

INTERÉS DE LOS PRODUCTOS NATURALES Y SU APORTACIÓN A LA FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO
ILUSTRE SR. D. VÍCTOR LÓPEZ RAMOS

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 29 DE SEPTIEMBRE DE 2020

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. MANUEL GÓMEZ BARRERA



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2020

INTERÉS DE LOS PRODUCTOS NATURALES Y SU APORTACIÓN A LA FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO

ILUSTRE SR. D. VÍCTOR LÓPEZ RAMOS

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 29 DE SEPTIEMBRE DE 2020

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO

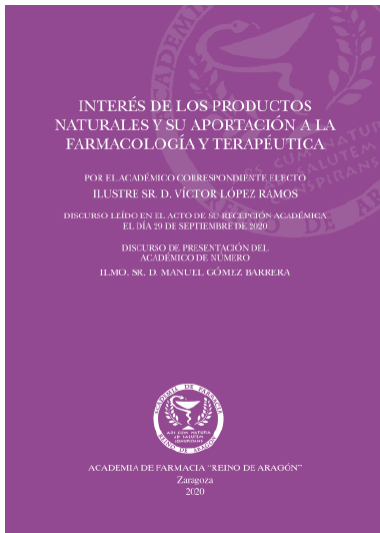
ILMO. SR. D. MANUEL GÓMEZ BARRERA



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2020



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 1279-2020

ÍNDICE

<i>Discurso de presentación</i>	
Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera.....	5
<i>Discurso de recepción académica</i>	
Ilustre Sr. D. Víctor López Ramos	9
AGRADECIMIENTOS	11
1. ANTECEDENTES: METABOLITOS VEGETALES Y FARMACIA	13
2. MEDICINA TRADICIONAL, ETNOFARMACOLOGÍA Y FITOTERAPIA.....	15
3. FÁRMACOS DE ORIGEN NATURAL EMPLEADOS EN TERAPÉUTICA.....	20
3.1. Fármacos para el sistema nervioso central.....	21
3.2. Fármacos para el dolor-inflamación	21
3.3. Sistema musculo-esquelético	24
3.4. Sistema respiratorio	24
3.5. Sistema cardiovascular	25
3.6. Metabolismo lipídico y glucídico	26
3.7. Agentes antiinfecciosos.....	27
3.8. Agentes quimioterápicos	28
4. TENDENCIAS ACTUALES DE LA INVESTIGACIÓN CON PRODUCTOS NATURALES	30
4.1. Investigación en la industria farmacéutica.....	30
4.2. Investigación académica	31
4.3. Desafíos de investigar con productos naturales.....	33
4.4. Ventajas de investigar con productos naturales.....	34
5. CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS.....	37

Discurso de presentación

Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera

Académico de número

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”

Excmas. e Ilmas. Autoridades Académicas, Colegiales y de la Administración

Señoras y Señores:

Es para mí un motivo de orgullo realizar el discurso de presentación en el acto de recepción académica del Dr. Víctor López Ramos, de mi amigo Víctor. Para mí ha sido un motivo de satisfacción el haber trabajado codo con codo con Víctor y otros compañeros y amigos en la tarea del crecimiento del Grado en Farmacia de la Universidad San Jorge, hasta donde yo sé primeros estudios conductores a la obtención del título en Farmacia del Reino de Aragón. Al inicio de este camino, en el curso 2008-2009 yo conocí a Víctor como profesor de Biología Vegetal y Farmacognosia y con el tiempo se ha consolidado como un profesor tremendamente prestigioso en las asignaturas de Fitoterapia en el Grado en Farmacia y Farmacología en los Grados de Farmacia, Enfermería y Fisioterapia, además de la ya comentada Biología Vegetal y Farmacognosia.

Ni que decir tiene que por formación encaja perfectamente en estas asignaturas y si no fuera por las limitaciones que establece el tiempo y el espacio personal, bien podría ser de otras más. Digo esto porque además de Licenciado en Farmacia por la Universidad de Navarra, Víctor es Doctor en Biofarmacia, Farmacología y Calidad de Medicamentos por la Universidad de Navarra y recientemente ha obtenido el Grado en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad CEU San Pablo.

Por si no hubiéramos juntado pocos méritos hasta ahora, actualmente es Presidente de la Comisión de Doctorado del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge, Coordinador de Movilidad Internacional del Grado en Farmacia e Investigador Principal del Grupo Phyto-Pharm. Grupo de investigación centrado en farmacología de productos naturales con particular énfasis en aquellos compuestos bioactivos, antioxidantes naturales o extractos vegetales de interés farmacéutico, cosmético o agroalimentario.

Es autor de más de 55 artículos en revistas internacionales indexadas, apareciendo más de la mitad de ellas en el primer cuartil de su especialidad, pueden citarse revistas como *Antioxidants*, *Food and Function*, *Frontiers in Pharmacology*, *Nutrients* o *Inflammopharmacology*. Ha contribuido también en más de 50 comunicaciones en congresos especializados y ha realizado asimismo un buen número de varios capítulos de libro. Todo ello habla de la excelencia investigadora del Dr. Víctor López que durante los últimos años se ha dirigido mayormente a la actividad de polifenoles procedentes de la dieta y su papel en la prevención de enfermedades neurodegenerativas o metabólicas. Personalmente, siempre recuerdo su consejo de comer frutos rojos.

Además de ello posee otros méritos relevantes, como haber sido parte del comité científico-organizador de diferentes congresos internacionales, vocal de la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT), miembro de la Sociedad Española de Farmacología, o editor académico de la revista *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

Si me permiten ustedes, una vez reseñada una parte de los méritos del Dr. López, voy a volver al principio. Ya les he comentado que Víctor es Profesor en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge, fundamentalmente en Farmacia y Fisioterapia y lo ha sido también en Enfermería. Uno de los grandes valores de Víctor es su papel y desempeño en los Proyectos de Fin de Grado y Tesis doctorales; Víctor, con el obvio trabajo de sus alumnos y doctorandos ha logrado realizar un camino que si bien es deseado por muchos, pocos lo han podido conseguir y es lograr que el estudiante del Grado en Farmacia acabe su Proyecto con parte experimental en el laboratorio con el objetivo de una publicación internacional en revista de alto impacto. Si ya eso es complicado, lograr que el estudiante ya graduado continúe en esa línea investigadora hasta la obtención de su tesis doctoral es un éxito redondo, éxito que bajo tutela y dirección de Víctor, más de un alumno ha podido conseguir.

Nada más, no me extendo más de lo necesario, aunque podría estar hablando del Dr. López durante varias horas, siempre bien y sin faltar a la verdad, por supuesto. Me queda finalmente el honor de darle la bienvenida a la Academia de Farmacia del Reino de Aragón al Dr. López, mi amigo Víctor por encima de todas las cosas.

Muchas gracias.

Discurso de recepción académica

Ilustre Sr. D. Víctor López Ramos

Académico correspondiente electo

AGRADECIMIENTOS

Una persona es el resultado de una serie de experiencias vividas a lo largo de su vida en la que influyen muchos factores del entorno como la familia, los amigos, la educación, el trabajo, el clima y la geografía, entre otros.

Por ello, me gustaría agradecer en primer lugar a mis padres, Ángel y Maribel, porque sin lugar a duda sin ellos ahora mismo no estaría aquí. Mis padres despertaron el interés que desde pequeño sentí por la profesión farmacéutica. Ellos me han dado su cariño y lo mejor que tenían en cada momento. También a mi hermana Isabel, a mi sobrina Mía, a mis abuelos, tíos, primos, etc.

En segundo lugar, a mis amigos, no podría dar nombres concretos porque las personas que han pasado por mi vida son muchas: los amigos del colegio, de la Universidad, del doctorado y todos aquellos que se han ido sumando a lo largo de estos años. Me siento afortunado de tenerlos, algunos cerca y otros más lejos.

La Universidad de Navarra supuso una intensa etapa, primero durante los 5 años de carrera de Farmacia y posteriormente durante los años del doctorado. Allí en 3º de Farmacia, las profesoras de Farmacognosia me transmitieron su pasión por esta disciplina. En esos años en Pamplona aparecieron personas tan importantes en mi vida como Íñigo, Onin, Daniel, Mónica, etc, todos ellos doctores, profesores o investigadores en la actualidad. En la Universidad aprendí a estudiar, investigar y a desarrollar pensamiento crítico, fundamental para un investigador.

También me siento afortunado por haber podido pasar una etapa de mi vida en la Universidad de Copenhague. Durante ese tiempo aprendí lo importante que es la ciencia para una sociedad; y lo importante que es que la sociedad tenga conocimientos científicos; no nos debe extrañar que las sociedades más avanzadas son las que más invierten en ciencia y tecnología y especialmente en ciencias de la salud. Una universidad única, una ciudad única y una etapa irrepetible. No podría dejar mencionar a una persona muy especial que conocí durante ese tiempo, mi amiga Lourdes, que también es compañera de profesión, de viajes y experiencias.

Desde 2009, trabajo como profesor en la Universidad San Jorge de Zaragoza, el lugar donde he podido desarrollar mi vocación por la farmacognosia, la farmacología y las ciencias farmacéuticas en general. Han sido años muy duros, de mucho trabajo y esfuerzo para “poner a punto” todo pero sin mis compañeros no

hubiera sido posible. Por supuesto, a los profesores e investigadores de mi grupo de investigación (Marta Sofía, Carlota, Fran, Guille, Cris, Mariano, Sonia); ellos han confiado, me han apoyado y me han ayudado a conseguir muchos de los logros científicos y éxitos profesionales. Y por supuesto, me gustaría agradecer a TODOS mis compañeros de la USJ pero de manera un poco más especial a esas personas del Grado en Farmacia con las que he tenido más contacto, Elisa, Mapi, Cris, Beatriz, Manuel, Marta Uriel, Laura, Loreto, Nuria, Ana, David, etc.

