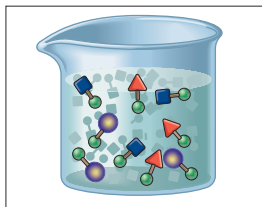


## Química médica

*Georges Teutsch*

Durante mucho tiempo la química obtenía por tanteo los medicamentos a partir de cabezas de serie. Ahora podemos ya proyectar estos compuestos activos.

20



## La síntesis combinatoria

*Daniel Michelet y Claude Hélène*

La química combinatoria nos ofrece en un tiempo muy breve las diferentes configuraciones en que puede aparecer un conjunto de moléculas.

25

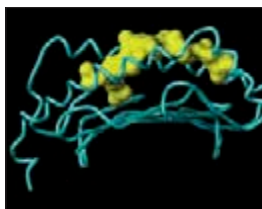


## Química combinatoria virtual

*Roger Lahana*

Gracias a la simulación por ordenador de bancos de moléculas obtenidos por química combinatoria podemos centrarnos en la síntesis de sustancias que parecen poseer las propiedades biológicas buscadas.

32



## Diseño racional de fármacos

*Gerd Folkers y Hugo Kubinyi*

Antaño, el azar solía conducir al descubrimiento de un nuevo fármaco. Hoy, el avance registrado en biología molecular, análisis de estructuras y técnica de computación permite el diseño de sustancias terapéuticas.

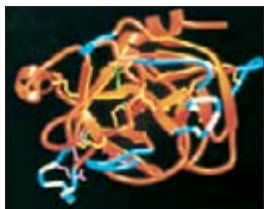
42



## Del laboratorio a la planta industrial

*Georg Arnold Krei y Ernst Buschmann*

Entre el descubrimiento de una sustancia de interés farmacológico y su producción industrial hay un largo camino por recorrer. El aumento de escala de la reacción exige un profundo conocimiento de la materia.

**52****Biotecnología de fármacos***Gabor Stiegler, Georg-Burkhard Kresse y Peter Buckel*

Primero se sintetizaron proteínas humanas con técnicas tomadas de la ingeniería genética. Luego se diseñaron fármacos a medida con material hereditario. Ahora queda que el organismo enfermo fabrique él mismo las proteínas correctas.

**62****Las vacunas: los fármacos del futuro***Rino Rappuoli, Sergio Abrignani y Guido Grandi*

Mediante los métodos propios de la biotecnología, los investigadores han extendido el campo de acción de la vacunación preventiva a la inmunoterapia de tumores, infecciones crónicas y alergias.

**71****Nuevas formas farmacéuticas***Alberto Frigerio y Francesca Bodega*

Modificando tiempos y tipos de liberación de los medicamentos, podemos aumentar su eficacia y, a la vez, reducir la dosis de principio activo.

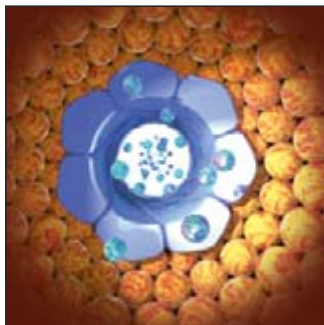
**78****Evaluación de la eficacia de los fármacos***Vittorio Bertele y Silvio Garattini*

A la hora de valorar un medicamento debemos considerar no sólo la actividad farmacológica, sino también la eficacia clínica y epidemiológica, así como la relación coste-beneficio.

**90****Ética del uso de placebo en investigación clínica***Francisco J. de Abajo y Diego M. Gracia*

La utilización de placebos en investigación clínica ha sido crucial para el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas. Pero su empleo exige una cuidadosa valoración ética.

**SECCIONES****3 HACE...****103 JUEGOS MATEMÁTICOS****28 CIENCIA Y SOCIEDAD****106 IDEAS APLICADAS****100 TALLER Y LABORATORIO****108 LIBROS**



Portada: Keith Kasnot

## PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
4	Xavier Lozoya
5-6	Angel Romo
7	Xavier Lozoya
13-14	Documentos PLS
16-18	Documentos PLS
21	Documentos PLS
23	Documentos PLS
26	Documentos PLS
33	Paul Ehrlich, Real Sociedad de Londres
34	P. R. Andrews <i>et al.</i> , <i>Journal of Medical Chemistry</i>
35	H. J. Böhm, <i>Trends in QSAR and Molecular Modelling</i>
36	Brookhaven Data Bank
37	Gerd Folkers
38-40	Didier Rognan
41	H. J. Böhm <i>et al.</i> , <i>Wirkstoffdesign</i>
43	George Pettit
44-51	BASF, Ludwigshafen
52-53	Tim Harris/Spektrum der Wissenschaft
54	Spektrum der Wissenschaft
55	Victor Colombo y Françoise Gerber
60	Spektrum der Wissenschaft
61	Slim Films/SdW
62-65	Laura Caleca (dibujos)
66	Cortesía de Giorgio Corsi/ <i>Nature Medicine</i>
67-68	Laura Caleca
72	G. Santus y R. W. Baker
73	A. Gazzaniga <i>et al.</i> , dibujo: Gabriella Marmorelli
74	Cortesía de Recordati S.p.A.
75	Cortesía de Roche
76-77	Gabriella Marmorelli
79	Cortesía de Bayer
84	E. Giovenzana, por cortesía de Ed. Skema
87	Cortesía de Medication Foundation/Asif Kamal
91	Colección <i>Ars Medica</i> del Museo de Arte de Filadelfia
92-94	Francisco J. de Abajo y Diego M. Gracia
95	Bernard E. T. Archive
96	F. J. de Abajo y D. M. Gracia
97	Dresdener Kunsthandel
98-99	F. J. de Abajo y D. M. Gracia
100	Patricia J. Wynne
101	Laurel Rogers
103-105	Jennifer C. Christiansen
106-107	Barry Ross

## COLABORADORES DE ESTE NUMERO

### Asesoramiento y traducción:

Ramón García Domènech: *La síntesis combinatoria*; Francesc Asensi: *Diseño racional de fármacos*; Dagmar Vedral: *Del laboratorio a la planta industrial*; José M<sup>a</sup> Valderas Martínez: *Biocología de fármacos y Evaluación de la eficacia de los fármacos*; Ana M<sup>a</sup> Rubio: *Las vacunas: los fármacos del futuro*; José M. García de la Mora: *Nuevas formas farmacéuticas*; Xavier Bellés: *Taller y laboratorio*; Luis Bou: *Juegos matemáticos*; J. Vilardell: *Hace..., e Ideas aplicadas*

## INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén

EDICIONES José María Valderas, *director*

ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*

PRODUCCIÓN M.<sup>a</sup> Cruz Iglesias Capón

Bernat Peso Infante

SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez

EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup> – 08021 Barcelona (España)

Teléfono (93) 414 33 44 Telefax (93) 414 54 13

## SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie

BOARD OF EDITORS Michelle Press, *Managing Editor*; Philip M. Yam, *News Editor*;

Ricki L. Rusting, Timothy M. Beardsley y Gary Stix, *Associate Editors*;

Corey S. Powell, *Electronic Features Editor*;

W. Wayt Gibbs; Kristin Leutwyler; Madhusree Mukerjee;

Sasha Nemecek; David A. Schneider; Glenn Zorpette;

Marguerite Holloway y Paul Wallich, *Contributing Editors*

PRODUCTION Richard Sasso

PUBLISHER Joachim P. Rosler

CHAIRMAN AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley

## SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.  
Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona (España)  
Teléfono (93) 414 33 44  
Fax (93) 414 54 13

### Precios de suscripción, en pesetas:

	Un año	Dos años
España	8.800	16.000
Extranjero	11.000	20.400

### Ejemplares sueltos:

Ordinario: 800 pesetas

Extraordinario: 1.000 pesetas

—Todos los precios indicados incluyen el IVA, cuando es aplicable.

—En Canarias, Ceuta y Melilla los precios incluyen el transporte aéreo.

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

## DISTRIBUCION

### para España:

**MIDESA**  
Carretera de Irún, km. 13,350  
(Variante de Fuencarral)  
28049 Madrid Tel. (91) 662 10 00

### para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.  
Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup> – 08021 Barcelona  
Teléfono (93) 414 33 44

## PUBLICIDAD

GM Publicidad  
Francisca Martínez Soriano  
Menorca, 8, semisótano, centro, izquierda.  
28009 Madrid  
Tel. (91) 409 70 45 – Fax (91) 409 70 46

### Cataluña y Baleares:

Miguel Munill  
Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona  
Tel. (93) 321 21 14  
Fax (93) 414 54 13

Difusión controlada

Copyright © 1997 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 1997 Prensa Científica S. A. Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup> 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotocopros reproducidos por Dos Digital, Zamora, 46-48, 6<sup>a</sup> planta, 3<sup>a</sup> puerta - 08005 Barcelona  
Imprime Rotocayfo, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

# HACE...

## ...cincuenta años

**REFUERZO DEL EMPUJE EN LOS MOTORES DE CHORRO.** «Instalado en la salida de la turbina de un motor de chorro normal, un dispositivo llamado 'posquemador' incrementa en más de un tercio el empuje del sistema propulsor en el despegue o en cualquier momento en que se requiera velocidad adicional. Basta, para ello, con derramar combustible dentro de la tobera final para que la combustión del mismo agregue masa e imprima velocidad a los gases de la corriente en chorro. El posquemador constituye, pues, un estatorreactor, en el que la velocidad del chorro de aire es muy superior a la necesaria para ponerlo en funcionamiento. Ese posquemador no impone esfuerzos adicionales de funcionamiento al turboreactor, característica ésta muy deseable ya que en este tipo de motores los materiales trabajan muy cerca de sus esfuerzos críticos.»

## ...cien años

**MUERTE POR ALTURA.** «'Accidente alpino' es una expresión general que abarca a las víctimas de la caída en una grieta o en un torrente de montaña por 'pérdida del equilibrio', 'pasos en falso' o cualquiera de las infinitas desgracias que acechan en la práctica del montañismo. Sin embargo, la verdadera causa es el síncope (desmayo) producido por una lesión cardíaca. Esta hipótesis está reforzada por la muerte del burgomaestre de una ciudad de Westfalia, situada en el paso de Furka del glaciar del Ródano, quien puesto en pie en su carruaje para gozar mejor del panorama apenas llegó a decir 'Oh, c'est magnifique!' antes de caer muerto. La altura, el aire enrarecido, la caída de la tensión sanguínea, todas ellas condiciones inseparables de las ascensiones alpinas, resultaron excesivas para 'un enfermo cardíaco crónico.'»

## MARCONI: ULTIMAS NOVEDADES.

«En los recientes experimentos realizados por el señor Marconi en La Spezia con su 'telegrafo senza fili' parece que se consiguió transmitir buenos telegramas y señales claras a través de más de treinta kilómetros. Se sujetó un alambre de cobre vertical al mástil, de casi tres metros de altura, de un barco. En tierra se levantó otro mástil de la misma altura a cuyo alambre vertical se unió el transmisor. Quedó asimismo de manifiesto que los aparatos receptores pueden instalarse sin miedo en lo más profundo de un barco de guerra acorazado, recibiendo perfectamente los mensajes en una cabina situada a dos metros y medio por debajo del agua sin que la mole ingente de hierro circundante interfiera en absoluto.»

**TRANSPORTE DE GRANO.** «La descomunal cosecha de trigo que se espera este año de 1897 en América supera los 17 billones de litros. Pero en Europa las cosechas se han venido abajo en una desastrosa temporada. Por ello el Viejo Mundo necesitará más de 7 billones de litros de nuestro trigo. En el transporte de tanta carga saldrán beneficiadas las compañías transoceánicas. Los sistemas mecánicos actualmente empleados para mover el grano dentro del puerto de Nueva York han demostrado su gran valor como

ahorradores de tiempo y costo y son capaces de manejar grandes cantidades de trigo. Nuestra ilustración muestra las poderosas cintas transportadoras que trasladan el grano a bidones de almacenamiento e incluso directamente a las bodegas de los vapores transatlánticos que lo esperan.»