Por último, a Santiago Andrés, por abrirme las puertas de esta “casa”, la Academia de Farmacia Reino de Aragón, a la que espero contribuir con mi visión, mi experiencia y mi ilusión.

1. ANTECEDENTES: METABOLITOS VEGETALES Y FARMACIA

La naturaleza es una fuente prácticamente inagotable de principios activos y productos con interesantes propiedades medicinales y aplicaciones tecnológicas (Gurib-Fakim, 2006). Aunque los productos naturales pueden ser de origen vegetal, animal, microbiano o mineral, la gran mayoría de ellos provienen de plantas que han sido y son objeto de estudio en los planes de estudio de Farmacia a través de diversas asignaturas como la Farmacognosia y Fitoterapia, la Botánica o la Fisiología Vegetal (Heinrich et al., 2012).

Desde que están en la Tierra, las plantas, a través de diferentes rutas biosintéticas han producido una gran variedad de moléculas, algunas de ellas consideradas esenciales para el funcionamiento y el desarrollo del vegetal como los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas; estos compuestos suelen denominarse metabolitos primarios y en las plantas comestibles constituyen los llamados macronutrientes; estas rutas bioquímicas también conllevan a la generación de moléculas relativamente pequeñas que no parecen esenciales para la vida del vegetal a pesar de cumplir algunas funciones. Estas últimas son conocidas como metabolitos secundarios debido al papel “secundario” que parece que tienen en las plantas al no ser esenciales para la vida del organismo; sin embargo, la ciencia ha demostrado que los metabolitos secundarios presentan importantes funciones en los vegetales como por ejemplo la defensa frente a la radiación ultravioleta a la que están expuestos, combatiendo también infecciones causadas por virus, hongos y bacterias fitopatógenos o manteniendo alejados a herbívoros (Samuelsson, 2004).

Estos metabolitos secundarios son lo que mayor interés presentan en terapéutica (Badal y Delgoda, 2017). Los metabolitos secundarios presentan una clasificación compleja que atiende a criterios estructurales, pero también al origen biosintético. Así pues, podríamos decir que los metabolitos secundarios pertenecen a tres grandes grupos conocidos como polifenoles, terpenos o alcaloides. Los polifenoles son estructuras con anillos de benceno y grupos hidroxilo que proceden de las rutas del sikimato y malonato y se caracterizan sobre todo por su actividad antioxidante como, por ejemplo, el resveratrol y anti-inflamatoria como los salicilatos. Los terpenos son moléculas que derivan del isopreno; en este grupo nos encontramos los mono- y sesquiterpenos presentes en los aceites esenciales, los diterpenos como el antitumoral paclitaxel, los triterpenos como la digoxina o los tetraterpenos como los carotenos. Por último, los alcaloides presentan nitrógeno en su estructura y se considera que provienen de rutas de aminoácidos alifáticos o aromáticos y posiblemente es el gran grupo de interés en farmacia por contener agentes farmacológicos como la morfina, la cocaína, colchicina, atropina, galantamina, efedrina, cafeína, etc (Bruneton, 2001).

En este sentido, los productos naturales han constituido el origen de la Farmacología y Terapéutica, primeramente empleados en forma de planta medicinal y posteriormente como moléculas aisladas o extractos caracterizados fitoquímicamente; *De Materia Medica*, escrito por Dioscórides en el año 77 dC fue traducido a diversos idiomas y empleado como Tratado de Terapéutica en la medicina europea y occidental durante cientos de años ; sin embargo, en 1804, el farmacéutico alemán Sertürner aisló la morfina del opio, convirtiéndose en un hecho sin precedentes que supuso una nueva era para la historia de la medicina y la farmacia a pesar de no conocerse su estructura completa hasta 1923 (Heinrich et al., 2012). A raíz de este hecho y a lo largo del siglo XIX, se aislaron otros compuestos procedentes de plantas medicinales como la estricnina (1817), quinina y cafeína (1820), nicotina (1828), atropina (1833), cocaína (1855) o los cardiotónicos digitálicos en 1868. Los farmacéuticos del siglo XIX comenzaron a especializarse en el aislamiento de productos naturales y así surgieron los laboratorios farmacéuticos, siendo uno de los primeros Merck, fundado en Darmstadt (Alemania).

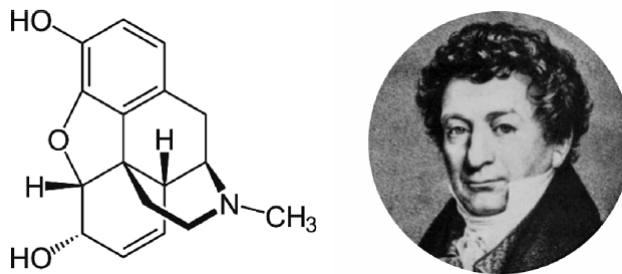


FIGURA 1. Estructura de la morfina y su descubridor Friedrich Wilhelm Sertürner.

El ácido salicílico fue el primer compuesto natural objeto de síntesis en 1853 y posteriormente fue Hoffmann quien, trabajando para Bayer, sintetizó el ácido acetilsalicílico en 1897 (Heinrich, 2012).

Durante el siglo XX, importantes descubrimientos como las hormonas, las vitaminas o los antibióticos junto con el desarrollo de la química de síntesis hicieron que la gran mayoría de los medicamentos de plantas fueran reemplazados por moléculas aisladas o sintetizadas por la industria farmacéutica.

Sin embargo, a comienzos del siglo XXI ha existido una tendencia en la población hacia hábitos de vida saludable incrementándose de nuevo la demanda de la “categoría natural” en la oficina de farmacia (Vanaclocha y Cañigueral, 2019); debido al gran arsenal terapéutico del que disponemos hoy en día y la peculiar legislación farmacéutica podemos encontrar un producto o compuesto natural registrado bajo varias denominaciones en función de su uso y utilidad terapéutica:

- Medicamento.
- Medicamento a base de plantas.
- Medicamento tradicional a base de plantas.
- Producto sanitario.

- Complemento alimenticio
- Otros: cosmético, producto químico

2. ETNOFARMACOLOGÍA, MEDICINA TRADICIONAL, Y FITOTERAPIA

Muchos de los fármacos empleados hoy en día proceden de la investigación de remedios indígenas o plantas usadas tradicionalmente en distintas culturas. La disciplina que se encarga de esto se conoce como etnofarmacología y es un campo de estudio integrado no solo por las ciencias farmacéuticas sino también por la botánica, la ecología y la antropología. Estos remedios y técnicas tradicionales constituyen la medicina tradicional de una cultura. La OMS define la medicina tradicional (MT) como el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales (OMS, 2002). Debido a que la atención primaria en salud de hasta un 80% de la población de países en vías de desarrollo se basa en la medicina tradicional y existe una falta de reglamentación de la misma, en el año 2002, la OMS desarrolla la primera estrategia sobre medicina tradicional (OMS, 2002), cuyos principales objetivos son:

- Integrar la medicina tradicional en los sistemas de salud nacionales a través de programas y políticas.
- Promover la calidad, seguridad y eficacia de las medicinas tradicionales.
- Favorecer el acceso de la misma a las poblaciones más pobres.
- Promover el uso racional de la medicina tradicional.

Debido al interés y el impacto de la MT en una gran parte del mundo, la OMS vuelve a lanzar la segunda estrategia 2014-2023 sobre medicina tradicional y complementaria (MTC) para recalcar la importancia de la misma en la salud de las personas (OMS, 2013). Conviene recordar que la MTC además de medicamentos, plantas y remedios naturales también incluye técnicas y herramientas como la osteopatía, la acupuntura, el yoga o el termalismo. En esta segunda estrategia, llama la atención las cifras de medicina tradicional y complementaria en algunas culturas; aunque se estima que el número de europeos que recurre a la MTC es en torno a 100 millones, las cifras son mucho mayores en África, Asia, Australia y América del Norte; por ejemplo, en Japón, el 84 % de los médicos utilizan la medicina kampo en sus prácticas cotidianas siendo 295.049 el número de médicos registrados que únicamente prescriben medicamentos kampo y 276.517 el número de farmacéuticos que solo dispensan este tipo de productos (Moschik, E. C. et al.2012; Gobierno de Japón, 2012). Teniendo en cuenta que Japón es el país con más esperanza de vida del mundo y uno de los más avanzados, estas cifras merecen una reflexión. En China, existen 440.700 instituciones de atención sanitaria que prestan servicios de medicina tradicional. Alrededor de un 90 % de los hospitales tienen departamento de medicina tradicional que prestan servicios a pacientes externos y hospitalizados (Gobierno de China, 2011). Suiza, en donde la utilización de la MTC por parte de la población se sitúa cercana al 50 %, fue uno de los primeros países europeos que reguló la medicina complementaria integrándola en su sistema público de salud

(Confederación Suiza, 2011); en los Estados Unidos los datos públicos reflejan que los usuarios pagaron US\$ 14.800 millones en 2008 por adquirir productos naturales (Nahin et al., 2009).