## ...ciento cincuenta años

**TÉ INDIO.** «Nos informa *La Gaceta* de Calcuta del gran éxito alcanzado por el cultivo del té en el noroeste de la India. El clima y la tierra de Kemaún son tan favorables al desarrollo de la planta como pueden serlo los de las mejores localidades chinas. Además, los comerciantes de té ingleses han declarado que el té indio es parejo al chino de la mejor calidad, poseyendo el aroma de los naranjos. El precio del cultivo de té es tan bajo, que anima las inversiones de capital. Las más de 40.000 hectáreas disponibles para el cultivo del té sólo en Dhoon podrían rendir hasta más de 3400 toneladas, equivalentes a una sexta parte de todo el consumo de Inglaterra.»

**ELECTRICIDAD POR LUZ SOLAR.** «El padre Maces, profesor de Historia Natural del Colegio de La Paz (Nemour), acaba de hacer un descubrimiento de la mayor importancia científica. En una nota del boletín de la Real Academia se anuncia la conversión de luz solar en electricidad. Este sencillísimo aparato habló varias veces bajo la influencia de la luz y en ausencia de ésta permaneció mudo. Ni siquiera delante del fenómeno nadie se atreve a dar crédito a sus ojos, pese a lo patente de las señales eléctricas.»

**CAMISAS.** «Se ha registrado una patente que prescinde del cosido en la manufactura de camisas, cuellos y artículos de ropa. Las piezas componentes se unen mediante una cola insoluble.»



*Sistemas mecánicos para el transporte de grano*

# Fármacos de origen vegetal de ayer y de hoy

*Más que un regreso a la herbolaria tradicional, lo que presenciamos es la revalorización de las mismas plantas medicinales, aunque bajo una interpretación científica rigurosa*

Xavier Lozoya

La cuarta parte, si no más, de los fármacos empleados hoy en los países industrializados proceden o se han modelado a partir de productos vegetales. Es una tendencia creciente con un inesperado doble punto de partida: la farmacopea tradicional (los remedios de la abuela) y los sistemas de sanación de los pueblos indígenas. Hasta comienzos del siglo pasado había una notable coherencia sobre los fármacos empleados. Una rebotica del siglo XVIII no difería mucho de otra del siglo XIII, si exceptuamos los fármacos procedentes del Nuevo Mundo, como el bálsamo del Perú, guayaco, zarzaparrilla o el tabaco.

Cierto es que la medicina académica se fue apartando, sobre todo desde la época de la revolución científica, de las prácticas de los curanderos tan arraigadas en el pueblo llano. Pero no era una separación tajante. En 1775, William Withering, médico inglés, le oyó contar a un curandero que las hojas de *Digitalis purpurea* eran muy eficaces para el tratamiento de la hidropesía, trastorno producido por el bombeo deficiente del corazón. Al tratar a sus pacientes de hidropesía con las hojas, Withering descubrió en ellas un poderoso efecto cardiotónico. Desde entonces se han aislado, a partir de *D. purpurea*, 30 glicósidos cardíacos, entre ellos la digitoxina, la digoxina y la digitoxigenina. Hoy sabemos que la *Digitalis* inhibe una enzima que moviliza el transporte de los iones sodio y potasio a través de las membranas celulares, la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Para llegar a la situación actual hubo que seguir un camino de ida y vuelta. En su explicación de la evolución de la terapéutica, antropólogos e historiadores de la medicina

trazaron un esquema rígido, lineal y ascendente, que colocaba, en el vértice, el quehacer médico de los países desarrollados. Pero ese enfoque ha empezado a cambiar. Hoy se admite la coexistencia histórica de distintas pautas o modelos culturales, cada uno de ellos con una peculiar visión acerca de la enfermedad en su conjunto y, por tanto, con un manejo diverso de los recursos curativos.

Dentro de esa tendencia, las "medicinas tradicionales" fueron reconocidas, en los años setenta, por la Organización Mundial de la Salud, lo que confirió un poderoso impulso a la investigación, en particular, de plantas medicinales. De manera complementaria, los avances en zoofarmacognosia han puesto de manifiesto que ciertos primates, los chimpancés por ejemplo, emplean de forma selectiva plantas medicinales cuando se sienten enfermos, mostrando así que la selec-

ción y uso de vegetales medicinales con la consecuente transmisión del conocimiento a los demás miembros de una especie no es característica exclusiva de los humanos.

Esta vuelta a los herbarios de rebotica no significa ningún retroceso. Para entenderlo conviene dar cierta perspectiva histórica y espacial a la situación en que nos encontramos. Lo primero que salta a la vista es que las estrategias seguidas por la investigación y los laboratorios farmacéuticos de Occidente difieren de las seguidas en Oriente. A lo largo de los últimos 20 años, los fármacos de origen natural que han salido al mercado son, en proporción abrumadora, resultado de las investigaciones realizadas en China, Corea o Japón. La contribución occidental en nuevos medicamentos de origen vegetal es, para el mismo período, menor. ¿A qué obedece esta diferencia?



La estrategia seguida por Occidente para la producción de medicamentos ha venido determinada por dos factores principales: las dos guerras mundiales y el establecimiento de los sistemas de seguridad social. Respecto al primero, los gobiernos hubieron de hacer frente a la necesidad de grandes cantidades de medicamentos para atender a los combatientes y a la población civil, víctima de los bombardeos en las ciudades densamente pobladas. Además, la implantación de sistemas de seguridad social motivó la demanda de fármacos para proveer a los médicos (miles de profesionales liberales convertidos en asalariados de las instituciones gubernamentales de salud) con los medicamentos requeridos por la asistencia más o menos gratuita para los ciudadanos.

Ambos factores obligaron a los laboratorios farmacéuticos a abordar nuevas estrategias de producción, lo que significó un replanteamiento del papel que las plantas medicinales venían desempeñando en su elaboración. La industrialización de los medicamentos de origen vegetal había comenzado ya en los últimos decenios del siglo pasado como un fruto más del desarrollo de la química alemana y francesa, sobre todo. En esa época surgieron los primeros laboratorios farmacéuticos, que producían medicamentos en forma de jarabes, extractos, tinturas, pomadas y emplastos. Para los habitantes de

las ciudades, en pleno desarrollo y expansión, resultaba poco práctico el uso tradicional de infusiones y tisanas medinales elaboradas con las plantas que crecían espontáneas.

Esta incipiente industria farmacéutica productora de extractos de valeriana, quina, digital, ipecacuanha, amapola, cornezuelo del centeno, entre otros medicamentos galénicos, reconocía la importancia histórica de los recursos naturales, se apoyaba en la farmacognosia (conjunto de conocimientos de botánica taxonómica, anatomía microscópica vegetal, química orgánica y fisiología) y se sustentaba en los procesos extractivos practicados mediante el uso de disolventes orgánicos de distinta polaridad.