Desde la puesta en marcha de la primera estrategia de la OMS sobre medicina tradicional se han registrado avances significativos sobre políticas y reglamentos orientados a facilitar la integración de la misma y promover la seguridad (Figura 2):

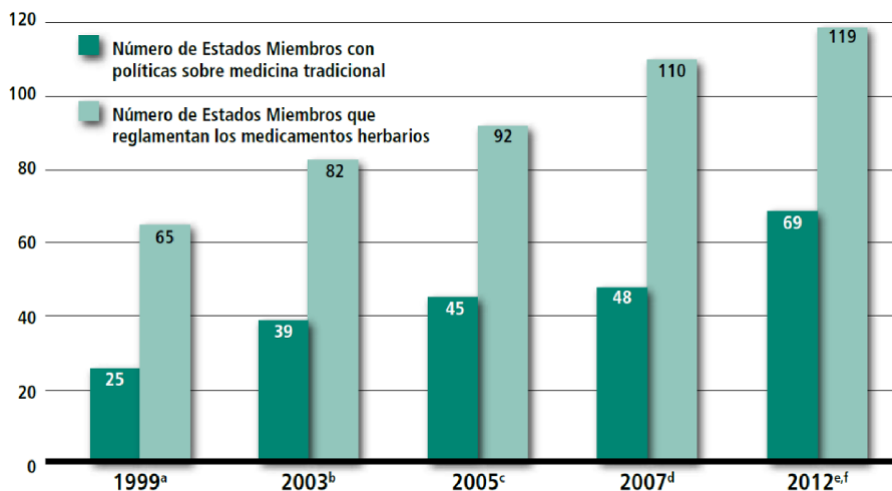


FIGURA 2. Indicadores de progresos en materia de medicina tradicional por parte de los estados miembros de la OMS (OMS, 2013).

Existe cierta confusión y controversia sobre los conceptos de medicina tradicional o medicina complementaria; lo que para algunas culturas es medicina tradicional para otras como la nuestra se conoce como medicina complementaria o alternativa; en definitiva, se trata del mismo concepto, pero entendido de forma distinta por diferentes regiones geográficas y por tanto culturas. Por ejemplo, la utilización del ginseng como vigorizante en la medicina tradicional china o la cúrcuma como antiinflamatorio en la medicina ayurvédica (India) forman parte de la medicina tradicional de estas culturas estando presentes en sus farmacopeas; por el contrario, este tipo de ingredientes naturales han sido “adoptados” en Europa a partir de otros sistemas de medicina tradicional; por este motivo, algunos sectores científicos o biomédicos entienden la fitoterapia como medicina complementaria. Sin embargo, la globalización ha contribuido a que la medicina tradicional se expanda fácilmente y se convierta por tanto en medicina complementaria en otras culturas diferentes a las de su origen. Así pues, la OMS define la medicina complementaria como el conjunto de prácticas de atención de salud que no forman parte de la tradición ni de la medicina convencional de un país dado ni están totalmente integradas en el sistema de salud predominante. Bien sea medicina tradicional o medicina complementaria, la fitoterapia, entendida como la utilización racional de las drogas vegetales y sus derivados con una finalidad terapéutica (SEFIT, 2020),

constituye hoy en día una herramienta terapéutica esencial para los farmacéuticos; este hecho ha propiciado que organismos internacionales que velan por la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y la salud del paciente han trabajado en la elaboración de monografías sobre drogas vegetales en las que se recogen sus indicaciones terapéuticas, posología, seguridad y otros aspectos farmacológicos; por ejemplo, la OMS ha elaborado hasta la fecha 5 volúmenes que recogen 147 monografías sobre plantas medicinales empleadas en todo el mundo (OMS, 1999-2010); por otro lado, la Agencia Europea del Medicamento ha desarrollado 160 monografías vegetales con indicaciones terapéuticas aprobados (EMA, 2020).

Sin embargo, debido al desarrollo de la química de síntesis y la biotecnología, en los países occidentales la mayor parte de los medicamentos consisten hoy en día en moléculas aisladas o sintetizadas que provienen directamente de la industria farmacéutica, a pesar de que muchas de ellas tengan un origen natural. A pesar de ello, muchos de los grupos farmacológicos de mayor prescripción médica en la actualidad presentan un origen natural y provienen de plantas empleadas tradicionalmente en diferentes culturas (Tabla 1).

TABLA 1. Ejemplos de fármacos (moléculas aisladas) que tienen origen en la medicina tradicional y en estudios etnofarmacológicos.

Fármaco	Acción farmacológica	Origen botánico	Uso tradicional-étnico
Ácido acetilsalicílico	Analgésico, antiinflamatorio, antitérmico y antiagregante plaquetario	<i>Salix</i> spp (Salicaceae) <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (Rosaceae) <i>Gaultheria procumbens</i> L. (Ericaceae)	Dolor e inflamación
Atropina (= hiosciamina)	Anticolinérgico, espasmolítico	<i>Hyoscyamus niger</i> L., <i>Atropa belladonna</i> L., <i>Datura stramonium</i> L. (Solanaceae)	Trastornos respiratorios, oculares, fiebre
Codeína	Analgésico, antitussivo	<i>Papaver somniferum</i> L. (Papaveraceae)	Hipnótico, analgésico, sedante
Colchicina	Antirreumático	<i>Colchicum autumnale</i> L. (Colchicaceae)	Veneno
Cromoglicato sódico	Antialérgico	<i>Amni visnaga</i> Lam. (Apiaceae)	Problemas cardiacos
Digoxina	Cardiotónico	<i>Digitalis</i> spp (Plantaginaceae)	Edemas
Efedrina	Descongestivo, vasoconstrictor	<i>Ephedra</i> spp (Ephedraceae)	Tos
Emetina	Emético	<i>Cephaelis ipecacuana</i> (Brot.) A. Rich. (Rubiaceae)	Amebiasis, expectorante, emético
Fisostigmina	Colinérgico para glaucoma	<i>Physostigma venenosum</i> Balfour (Fabaceae)	Veneno

Fármaco	Acción farmacológica	Origen botánico	Uso tradicional-étnico
Galantamina	Potenciador de la cognición	<i>Galanthus nivalis</i> L. (Amaryllidaceae)	Problemas neurológicos
Ginkgólidos	Antiagregante	<i>Ginkgo biloba</i> L. (Ginkgoaceae)	Asma y como antibacteriano tópico
Morfina	Analgésico	<i>Papaver somniferum</i> L. (Papaveraceae)	Dolor
Paclitaxel	Antitumoral	<i>Taxus brevifolia</i> Nutt. (Taxaceae)	¿?
Pilocarpina	Colinérgico para glaucoma	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes (Rutaceae)	Veneno
Podofilotoxina	Citotóxico para condiloma	<i>Podophyllum peltatum</i> L. (Berberidaceae)	Catártico
Cloroquina	Antimalárico	<i>Cinchona succirubra</i> Pav. (Rubiaceae)	Malaria y fiebre
Tubocurarina	Bloqueante neuromuscular	<i>Chondrodendron tomentosum</i> Ruiz & Pav. (Menispermaceae)	Veneno
Vincristina, vimblastina	Antitumoral	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don (Apocynaceae)	Antidiabético

Además de las moléculas anteriormente mostradas en la Tabla 1, existen otros agentes terapéuticos para la salud como los medicamentos a base de plantas, los medicamentos tradicionales a base de plantas, algunos productos sanitarios y los complementos alimenticios que emplean extractos o drogas vegetales como ingredientes activos. Estos productos, constituyen la herramienta terapéutica que conocemos como fitoterapia o fitofarmacia, la cual no está financiada por nuestro sistema público de salud. En ocasiones criticada o cuestionada por algunos sectores médicos, la fitoterapia constituye el desarrollo más científico y racional de la medicina popular tradicional. A continuación, se muestran algunos ingredientes fitoterápicos de gran uso en Farmacia (Tabla 2):

TABLA 2. Ingredientes fitoterápicos de gran uso en farmacia que provienen de la medicina tradicional.

Ingrediente fitoterápico	Droga vegetal	Uso o indicación terapéutica aprobada
Aloe	Gel de <i>Aloe barbadensis</i> Mill. (Xanthorrhoeaceae) Zumo de <i>Aloe barbadensis</i> Mill. ó <i>Aloe ferox</i> Mill. (Xanthorrhoeaceae)	Dermatología y afecciones cutáneas Laxante en estreñimiento ocasional

Ingrediente fitoterápico	Droga vegetal	Uso o indicación terapéutica aprobada
Amapola de California	Partes aéreas de <i>Eschscholzia californica</i> Cham. (Papaveraceae)	Ansiedad e insomnio
Anís estrellado	Fruto o aceite esencial de <i>Illicium verum</i> Hook. f. (Schisandraceae)	Dispepsia flatulenta, aerofagia
Anís verde	Fruto o aceite esencial de <i>Pimpinella anisum</i> L. (Apiaceae)	Dispepsia flatulenta, aerofagia
Boswellia	Resina de <i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr. (Burseraceae)	Antiinflamatorio en patología articular
Árbol del té	Aceite esencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden and Betch) Cheel (Myrtaceae)	Pediculicida y afecciones cutáneas (acné y forúnculos)
Caléndula	Flor de <i>Calendula officinalis</i> L. (Compositae)	Antiinflamatorio de piel y mucosas
Cardo mariano (silimarina)	Frutos de <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Compositae)	Hepatoprotector en intoxicaciones hepáticas y afecciones hepatobiliares
“Cranberry” (arándano rojo americano)	Frutos de <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton. (Ericaceae)	Prevención de infecciones urinarias de repetición
Cúrcuma	Rizoma de <i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	Digestivo y antiinflamatorio en patología articular
Equinácea	Raíz de <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench, <i>E. angustifolia</i> DC., <i>E. pallida</i> Nutt. (Compositae)	Inmunoestimulante en gripes y resfriados
Espino blanco	Hojas y flores de <i>Crataegus</i> spp. (Rosaceae)	Antiarrítmico y sedante
Eucalipto	Hojas o aceite esencial de <i>Eucalyptus globulus</i> Labill. (Myrtaceae)	Descongestivo y antiséptico de vías respiratorias
Frángula	Corteza de <i>Rhamnus frangula</i> L. (Rhamnaceae)	Laxante en estreñimiento ocasional
Hiedra	Hoja de <i>Hedera helix</i> L. (Araliaceae)	Expectorante
Hinojo	Fruto de <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (Apiaceae)	Dispepsia flatulenta, aerofagia
Ginkgo	Hoja de <i>Ginkgo biloba</i> L. (Ginkgoaceae)	Venotónico y potenciador de la cognición en deterioro cognitivo
Ginseng	Raíz de <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (Araliaceae)	Tónico en astenia, fatiga y debilidad