Esta industria procuraba, hasta donde la técnica finisecular lo permitía, generar el mayor volumen de productos a partir de una materia prima importada o fácil de obtener. Los habitantes de las ciudades compraban a precios elevados los fármacos recetados por los médicos. Sin embargo, resultó imposible fabricarlos en las cantidades requeridas por el nuevo mercado que establecieron la guerra y la seguridad social, ya entrado el siglo xx. El caso que sirvió de ejemplo para dar solución a ese problema fue el de la aspirina.

A partir del éxito que representó la síntesis del ácido acetilsalicílico y el consecuente desplazamiento de

XAVIER LOZOYA dirige el Laboratorio de Biotecnología de Plantas Medicinales en el Centro Médico Nacional Siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Ha consagrado veinte años de su vida al estudio de la farmacología de las plantas medicinales y ha impulsado la valoración científica de la medicina tradicional mexicana, en particular del conocimiento indígena prehispánico.

los salicilatos descubiertos en la corteza del sauce, se propuso una nueva estrategia para la obtención de medicamentos: la síntesis total de los principios activos presentes en las plantas y el diseño de derivados más eficaces o potentes. La aspirina, producida en el laboratorio, resolvía un importante problema vinculado a la fabricación de fármacos de origen vegetal: el cultivo o la extracción de la materia prima vegetal resultaban innecesarios. En aquel entonces, los cultivos de plantas medicinales se realizaban frecuentemente en el trópico.

La estrategia sintética ofrecía otras ventajas. La fabricación en masa rebajaba el coste del producto final, lo que prometía un futuro de medicamentos baratos para todos, a la par que sustanciosas ganancias para las empresas. Además, la



1. PLANTAS DE LA MEDICINA POPULAR que siguen teniendo amplio uso, ahora con mayor razón tras haberse estudiado mejor el mecanismo de acción de sus principios activos: un antimigrañoso en *Tanacetum parthenium* (a), un sedante en *Valeriana officinalis* (b) y un antidepresivo en *Hypericum perforatum* (c).





**2. ENTRE LAS PLANTAS MEDICINALES CLASICAS venidas de Oriente destaca *Ginkgo biloba*, una suerte de “fósil” de la que se extraen terpenos peculiares. Se indica para tratar el asma.**

dosificación del producto resultaba cómoda y, sobre todo, precisa, lo que posibilitaba un mejor control de la medicación y, por ende, del tratamiento. El desconocimiento de la toxicidad y del mecanismo de acción de la aspirina no impidió que el ácido acetilsalicílico inaugurara el mercado masivo y mundial de los nuevos productos farmacéuticos. (El modo de acción de la aspirina no se conoció hasta la década de los años ochenta cuando hicieron su aparición las prostaglandinas, es decir, casi cien años después de la identificación del ácido acetilsalicílico.)

La ciencia de comienzos de siglo suponía que, una vez conocido el principio activo de una planta medicinal, ésta dejaba de tener importancia comercial. Se creyó que las plantas medicinales contenían, por lo general, un solo principio activo y que los demás metabolitos secundarios del vegetal eran innecesarios para el efecto curativo. La química progresaba y el sistema métrico decimal abandonaba el territorio de los gramos para presumir precisión en miligramos y soñar con los microgramos. Así, el extracto, la tintura, la poción o la infusión de rebotica fueron pasando a la historia de la farmacia como productos inseguros, difíciles de cuantificar y, sobre todo, porque los medicamentos galénicos eran mezclas de demasiados componentes y su acción resultaba difícil de evaluar.

Se pensó que, con el tiempo, todos estos productos podrían sustituirse

con las cápsulas, tabletas e inyectables elaborados con el compuesto puro, con el elemento biológicamente activo identificado en la planta. Así, el químico-farmacéutico sustituyó al farmacognosta, la fitoquímica engendró a la quimiotaxonomía y la propuso como guía para adentrarse en las selvas tropicales en búsqueda de nuevos fármacos de origen vegetal. La medicina extirpó de sus programas de estudio materias como la farmacognosia, la botánica taxonómica y otras antiguallas decimonónicas. El médico debía acostumbrarse a utilizar el “Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Comerciales”, el *Vademécum*, cuya edición y permanente actualización estarían siempre patrocinadas por la industria.

Este desinterés por la investigación de las plantas medicinales y el empuje de los específicos de las industrias que esperaban ingentes ganancias si lograban abastecer al mercado masivo con medicamentos sintéticos, caracterizaron el paradigma científico que prevaleció a lo largo de decenios en el estudio y desarrollo de fármacos. De no haber surgido los antibióticos (procedentes de diversas especies de hongos) en los años cuarenta, los laboratorios farmacéuticos se hubieran derrumbado estrepitosamente ya que su estrategia de sintetizar los principios activos de los extractos de plantas no tuvo el éxito esperado. La revolucionaria y sorprendente eficacia de los antibióticos, en particular de la penicilina y sus congéneres, hizo