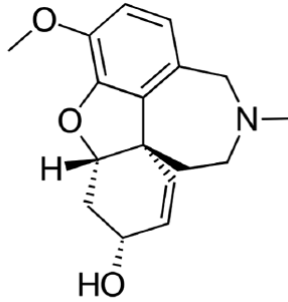
Ingrediente fitoterápico	Droga vegetal	Uso o indicación terapéutica aprobada
Guaraná	Semilla de <i>Paullinia cupana</i> Kunth ex H.B.K. var. <i>sorbilis</i> (Mart.) Ducke (Sapindaceae)	Estimulante en astenia y debilidad
Lavanda	Aceite esencial o flor de <i>Lavandula angustifolia</i> Miller (Lamiaceae)	Sedante en ansiedad-insomnio
Levadura roja de arroz (monacolina K)	<i>Monascus purpureus</i> Went (Monascaceae)	Hipocolesterolemiantes en dislipemias
Manzanilla	Flor de <i>Matricaria recutita</i> L. (Compositae)	Digestivo en dispepsia, antiinflamatorio de piel y mucosas
Melisa	Hoja de <i>Melissa officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Digestivo y sedante
Pasiflora	Partes aéreas de <i>Passiflora incarnata</i> L. (Passifloraceae)	Sedante en ansiedad-insomnio
Plantago	Hoja de <i>Plantago lanceolata</i> L. (Plantaginaceae)	Regulador del tránsito intestinal en estreñimiento crónico u ocasional
Sen	Hoja de <i>Cassia senna</i> L. (Leguminosae)	Laxante en estreñimiento ocasional
Té	Hojas de <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae)	Estimulante o lipolítico
Tila	Flor de <i>Tilia cordata</i> Miller, <i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>Tilia x vulgaris</i> Heyne (Malvaceae)	Síntomas de estrés mental
Tomillo	Hojas y aceite esencial de <i>Thymus vulgaris</i> L. (Lamiaceae)	Antiséptico y expectorante
Valeriana	Raíz y rizoma de <i>Valeriana officinalis</i> L. (Caprifoliaceae)	Ansiolítico e hipnótico

3. FÁRMACOS DE ORIGEN NATURAL EMPLEADOS EN TERAPÉUTICA

Aunque el concepto de fármaco o medicamento es muy amplio, en este apartado se han recogido solamente aquellas moléculas de origen natural que se emplean en terapéutica en forma de compuestos aislados, generalmente mediante prescripción médica en la mayoría de los casos. Puede darse el hecho de que la molécula se encuentre en la naturaleza, bien que haya sido objeto de una modificación química, proceso conocido como semisíntesis, o que esté inspirada en un producto natural, aunque se obtenga por síntesis completa.

3.1. Fármacos para el sistema nervioso central (SNC)

La psicofarmacología de prescripción de hoy en día, en la que se incluyen los fármacos ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos y antipsicóticos, es de origen eminentemente sintético; sin embargo, el grupo de inhibidores de acetilcolinesterasa que se emplean para tratar los trastornos relacionados con deterioro cognitivo como la demencia senil y el Alzheimer, son fármacos de origen natural. En este grupo nos encontramos con el donepezilo (sintético), la rivastigmina y la galantamina. La rivastigmina se aprobó el en año 2.000 como un derivado del alcaloide natural fisostigmina extraída del haba de Calabar (*Physostigma venenosum*). De todos ellos, problemente es la galantamina el de mayor utilización en enfermedad de Alzheimer; se trata de un alcaloide extraído de *Galanthus nivalis* que actúa como inhibidor irreversible de la enzima acetilcolinesterasa y como agonista parcial de receptores nicotínicos. El descubrimiento de la galantamina en los años 50 responde a estudios etnofarmacológicos llevados a cabo en los montes Urales hasta que finalmente fue comercializada en el año 2000 por Janssen-Cilag para formas leves o moderadas de Alzheimer (Heinrich y Lee. 2004).



GALANTAMINA (REMINYL®)

FIGURA 3. Estructura de la galantamina

Los extractos de ginkgo también se utilizan para tratar el deterioro cognitivo y mejorar la circulación cerebral a pesar de que normalmente se utilizan en forma de extractos. De este tipo de preparados existen medicamentos de prescripción médica, medicamentos tradicionales a base de plantas y complementos alimenticios.

Dentro del apartado del SNC, podemos encontrar una gran cantidad de drogas de abuso de origen natural (cocaína, heroína, nicotina, efedrina y anfetaminas, mesalina, psilocibina, cannabinoides) pero solamente se comentarán en los apartados correspondientes aquellas que tengan interés clínico actual.

3.2. Fármacos para el dolor-inflamación

Posiblemente este apartado es el más prolífico para los productos naturales y su contribución a la farmacología. A continuación, se explicarán algunos ejemplos de fármacos empleados como analgésicos, antiinflamatorios o anestésicos.

3.2.1. Opioides

El origen de los opioides se encuentra en el opio, látex extraído por incisión de las cápsulas de *Papaver somniferum*; este producto contiene alcaloides como la morfina, codeína, papaverina, o la noscapina (Brook et al., 2017).

La papaverina como antiespasmódico y la noscapina como antitusivo son de menor uso; sin embargo, la morfina y la codeína continúan siendo fármacos de gran utilidad clínica. Desde el punto de vista estructural se trata de alcaloides benzilisoquinoleínicos, siendo la morfina el principal alcaloide del opio (representando hasta un 20%). La morfina se emplea de forma aislada como analgésico opiáceo para dolor crónico severo de gran intensidad. La codeína, también presente en el opio, es el derivado metilado de la morfina y también se emplea como analgésico opioide en dolor de mediana intensidad y como antitusivo.

Gracias a la morfina se desarrollaron otros opioides basados en estructuras derivadas del morfina como la heroína (hoy en día retirada por su potencial adictivo), la buprenorfina y pentazocina (analgésicos), el dextrometorfano (antitusivo) o la naloxona y la naltrexona (antagonistas de receptores opioides para revertir efectos de una sobredosis).

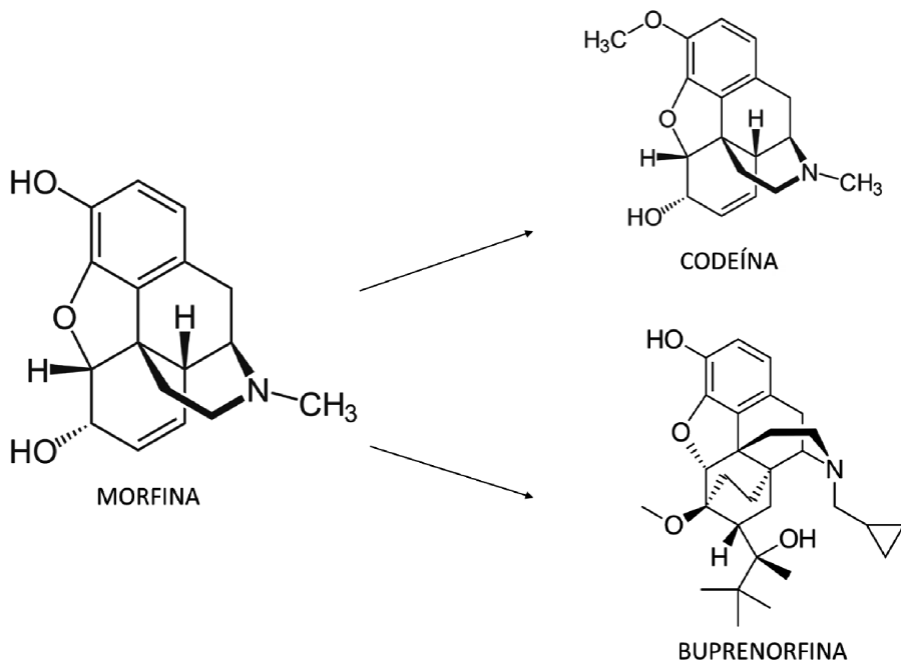


FIGURA 4. Estructura de la morfina y otros opioides de uso clínico.

Gracias a los opioides se descubrió el sistema opioide endógeno constituido por receptores y mediadores opioides fisiológicos, claves en la modulación del dolor.

3.2.2. *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

Podríamos decir que la historia de los AINEs se remonta a miles de años debido a que la corteza de sauce ya estaba descrita como remedio analgésico por Hipócrates (S. V aC) (Waizel-Bucay, 2011); sin embargo, el primer AINE aislado fue la salicina extraída de la corteza de *Salix* por Johannes Buchner en Alemania. En 1838, la salicina fue transformada en ácido salicílico por el francés Rafaele Pirea y más tarde en 1897-1899, Felix Hoffman, que trabajaba para Bayer, llegó a obtener el ácido acetilsalicílico a partir del ácido salicílico aislado de *Spirea ulmaria*, de ahí el nombre de Aspirina®. Gracias al descubrimiento de la Aspirina® se comenzaron a conocer los fenómenos fisiopatológicos relacionados con el dolor, la inflamación, los eicosanoides y la enzima ciclooxigenasa; a partir de este momento, se sintetizaron el resto de AINEs empleados hoy en día como el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, etc. Aunque son bien conocidas las aplicaciones clínicas actuales del ácido acetilsalicílico como analgésico, antitérmico y antiinflamatorio, no debemos olvidar el papel esencial que cumple como antiagregante plaquetario en la profilaxis de accidentes isquémicos.

3.2.3. *Corticoides*

Los corticoides y otros agentes farmacológicos como las hormonas sexuales constituyen un gran mercado para la industria farmacéutica; debido a la gran demanda que existe y a la dificultad para sintetizar el núcleo esteroídico, hoy en día, estos fármacos suelen obtenerse por semisíntesis a partir de esteroides naturales aislados de organismos vegetales. En concreto, las estructuras de partida que se utilizan a nivel industrial para la hemisíntesis de hormonas esteroídicas son los esteroides obtenidos de la soja (*Glycine soja* y *Glycine max*), u otros esteroides vegetales obtenidos de los géneros *Dioscorea*, *Agave* y *Solanum* (Bruneton, 2001).

3.2.4. *Anestésicos locales*

La cocaína fue el primer anestésico local introducido en terapéutica como compuesto aislado. Se trata de un alcaloide presente en las hojas de *Erythroxylum coca*, arbusto originario de Bolivia, Colombia, Perú, Chile y Brasil. La hoja de coca mascada supone un remedio tradicional para el mal de altura de los habitantes de las zonas andinas, pero observando el poder anestésico que presentaba fue aislado para ser empleado como tal. Debido a su poder adictivo, a partir de 1905 comenzaron a sintetizarse otros anestésicos locales imitando la estructura de la cocaína, siendo el primero de ellos la procaína. Todos estos compuestos comparten, además de ciertas similitudes estructurales, la inhibición de canales de Na⁺ dependientes de voltaje como mecanismo de acción (Velarde Alonso y Risco Rodríguez, 2016).

3.2.5. *Cannabinoides*

Los cannabinoides, al igual que los opioides y los salicilatos llevan miles de años empleándose en terapéutica en forma de planta medicinal, en este caso a partir de las inflorescencias femeninas de *Cannabis sativa* (Bonini et al., 2018). Debido a sus potenciales riesgos para la salud y estar considerado como un estu-

pefaciente, los medicamentos a base de cannabinoides requieren la prescripción médica y contienen en la mayoría de los casos THC o derivados de él (dronabinol). Existe un medicamento que se encuentra formulado como extracto de cannabis (Sativex®) actualmente aprobado para los síntomas de la espasticidad en la esclerosis múltiple.

3.3. Sistema músculo-esquelético

Dentro del sistema músculo-esquelético, la tubocurarina fue el primer bloqueante neuromuscular. En su descubrimiento merece la pena destacar el papel del francés Claude Bernard, que fue uno de los primeros fisiólogos en trabajar con extractos de plantas, y se interesó en particular por el curare., un veneno empleado por los indios del Amazonas para cazar (Lee, 2005). Bernard descubrió que el curare actuaba como agente paralizante y que los animales no morían si se administraba en la zona adecuada. En 1947 se elucidó la estructura completa de la tubocurarina, siendo el principal alcaloide presente en el curare responsable de sus efectos farmacológicos. Finalmente se descubrió que este alcaloide actuaba bloqueando receptores nicotínicos de la placa motora y a raíz de este conocimiento surgieron otros bloqueantes neuromusculares como el atracurio o mivacurio. Los bloqueantes neuromusculares son importantes en las unidades de cuidados intensivos para facilitar la ventilación mecánica o incluso para reducir el tono muscular en estatus epiléptico o en intervenciones como el electroshock.

La colchicina, otro alcaloide, en este caso extraído del bulbo de *Colchicum autumnale*, se utiliza tanto en experimentación para inducir citotoxicidad como en farmacología por sus efectos antirreumáticos. Los documentos históricos parecen indicar que el uso del cólchico para tratar la gota ya estaba descrito en el Papiro de Ebers (año 1550 aC), y miles de años después se sigue empleando la colchicina en dosis de 0,5-1 mg para los ataques agudos de esta enfermedad, a pesar de que su mecanismo de acción no está del todo esclarecido (Dasgeb et al., 2018).

3.4. Sistema respiratorio

Gran parte arsenal terapéutico para afecciones respiratorias proviene de compuestos de origen natural. Por ejemplo, la efedrina, una fenetilamina extraída de especies del género *Ephedra*, presenta efectos periféricos simpaticomiméticos (vasoconstrictores, lipolíticos y broncodilatadores) así como efectos psicoestimulantes (Samuelsson, 2004). Debido a sus efectos centrales, a partir de ella se sintetizó la anfetamina; por sus efectos periféricos sobre receptores adrenérgicos, en farmacología se utiliza la efedrina y su isómero pseudoefedrina como agentes descongestivos y antihemorroidales. El uso de la efedrina en patología respiratoria ya estaba descrito en la medicina tradicional china para el género *Ephedra* aunque por razones de seguridad estas especies no están permitidas en fitoterapia en Europa.

También en este apartado se debe mencionar la teofilina, una metilxantina extraída de plantas como el café, el té o el cacao; este compuesto presenta efectos broncodilatadores y por tanto puede encontrarse como tratamiento para pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

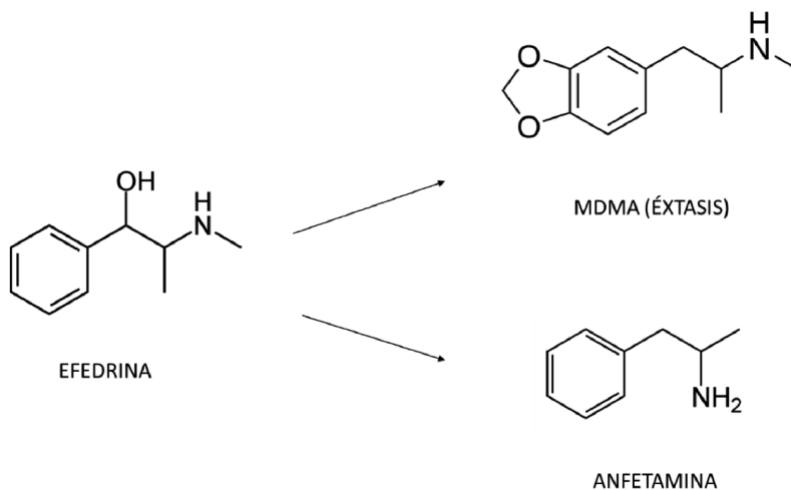


FIGURA 5. Estructura química de algunas fenetilaminas.

Dentro de las patologías respiratorias la atropina también ha ocupado un lugar importante, concretamente los derivados de ella, el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio, agentes anticolinérgicos de indicación en EPOC.

3.5. Sistema cardiovascular

La anteriormente mencionada atropina también ha ocupado un papel clave en farmacología cardiovascular; este alcaloide está presente en las solanáceas midriáticas (beleño, belladona y estramonio), especies cuyo uso ya estaba descrito en la Edad Media para diversos fines relacionados con la brujería y los envenenamientos. Aunque la atropina hoy en día se emplea en oftalmología para dilatar las pupilas y en emergencias para incrementar la frecuencia cardíaca, otro alcaloide presente en estas especies, la escopolamina, actúa como espasmolítico para dolores de tipo cólico. Estos compuestos presentan efectos anticolinérgicos por ser antagonistas de receptores muscarínicos (Samuelsson, 2004).

También a nivel cardiovascular ocupan un papel clave, los antiagregantes y anticoagulantes naturales. Los salicilatos, como antiagregantes plaquetarios, han sido mencionados anteriormente pero no sería posible escribir este discurso sin dedicarle unas palabras al acenocumarol (Sintrón®). El acenocumarol es un derivado semisintético del dicumarol, aislado en 1941 por Campbell y Link del meliloto mal conservado. El meliloto, *Melilotus officinalis* (L.) Pall., es una planta forrajera utilizada para alimentar al ganado, que cuando se conserva mal en condiciones de humedad, sus principios activos pueden dimerizarse dando lugar al dicumarol, el cual presenta efectos anticoagulantes; este compuesto encontrado en el meliloto mal conservado sirvió como modelo estructural para sintetizar los anticoagulantes cumarínicos que actúan como antagonistas de la vitamina K (Duxbury y Poler, 2001)

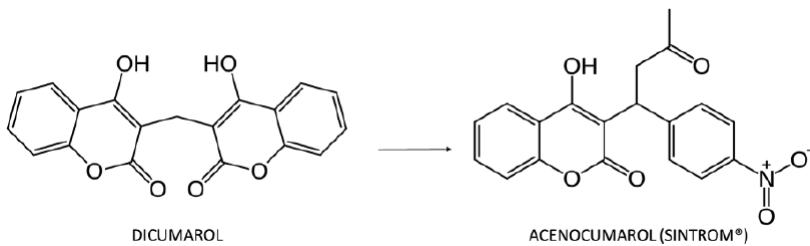


FIGURA 6. Estructura química del dicumarol y su derivado.

La digoxina, un triterpeno presente en *Digitalis purpurea* L., ha sido durante muchos años uno de los tratamientos más importantes para la insuficiencia cardíaca. Aunque hoy en día, también se emplean los IECAs, ARA-II, diuréticos y betabloqueantes, los estudios con digoxina contribuyeron al descubrimiento de la ATPasa Na^+/K^+ de las células cardíacas (Askari, 2019). Como podemos comprobar a lo largo de la presentación muchas moléculas de origen natural han contribuido a un mejor conocimiento de la fisiología humana a través del descubrimiento de los receptores y las dianas farmacológicas a través de las cuales actúan.