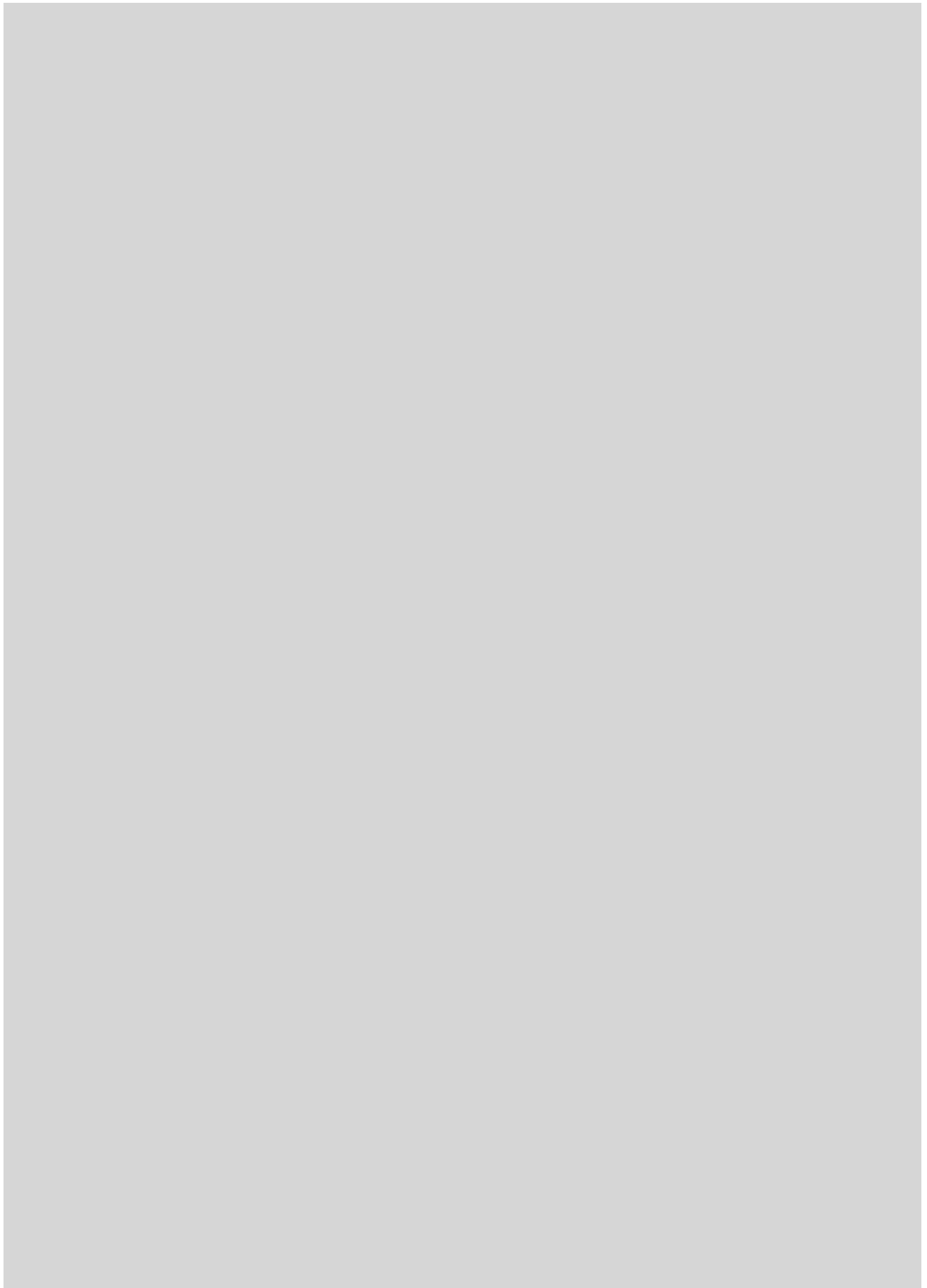
realidad el sueño científico y económico de la industria y el paradigma científico diseñado por la industria químico-farmacéutica se convirtió en dogma en las universidades.

**E**n el mundo académico, nos encontramos en los años cuarenta, prendió el siguiente razonamiento: el empleo de plantas medicinales constituía una práctica empírica realizada por herboristas, comadronas o charlatanes, gente de poca o nula educación; utilizar esos recursos en la forma vulgar en que se conocen pone en riesgo la salud de la población; sólo a través de un minucioso proceso de investigación se puede garantizar la seguridad del paciente y la precisa (por cuantitativa) utilización de los medicamentos extraídos de las plantas.

Esta visión del proceso de investigación determinó, a su vez, los pasos metodológicos a seguir. Primero, habría que seleccionar un vegetal idóneo; para ello, el camino más racional era utilizar la quimiotaxonomía que ayuda a detectar en qué parte del planeta puede existir la flora ideal para encontrar el producto previsto. Un segundo paso consistiría en realizar un análisis fitoquímico de los compuestos presentes en el vegetal, extrayendo y aislando las moléculas de interés; de preferencia, las que pertenezcan a grupos químicos de demostrada acción biodinámica, como son, por ejemplo, los alcaloides. A continuación, habría que diseñar un modelo de experimentación farmacológica animal en el cual ensayar los compuestos puros extraídos del vegetal; de detectarse alguna acción biológica útil, se procedería a sintetizar el compuesto para su estudio farmacológico, toxicológico y farmacéutico. Por último, se iniciarían los estudios clínicos, con sus respectivas fases que garantizaran la eficacia y seguridad del compuesto descubierto.

El siguiente capítulo se escribió con una planta de la flora mexicana, que los nativos de las selvas de Veracruz llaman *barbasco*, tubérculo de la *Dioscorea composita*. Ellos lo emplean para envenenar los esteros y lagunas. El agua embarbascada por la raíz se torna jabonosa y mata a los peces que aparecen en la superficie. Los fitoquímicos aislaron e identificaron el principio tóxico, la diosgenina, a partir de la cual se sintetizaron los esteroides dando nacimiento al mercado farmacéutico masivo de hormonas. Durante los años





cuarenta y cincuenta, la investigación farmacéutica se centró en esos dos grandes campos: los antibióticos y las hormonas, con sus correspondientes derivados sintéticos.