Dentro de la farmacología cardiovascular, el grupo de los IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) está constituido por una serie de compuestos de los que el primero del grupo (captopril) fue aislado de un veneno de serpientes de la especie *Bothrops jararaca*. El descubrimiento se remonta a los años 70 cuando un grupo de investigadores de Squibb encontraron que unos péptidos naturales conseguían inhibir la ECA (Opie y Kowolik, 1995). El lanzamiento del captopril en 1981 supuso una revolución en el tratamiento de la hipertensión, siendo este grupo uno de los más importantes a nivel cardiovascular junto con los betabloqueantes, antagonistas del calcio o las estatinas.

3.6. Metabolismo lipídico y glucídico

Las estatinas son los fármacos de primera elección para tratar la hipercolesterolemia, y al igual que otros ejemplos anteriores, su origen se encuentra en la naturaleza. En 1972, un grupo de investigadores japoneses descubrieron que los cultivos de *Penicillium citrinum* presentaban actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa y por tanto sobre la síntesis endógena del colesterol; el compuesto más activo aislado de este hongo fue denominado “compactin” (mevastatina), siendo la primera estatina descrita con esta actividad. Tras años de experimentación y observar que no funcionaba en ratas, pero sí en otros modelos animales como monos y perros, comenzaron los ensayos clínicos en humanos; a pesar de que parecía un compuesto eficaz, presentaba importantes efectos adversos en humanos como elevación de transaminasas habiéndose descrito también linfomas en experimentos realizados con perros. A finales de los años 70, el mismo grupo descubrió la monacolina K (lovastatina) a partir de cultivos de *Monascus ruber*; en los años 80 Merck llevó este compuesto a escalado industrial y a ensayos clínicos; tras comprobar su eficacia y seguridad, fue la primera estatina comercializada a nivel mundial para el tratamiento de la hipercolesterolemia (Endo, 2010).

Al igual que las estatinas han sido esenciales y claves para tratar las dislipemias, las biguanidas, y en concreto la metformina, es el fármaco de primera elección para tratar la diabetes tipo 2 según la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. La metformina se obtuvo por síntesis química en el año 1922, pero su estructura está inspirada en un compuesto natural nitrogenado llamado galegina, presente en la planta *Galega officinalis* L (Thomas y Gregg, 2017). Esta especie ya aparece en los tratados médicos y farmacéuticos del siglo XVII para tratar los síntomas de lo que hoy en día conocemos como diabetes. Sin lugar a duda, posiblemente la metformina sea uno de los fármacos más importantes de la Terapéutica debido a su eficacia, su seguridad y reducido coste. Casi 100 años después sigue despertando interés entre la comunidad científica, puesto que los últimos trabajos farmacológicos ponen de manifiesto nuevas propiedades de este compuesto como un posible “agente antienvjecimiento” debido a sus efectos sobre genes relacionados con el alargamiento de la vida.

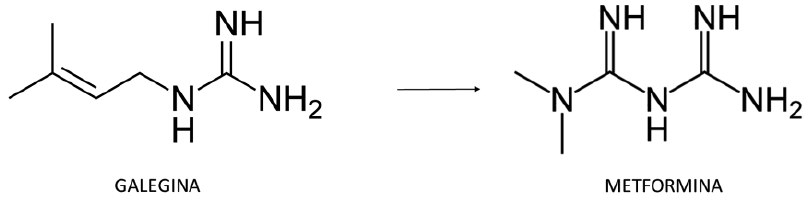


FIGURA 7 Estructura química de la galegina y su derivado metformina.

Por último, dentro de este bloque, hay que resaltar el descubrimiento de los últimos antidiabéticos orales introducidos en Farmacia, las gliflozinas; estos compuestos (dapagliflocina, canagliflocina, empagliflocina) surgen como consecuencia de que en el año 1835, un químico alemán aisló el flavonoide flordizina de la corteza del manzano y los posteriores estudios demostraron que los efectos antidiabéticos de este flavonoide se debían a la glucosuria inducida por la inhibición de los transportadores renales de sodio (SGLT2). Debido a las grandes cantidades que se requerían para la comercialización y los efectos adversos de la flordizina, se sintetizaron compuestos capaces de replicar el mecanismo de acción de este flavonoide (Hardman et al., 2010).

3.7. Agentes anti-infecciosos

En la actualidad existen una gran cantidad de fármacos antimicrobianos y anti-infecciosos de origen natural pero solamente se van a mencionar aquellos más representativos presentes en el Reino Vegetal. Tal es el caso de dos fármacos antimaláricos, la cloroquina y la artemisinina. La cloroquina es un derivado semisintético de la quinina, alcaloide extraído de la corteza de árboles del género *Cinchona*. Se piensa que la corteza de estos árboles ya era empleada por habitantes indígenas de las montañas de los Andes para tratar la malaria y otros tipos de fiebres. Con la conquista de América, la corteza de quina fue introducida en Europa por los jesuitas en 1632, convirtiéndose en un remedio eficaz para la malaria y de amplio uso hasta

el siglo XIX, momento en el que fue aislado el alcaloide quinina (Bruce-Chwatt, 1988). Debido a su amargor, los ingleses la mezclaban con azúcar y soda, lo que llevó a la creación de la tónica en 1858. Con el desarrollo de la química, finalmente en 1934 se sintetizó la cloroquina en Alemania como fármaco antimalárico y en 1950 la hidroxicloroquina. En 2014, la EMA designó a la cloroquina como medicamento huérfano para cáncer de cerebro y actualmente se ha estado evaluando su utilidad para la COVID-19 (coronavirus disease 2019). Debido a resultados *in vitro*, los cuales demostraron que estos derivados de la quinina tenían efecto frente al coronavirus que causó la pandemia del 2002-2003, actualmente se han realizado ensayos clínicos en humanos en todo el mundo que podrían abrir la puerta a nuevos usos de estos compuestos a pesar de que los resultados sobre SARS-CoV-2 no son concluyentes (Colson et al., 2020; Etherington, 2020).

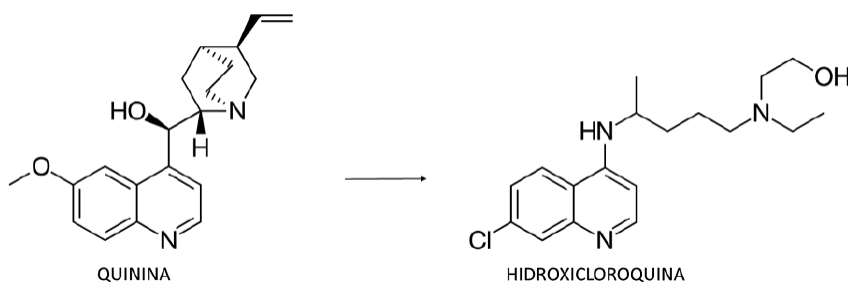


FIGURA 8. Estructura química de la quinina y su derivado hidroxicloroquina.

Posteriormente a la quinina, se descubrió la artemisinina, una lactona sesquiterpénica presente en *Artemisia annua*. Esta planta forma parte de la medicina tradicional china y se ha empleado durante miles de años para tratar la fiebre y afecciones hepáticas. En el s.XX, el grupo liderado por la investigadora china Tu Youyou aisló esta molécula y se comprobaron sus propiedades frente a *Plasmodium*; este hecho hizo que esta investigadora recibiera en 2011 el Premio Albert Lasker por Investigación Médica Clínica y en 2015 el Premio Nobel de Medicina (Effert et al., 2015)

3.8. Agentes quimioterápicos

Una gran cantidad de los agentes quimioterápicos provienen de la naturaleza, entre ellos el paclitaxel, la podofilotoxina, la camptotecina, la vincristina y la vimblastina. El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) se fundó en EEUU en 1937 y ha organizado y coordinado diversos proyectos de investigación, entre ellos programas de cribado para la búsqueda de nuevas moléculas con actividad citotóxica. En estos proyectos, se han llegado a testar 114.000 extractos diferentes correspondientes a 35.000 especies vegetales siendo probablemente el descubrimiento del paclitaxel (Taxol®) el más importante. El paclitaxel surge de un proyecto de “biosprospección” en EEUU en el año 1958 y pocos años más tarde (1963) el grupo de Wall descubrió que los extractos de tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*) tenían actividad citotóxica; en 1970 se determinó la estructura del paclitaxel y poco tiempo después se comprobó que el rendimiento de extracción de este compuesto a partir de su

fuente natural era extremadamente bajo y por tanto no era viable para la industria farmacéutica; finalmente se demostró que a partir de otra especie de tejo europeo (*Taxus baccata*) se podía obtener el precursor 10-desacetil-bacatina III sin necesidad de destruir miles de árboles. En 1993, el taxol fue comercializado por Bristol Myers Squibb para cáncer de mama como un agente con un mecanismo de acción único consistente en la unión a la tubulina, impidiendo la división celular (Wall y Wani, 1995; Martin, 1993). A partir del taxol de han obtenido otros taxanos como el docetaxel (Taxotere®).

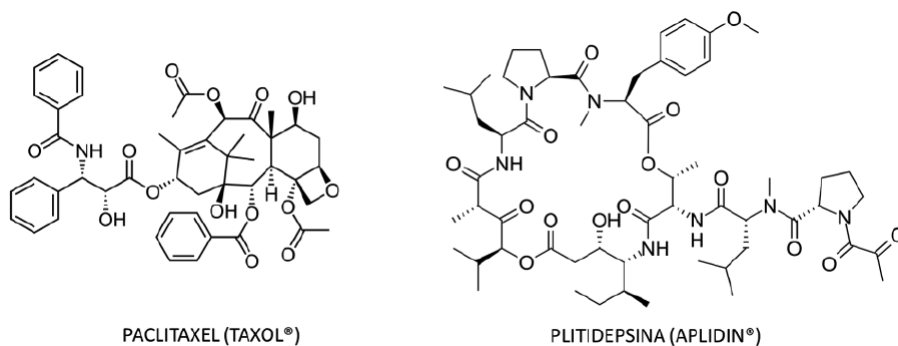


FIGURA 9. Estructura química de antitumorales de origen natural (paclitaxel y plitidepsina).