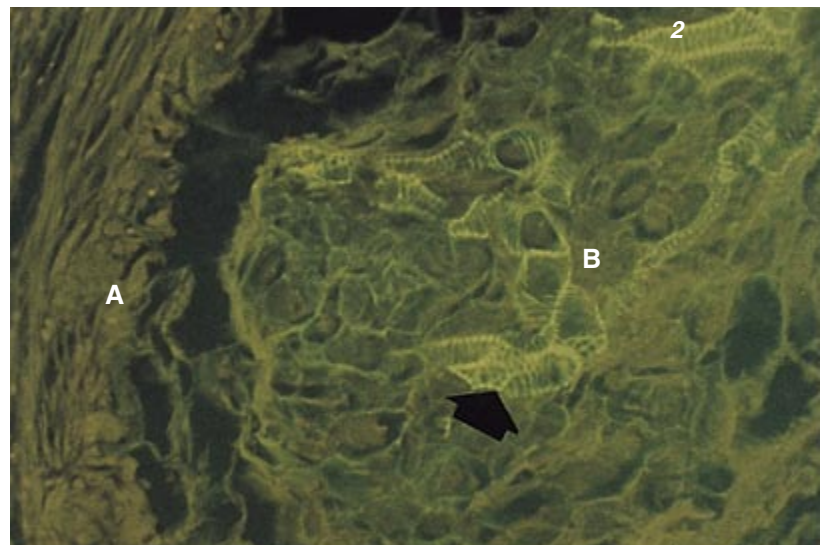
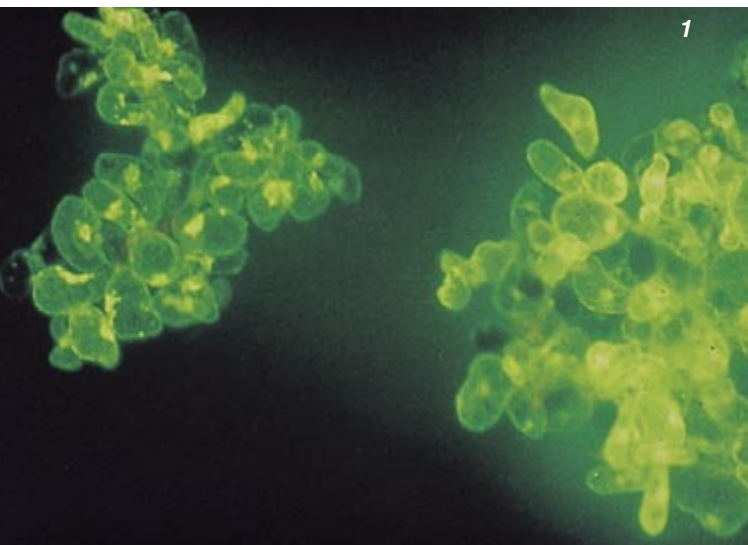
No obstante el progreso de la química de síntesis, su prometedora aplicación al desarrollo de fármacos encontraba más resistencia de la esperada. N. R. Farnsworth, de la Universidad de Chicago, ha demostrado que, del total de prescripciones extendidas por los médicos en los Estados Unidos de 1959 a 1980, cerca del 30 % contenía extractos de vegetales o principios activos obtenidos de plantas superiores. Por lo menos 119 compuestos modernos se obtenían directamente de 91 especies botánicas ya conocidas y que requerían cultivo. Se extraía la materia prima, se purificaba el principio activo y la forma farmacéutica establecía la diferencia.

Pero se habían producido muy pocos medicamentos realmente nuevos.

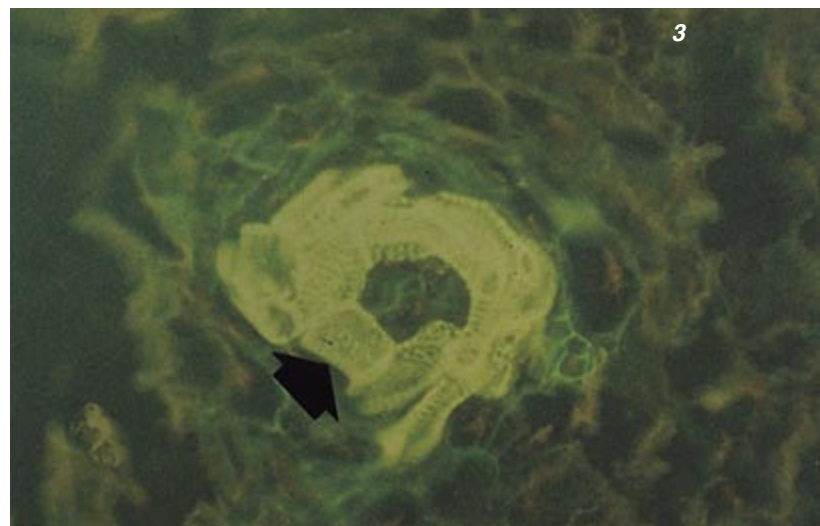
La vincristina y la vinblastina obtenidas de *Catharanthus roseus*, útiles para el tratamiento de la leucemia, eran el único hallazgo importante en varios decenios. Algunas instituciones gubernamentales, como el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU., habían patrocinado durante años el estudio sistemático de compuestos extraídos de plantas medicinales recolectadas en todo el mundo en la búsqueda de nuevos medicamentos antitumorales. Sin embargo, después de someter miles de esos productos a pruebas de citotoxicidad mediante la técnica de rastreo ("screening") *in vitro*, los resultados eran poco alentadores. El resto de los productos medicinales de origen natural que se utilizaban en la medicina occidental provenían de la misma herencia obtenida del siglo pasado. Laxantes de *Cassia senna* y *Plantago indica*, cardiotónicos de *Digitalis purpurea*, antiamebianos de *Cephaelis ipeca-*

*cuanha*, sedantes de *Valeriana officinalis*, antiespasmódicos de *Atropa belladonna*, antipalúdicos de *Cinchona calisaya*, reserpina de *Rauwolfia serpentina*, etcétera.

Al inicio de los años setenta, se produjo el cambio que, a la postre, modificaría el paradigma científico en torno a la investigación de plantas medicinales, cuando la Organización Mundial de la Salud empezó a prestar atención a los éxitos alcanzados por China en la solución de sus problemas de atención primaria de la salud. La tasa de mortalidad que en 1949 era de 25 por cada 1000 habitantes, en 1970 era de 6,2 por 1000; el índice de mortalidad infantil que en 1949 era de 200 por 1000, bajó en 1970 a 12 por 1000. En el esquema empleado por China, el uso de plantas medicinales tenía una importancia determinante. Con las plantas habían logrado ser



**3. TRASPLANTE DE CELULAS VEGETALES en tejido animal.** En 1993 se realizó el primer trasplante subcutáneo en ratas de células vegetales. Se extrajeron células de *Mimosa tenuiflora*, especie medicinal con propiedades cicatrizantes, se sometieron a cultivo *in vitro* y se injertaron bajo la piel de los múridos. Durante las primeras semanas, se produjo cierta reacción inflamatoria inespecífica que se advirtió en la proliferación de células polimorfonucleares y macrófagos en torno a las células trasplantadas. Tal respuesta no impidió la supervivencia de las células vegetales, que fueron segregando el principio activo. Estos experimentos respaldan la hipótesis de una potencial utilización de los trasplantes para la inoculación directa de fármacos. Las ilustraciones revelan la evolución del comportamiento de las células trasplantadas. En la microfotografía 1, las células se encuentran todavía sin diferenciar a los tres meses de haberse trasplantado; tres meses más tarde, diapositiva 2, las células han iniciado ya un proceso de diferenciación en forma de traqueidas fluorescentes (A, cápsula de colágeno; B, tejido vegetal injertado), y tres meses después, es decir a los nueve del trasplante, las células vegetales se han organizado y diferenciado hacia la formación de vasos.



autosuficientes en medicamentos e impulsar los programas de salud para una población muy numerosa.