También mediante estos programas de investigación del NCI se llegó a conocer la camptotecina; se trata de un alcaloide descubierto en la planta china *Camptoteca acuminata* (Nyssaceae) que actúa inhibiendo la topoisomerasa I evitando la replicación del ADN; hoy en día debido a las limitaciones que presenta este compuesto se emplean clínicamente los derivados conocidos como topotecan e irinotecan, desarrollados por Glaxo SmithKline y Daichii (Wall y Wani, 1996).

La podofilotoxina, sin embargo, es un lignano presente en el rizoma de *Podophyllum peltatum*, una especie empleada antiguamente entre los nativos norteamericanos como catártico; la investigación de esta especie llevó a que los extractos de podófilo pudieran emplearse para el tratamiento de las verrugas genitales y posteriormente la compañía farmacéutica Sandoz trabajó en la hipótesis de que la resina del podófilo presentaba compuestos con actividad antitumoral. A partir de aquí, se sintetizaron los análogos etopósido y tenipósido como inhibidores de la topoisomerasa II para tratar determinados tipos de tumores (Hande, 1998)

Los alcaloides de la pervinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*), conocidos como vincamina y vimblastina, fueron desarrollados por Eli Lilly como agentes antitumorales; sin embargo, debido al bajo rendimiento de extracción de los mismos hoy en día se emplean también derivados semisintéticos (vindesina, vinorelbina) (Heinrich et al, 2011)

Por último, también recordar que, en los últimos años, los organismos marinos están siendo objeto de estudio como fuente de nuevos fármacos y moléculas bioactivas, en particular en el ámbito de la oncología. Uno de los fármacos de origen marino más conocidos es la trabectedina (Yondelis®) desarrollado por la empresa

española Pharmamar para el sarcoma de tejidos blandos a partir de la ascidia *Ecteinascidia turbinata*; en los últimos años esta misma empresa ha conseguido desarrollar la plitidepsina (Aplidin®) a partir de la ascidia *Aplidium albicans* que ha recibido designación de medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA); actualmente este compuesto está siendo objeto de estudio para otras aplicaciones ya que ha mostrado efectos positivos in vitro frente a coronavirus HCoV-229E (Pharmamar, 2020)

4. TENDENCIAS ACTUALES DE LA INVESTIGACIÓN CON PRODUCTOS NATURALES

4.1. Investigación en la industria farmacéutica

En este apartado se realiza un análisis sobre la investigación con productos naturales en los últimos años. Una de las revisiones más importantes y más citadas sobre fármacos de origen natural es la de Newman y Cragg (2012). Este artículo revisa lo ocurrido en un periodo de 30 años comprendido entre 1981- 2010 con la investigación sobre productos naturales y se concluye que, de todos los nuevos fármacos aprobados por la FDA, de un total de 1355 nuevos medicamentos, el 6% eran vacunas, el 15 % biológicos, el 33 % son sintéticos y alrededor de un 46 % eran productos naturales, derivados o inspirados en ellos. Si el análisis se hace solamente de lo que denominamos moléculas pequeñas (“small molecules”) dejando fuera las vacunas y biofármacos los porcentajes son más favorables hacia los productos naturales. En este periodo se aprobaron fármacos tan importantes como la galantamina, la acarbosa, la artemisina, la ivermectina, el dronabinol, el paclitaxel o el docetaxel, la trabectedina, el etopósido, el irinotecan o el topotecán.

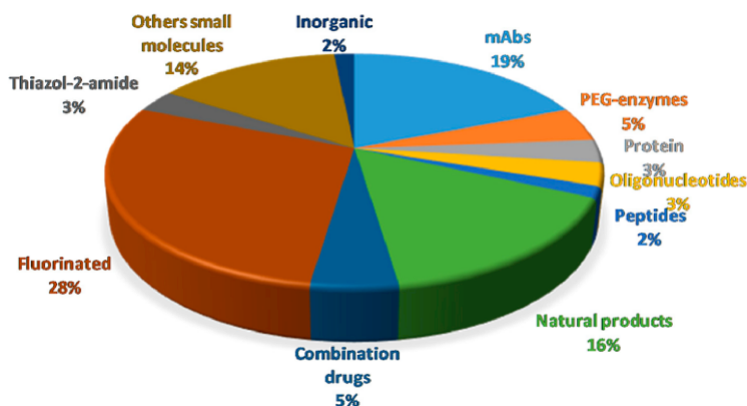


FIGURA 10. Fármacos aprobados por la FDA en 2018 clasificados de acuerdo a su estructura química (de la Torre y Albericio, 2019).

Más recientemente, en 2018, los datos establecen que, de los nuevos fármacos aprobados por la FDA en EEUU, tan solo el 16 % pueden considerarse como

productos naturales, ya que ha habido un incremento significativo en el número de anticuerpos monoclonales y fármacos de origen biotecnológico (de la Torre y Albericio, 2019)

En el último estudio publicado en este sentido en febrero de este mismo año 2020, también se observa que, de los 48 nuevos fármacos aprobados por la FDA en 2019, 38 son nuevas entidades químicas y 10 biológicos, siendo los productos naturales una fuente todavía importante y representativa para el “Drug Discovery” (de la Torre y Albericio, 2020).

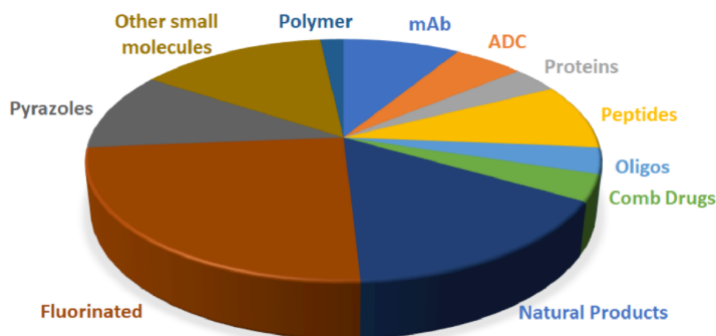


FIGURA 11. Fármacos aprobados por la FDA en 2019 clasificados de acuerdo a su estructura química (de la Torre y Albericio, 2019).

Con las cifras presentadas en estos trabajos de revisión podemos observar que, aunque más de la mitad de las nuevas moléculas aprobadas por la FDA en estos últimos años continúan siendo lo que se conoce como moléculas pequeñas (tanto productos sintéticos como productos naturales), los porcentajes han ido incrementándose para el campo de los fármacos de origen biotecnológico.

4.2. Investigación académica (universidades y centros de investigación)

A pesar de que existen objetivos comunes, la investigación en universidades y centros de investigación persigue por lo general objetivos diferentes a los de la industria. Mientras la industria persigue desarrollar nuevos fármacos patentables que sean financiados por los sistemas públicos o privados de salud, las universidades suelen tener finalidades más altruistas relacionadas con la investigación básica o aplicada siendo su prioridad la generación y transferencia de conocimiento.

Si introducimos en la base de datos biomédica “Pubmed” el término “natural products” aparecen cerca de 683.000 resultados; de ellas, aproximadamente 37.750 están relacionadas con ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas; estas cifras parecen indicar que las investigaciones con productos naturales tienen un papel relevante a nivel mundial con un crecimiento exponencial en los últimos años. En una revisión hecha por Atanasov y colaboradores en la revista *Biotecnology Advances* se muestra que en un periodo comprendido entre 1982 y 2012 el incremento de publicaciones que se produce en el área de productos naturales es mayor que el incremento del total de publicaciones en PubMed (Atanasov et al., 2015).

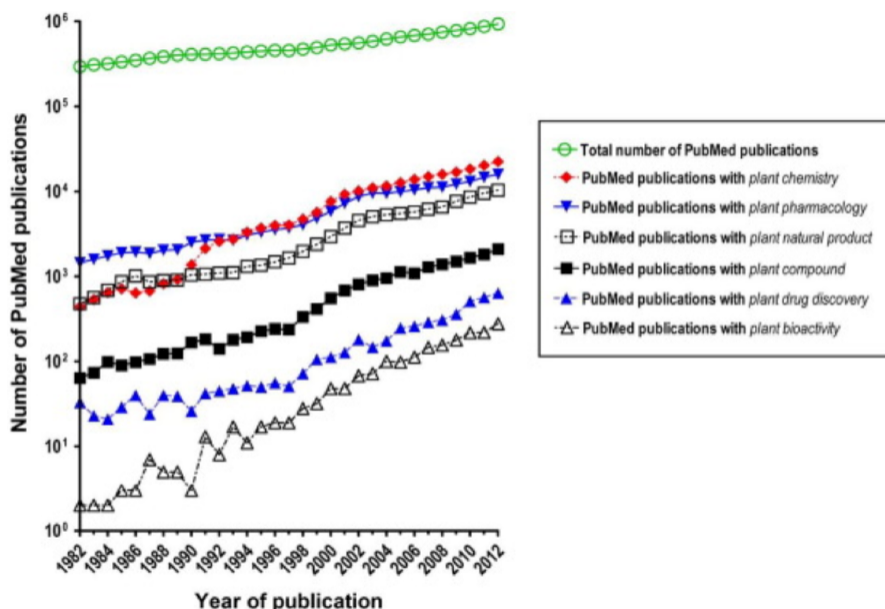


FIGURA 12. Tendencia de publicaciones totales y publicaciones sobre productos naturales en PubMed (Atanasov et al., 2015).