Su política de industrialización de los medicamentos difería de la seguida por Occidente y le había permitido atender los requerimientos básicos de una población de casi mil millones de habitantes, equivalente a la de toda Europa Occidental y Norteamérica juntas. El modelo chino hacía uso de la medicina autóctona y de la herencia médica occidentalizada que les había dejado su intermitente vinculación con el resto del mundo. El resultado era una combinación pragmática de recursos médicos que resultó altamente eficaz: tisanas de yerbas, rayos X, acupuntura y antibióticos. Las plantas medicinales chinas, de ancestral uso en la medicina tradicional, se habían sometido a un proceso de industrialización (creándose numerosas agroindustrias estatales) para producir fármacos sencillos y económicos que, si bien recordaban a las preparaciones galénicas de Occidente, a diferencia de éstas contaban con un amplio bagaje informativo de investigación clínica moderna.

La estrategia en Oriente partía de un principio básico: el reconocimiento del valor intrínseco de su propia cultura médica y del conocimiento sobre la utilidad curativa de las plantas que se preservaba durante milenios. La ciencia practicada por los chinos del siglo xx buscó corroborar y ampliar ese conocimiento popular; para ello, incorporaron el herbolario en la medicina oficial, con lo que, además de resolver la necesidad de abasto, permitió la valoración clínica de centenares de plantas medicinales recomendadas por la tradición. Sin dejar de reconocer la necesidad de contar con una permanente investigación química y farmacológica de los productos herbolarios usados por la población, se optó por realizar su evaluación clínica, primer paso para seleccionar los recursos vegetales que deberían investigarse. En otras palabras, se invirtió el método de investigación: primero se confirmó la utilidad terapéutica del extracto, tisana o poción de uso popular, y, a partir de la información clínica obtenida, se desarrolló el nuevo medicamento con estudios químicos y farmacológicos complementarios.

La estrategia china llevó al descubrimiento de varios aspectos importantes de la farmacología y la química de los medicamentos de origen natural.

## Fitofármacos de mayor demanda en el mercado de productos medicinales

En la actualidad, los productos medicinales elaborados con plantas suelen ser extractos crudos, fracciones cromatográficas, mezclas o conjuntos de compuestos cuya acción farmacológica depende de la combinación de los principios activos obtenidos del vegetal, configurando una nueva categoría de productos: los llamados *fitofármacos*.

Planta	Efecto comprobado	Uso en
<i>Allium sativum</i>	reduce la agregación plaquetaria	arterioesclerosis y disfunción plaquetaria
<i>Arnica montana</i>	antiinflamatorio	golpes y lesiones
<i>Artemisia annua</i>	antiparasitario	malaria
<i>Angelica sinensis</i>	hepatoprotector	hepatitis y cirrosis hepática
<i>Astragalus radix</i>	inmunoestimulante	gripe
<i>Centella asiatica</i>	activa colágeno I	heridas y quemaduras
<i>Crataegus oxyacantha</i>	mejora la permeabilidad vascular	enfermedades cardiovasculares
<i>Echinaceae purpurea</i>	inmunoestimulante	infecciones respiratorias
<i>Ginkgo biloba</i>	antioxidante	insuficiencia cerebrovascular
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	activa prostaglandinas	úlceras gástricas y duodenal
<i>Matricaria chamomilla</i>	inhibe prostaglandinas y leucotrienos	inflamación visceral
<i>Opuntia ficus-indica</i>	hipoglucemiante	diabetes mellitus
<i>Panax ginseng</i>	adaptógeno y tónico	debilitamiento y estrés
<i>Plantago psyllium</i>	hipocolesterolemiante	prevención de infarto
<i>Psidium guajava</i>	antagonista del calcio	antidiarreico
<i>Tanacetum parthenium</i>	antiserotoninérgico	migraña
<i>Thymus vulgaris</i>	antimicrobiano	faringitis y amigdalitis
<i>Zingiber officinale</i>	antiserotoninérgico	migraña y mareo

El efecto biodinámico de un extracto dependía de la época de recolección del vegetal. Los efectos medicinales podían ser antagónicos. En la mayoría de los casos, el vegetal contenía un conjunto de principios activos y la acción de cada compuesto por separado no correspondía a la suma de los compuestos químicamente parecidos: la mezcla era superior al producto puro y aislado. Los principios activos solían extraerse de fracciones químicas altamente solubles en agua, por lo que su separación e identificación era difícil en comparación con los productos de baja polaridad; familias químicas de compuestos hasta entonces consideradas inertes tenían vigorosa actividad farmacológica, caso de los flavonoides, pigmentos, taninos y otros productos que se perdían por el desagüe del laboratorio con la estrategia opuesta.

Uno de los mejores ejemplos de la acertada estrategia seguida por China fue la investigación de la *Artemisia annua* (qinghao), medicamento anti-malárico que vino a resolver el problema de la resistencia a la quinina y a sus derivados. La investigación se inició con la utilización del extracto original, según las fuentes de medicina tradicional china. En 1973 se realizaron las observaciones clínicas administrando por la vía oral el extracto a 2099 enfermos que padecían malaria. Esto se hizo bajo un estricto control médico en 12 hospitales; el 98% de los pacientes se curó. Frente a tan contundente resultado y reuniendo una detallada información clínica sobre el efecto observado, se aisló el compuesto activo en los seis siguientes meses de trabajo. En sintetizar el compuesto y varios derivados se tardó otro año.

Cuatro años después se conoció el mecanismo de acción de los productos obtenidos y se industrializaron los derivados más eficaces, artemisinina y arthemeter, este último capaz de curar la malaria cerebral por vía endovenosa.

En el informe final, publicado en 1979 en *Chinese Medical Journal*, se podía leer: "El qinghao se ha utilizado en China durante 2000 años. Su primera descripción se remonta al libro *Shennong Bencao Jing*, publicado en el siglo 1-2 a.C. y hay testimonios escritos de su empleo con fines a lo largo de casi un milenio en las obras de medicina tradicional china. Su acción antimalárica se redescubrió en 1971 d.C. y se desarrolló un medicamento moderno aún más eficaz."

El desarrollo de medicamentos bajo la estrategia oriental no se limitó a la utilización del principio activo obtenido de una planta cuyo uso en la medicina tradicional estuviera bien documentado, sino que también incluyó la valoración de las plantas en uso por la población actual. Esto dio como resultado el surgimiento de una industria fitoterapéutica que comercializó los extractos, tisanas, mezclas y combinaciones de yerbas que habían sido corroborados por los estudios realizados en los hospitales directamente en los pacientes y después investigados química y farmacológicamente.

Así surgieron en unos cuantos años el DS-201 (extracto de *Salvia miltiorrhiza*) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el TMPZ-2 (extracto de *Ligusticum chuanxiong*) para el tratamiento de la angina pectoris, el de *Crataegus oxyacantha* para accidentes cerebrovasculares, el dang-gui (extracto de *Angelica sinensis*) para el tratamiento de la isquemia, la chángrolina (antiarrítmico), la indirubina (antileucémico), el bu-wang (anticolesterolémico) y muchos otros que han ido configurando un nuevo grupo de medicamentos que reciben hoy el nombre genérico de medicamentos herbolarios ("soft herbal remedies") o fitofármacos.

La influencia de este modelo de investigación ha venido sintiéndose en otros países, primero en el continente asiático y después en Europa. Con el nacimiento de la etnobotánica se consolidó una tendencia universitaria que criticaba el abandono en que se encontraba la flora medicinal y el desinterés por el estudio de

las prácticas populares y el uso de plantas medicinales. Impulsados por los hallazgos de China y bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud, que creó en 1975 el Programa de Promoción y Desarrollo de las Medicinas Tradicionales, miles de jóvenes biólogos de África, Asia e Iberoamérica se lanzaron al rescate de las culturas médicas autóctonas.

Por su parte, en las universidades europeas y algunas norteamericanas surgieron grupos que estudian etnofarmacología, etnobotánica o etnomedicina, bajo la consigna de devolver a la medicina occidental su vinculación con la naturaleza y su fundamento cultural. La investigación científica de las plantas medicinales en Occidente incorporó a su metodología el avance técnico que se había producido en el campo de la química (cromatografía de líquidos de alta resolución y sistemas de separación y espectrometría en línea), de la biología celular (cultivo biotecnológico de células vegetales y producción de compuestos en reactores) y de la biología molecular (determinación de receptores celulares y campos biodinámicos con sondas y marcadores).

En Alemania vuelve a revalorizarse clínicamente la manzanilla (*Matricaria recutita*), aplicándola también como antiinflamatorio y adaptógeno (así se califica el fármaco que provoca un aumento inespecífico de las defensas del organismo ante agentes estresantes). En Inglaterra se recupera la tisana de tanaceto (*Tanacetum parthenium*) para aliviar las migrañas y se descubre el modo de acción de sus lactonas sobre el mecanismo serotoninérgico que desencadena, desde las plaquetas, el ataque migrañoso. Los polisacáridos de *Echinacea purpurea* resultan útiles, como se demostró clínicamente, para aumentar la capacidad inmunodefensiva frente a infecciones como el resfriado común y trastornos víricos. *Hypericum perforatum* se promueve como inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) con efectos antidepressivos, ansiolíticos y antipsicóticos, si bien la acción de varios de sus principios activos es aún desconocida.

El extracto de *Ginkgo biloba* ha alcanzado una difusión mundial para el tratamiento de trastornos cerebrovasculares, depresión y enfermedad de Alzheimer; se elabora y dosifica a partir de la concentración de un conjunto de flavonoides. Desde el Tercer Mundo, surge *Psidium guajava*, la popular guayaba en uso desde épocas prehispánicas, como medica-

mento para controlar la diarrea y la colitis nerviosa, mientras la uña de gato (*Ononis spinosa*) cobra fama de medicamento antirreumático. Sin embargo, y a pesar de los avances en las técnicas de extracción, separación (técnicas cromatográficas) e instrumentación analítica y espectroscópica, sabemos todavía muy poco sobre el metabolismo secundario de la mayoría de las especies vegetales superiores, sobre todo de las de las floras de la pluviselva tropical.

La biotecnología ha entrado ya en el dominio de las plantas medicinales. Y así se han ensayado los trasplantes de células vegetales en organismos animales con el fin de lograr que aquellas ejerzan su acción curativa en éstos. Los trasplantes entre reinos han mostrado que las células vegetales podrían funcionar como "biobombas", segregando compuestos activos en el torrente sanguíneo o en los órganos diana de un animal. Células de plantas medicinales, preparadas *in vitro* e injertadas luego en un animal de laboratorio, permanecen metabólicamente viables durante meses en el cuerpo de un animal. Además, según hemos demostrado en mi laboratorio del Instituto Mexicano del Seguro Social, la respuesta inmunitaria del huésped no impide la supervivencia y adaptación del tejido vegetal.

El mercado de los fitofármacos ha llegado para quedarse por largo tiempo. ¿Es un regreso a las plantas medicinales? Para algunos pueblos sí, para otros no. Para la ciencia médica, definitivamente no. El abordaje de la investigación de plantas medicinales se modificó en la medida en que el progreso de la técnica permitió otros accesos para construir nuevos paradigmas.

#### BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

MEDICINAL PLANTS IN THERAPY. N. R. Farnsworth, O. Akerele, *et al.* en *Bulletin of the World Health Organization*, 63(6):965-981; 1985.

ETHOPHARMACOLOGICAL INVESTIGATION IN CHINESE MEDICINAL PLANTS. CIBA Foundation Symposium 185, John Wiley & Sons en *Ethnobotany and the Search for New Drugs*, págs. 169-178; Nueva York, 1994.

SURVIVAL OF CULTURED PLANT-CELLS GRAFTED INTO THE SUBCUTANEOUS TISSUE OF RATS. X. Lozoya, I. Mardrazo, *et al.* en *Archives Medical Research*, 26(1):85-89; 1995.