También en los últimos años ha incrementado el número de revistas científicas que publican trabajos relacionados con los productos naturales. Debido a la transversalidad de esta disciplina, los manuscritos realizados sobre compuestos naturales pueden ser objeto de publicación en revistas de diversas áreas: Farmacología, Nutrición, Ciencia y Tecnología de Alimentos, Botánica, Bioquímica y Biología Molecular, Microbiología, Parasitología, etc. En la Tabla 3 se recogen algunas de las revistas más importantes en el ámbito de los productos naturales con sus factores de impacto y las categorías a las que pertenecen

TABLA 3. Revistas científicas indexadas en JCR (Journal Citation Reports) especializadas en productos naturales o con secciones específicas de los mismos.

Revista (=Journal)	Factor de impacto	Área
<i>Natural Product Reports</i>	12,000	Q1 (Biochemistry & Molecular Biology, Medicinal Chemistry)
<i>Pharmacological Research</i>	5,893	Q1 (Pharmacology and Pharmacy)
<i>Molecular Nutrition and Food Research</i>	5,309	Q1 (Food Science and Technology)
<i>Antioxidants</i>	5,014	Q1 (Biochemistry & Molecular Biology; Medicinal Chemistry; Food Science & Technology)

Revista (=Journal)	Factor de impacto	Área
<i>Phytomedicine</i>	4,268	Q1 (Pharmacology & Pharmacy; Plant Sciences; Medicinal Chemistry; Integrative & Complementary Medicine)
<i>Industrial Crops and Products</i>	4,244	Q1 (Agricultural Engineering; Agronomy)
<i>Marine Drugs</i>	4,073	Q2 (Medicinal Chemistry)
<i>Phytotherapy Research</i>	4,087	Q1 (Pharmacology & Pharmacy), Q1 (Medicinal Chemistry)
<i>Journal of Natural Products</i>	3,779	Q1 (Plant Sciences)
<i>Journal of Ethnopharmacology</i>	3,690	Q1 (Plant Sciences; Integrative & Complementary Medicine), Q2 (Pharmacology & Pharmacy; Medicinal Chemistry)
<i>Phytochemistry</i>	3,044	Q1 (Plant Sciences), Q3 (Biochemistry & Molecular Biology)
<i>Planta medica</i>	2,687	Q1 (Integrative & Complementary Medicine), Q2 (Pharmacology & Pharmacy)

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente podríamos decir que la investigación con productos naturales es prolífica y goza de un buen momento; de hecho los investigadores de este campo científico nos alegramos también cuando en el 2015 el Premio Nobel de Medicina fue otorgado a varios investigadores por los avances terapéuticos que habían supuesto el descubrimiento de antiparasitarios de origen natural como la artemisinina de la planta *Artemisia annua* (Efferth et al., 2015).

Sin embargo, es cierto que existe un cierto desfase entre la gran cantidad de ciencia que se genera en el entorno académico con respecto al número de productos naturales que llegan a ser registrados como fármacos. ¿A qué podría deberse este hecho? A continuación, se exponen algunas ideas.

4.3. Desafíos de investigar con productos naturales

Algunas desventajas de los compuestos naturales que han propiciado que la industria farmacéutica esté más interesada en productos sintéticos son las siguientes:

- Problemas de accesibilidad al material vegetal o al organismo en cuestión.
- Consideraciones ecológicas y respeto a la biodiversidad.
- Limitación en la cantidad de compuesto disponible para la realización de ensayos clínicos y el escalado industrial.
- Se trata de un área multidisciplinar para la que se requieren expertos en botánica y ciencias ambientales, farmacología y farmacognosia, biología molecular, química orgánica, técnicas analíticas, etc.

En este punto, merece la pena mencionar de nuevo algunos ejemplos de fármacos de origen natural en cuyo desarrollo hubo implicaciones ecológicas y de

limitación de principio activo. Por ejemplo, cuando en el año 1970 se descubrió la estructura del paclitaxel se puso de manifiesto que no era posible extraer este compuesto de su origen botánico porque hacían falta 9000 kilos de corteza de *Taxus brevifolia* equivalentes a 2500 árboles para producir 1 kilo de paclitaxel. Este hecho se solventó obteniendo el precursor 10-desacetil-bacatina III de otra especie de tejo (*Taxus baccata*). La historia del descubrimiento de la trabectedina a partir del organismo marino *Ecteinascidia turbinata* presentó un problema similar porque para producir 1 mg del compuesto activo se requería 1 kilo del organismo vivo en cuestión; por este motivo, actualmente la trabectedina se obtiene de un precursor llamado cianosafracina B en tanques de fermentación de *Pseudomonas fluorescens*.

También es importante recordar que el Protocolo de Nagoya, que se encuentra dentro de la Convención sobre Biodiversidad, establece que debe prevalecer la protección de las especies, haciendo un uso sostenible de la biodiversidad favoreciendo la participación justa y equitativa de las personas en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos (Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica, 2011). Todo ello, junto con la dificultad que existe para patentar productos naturales han contribuido a que la industria investigue menos en la naturaleza.

4.4. Ventajas de la investigación con productos naturales

Las principales ventajas de investigar con compuestos naturales son 3:

- La naturaleza ofrece una diversidad química que es prácticamente inabarcable para la mente humana.
- Los compuestos naturales, por el hecho de ser sintetizados por organismos vivos, tienen más probabilidad de ser “drug-like” debido a que ya han tenido que interactuar con enzimas, receptores y vías de señalización biológica.
- Los compuestos que provienen de especies empleadas en medicina tradicional tienen mayor probabilidad de éxito puesto que ya se está empleando con una finalidad terapéutica.

En un trabajo de revisión desarrollado por Harvey y colaboradores en el año 2015 se clarifica perfectamente que a pesar del gran espacio químico que ocupan los compuestos sintéticos, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas reducen drásticamente las cifras de compuestos que podrían llegar a ser fármacos (Harvey et al., 2015); sin embargo, de un total de 160.000 compuestos naturales descritos, unos 130.000 presentan características “drug-like”, lo que les hace interesantes para ser empleados como fármacos o moléculas bioactivas con aplicaciones para la salud.

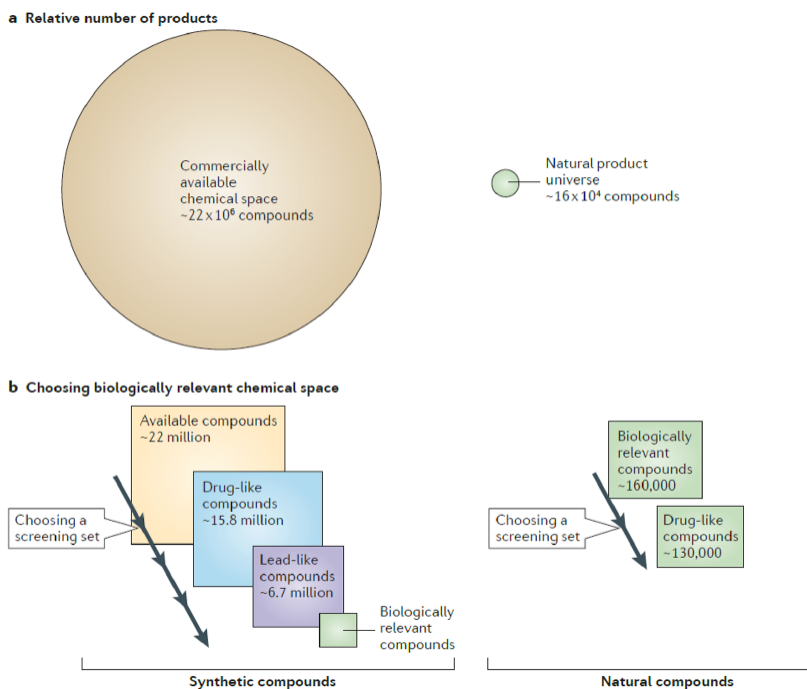


FIGURA 13. El espacio químico con relevancia fármaco-biológica que ocupan los productos naturales es mayor que el de los compuestos sintéticos (Harvey et al., 2015).

5. CONCLUSIONES

A lo largo de la historia, el ser humano ha empleado las plantas con finalidad terapéutica; con el desarrollo de la química orgánica y de síntesis, los medicamentos a base de plantas fueron sustituidos por moléculas aisladas proporcionados por la industria farmacéutica, a pesar de que aproximadamente el 50% de ellos no son completamente sintéticos y tienen un origen natural.

También resulta curioso que, aunque la investigación sobre productos naturales se ha incrementado exponencialmente en los últimos años en el ámbito académico, el porcentaje de fármacos nuevos aprobados que presentan un origen natural ha disminuido; este hecho ha sido propiciado por una serie de factores que son contrarios a los intereses de la industria como son aspectos de propiedad intelectual, respeto a la biodiversidad, accesibilidad a los organismos vivos o la cantidad de principio activo disponible en la naturaleza.

A pesar de todo ello, los metabolitos vegetales han tenido y continúan teniendo un papel indispensable en Medicina y Farmacia ya que las plantas, además de su valor estético y ornamental, nos han proporcionado a lo largo de la historia oxígeno para respirar, alimentos, esencias y perfumes, tejidos y una gran cantidad de fármacos que han ayudado y ayudarán a salvar vidas y a mejorarlas.

REFERENCIAS

- Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology Advances* 33(8):1582-1614.
- Badal S, Delgoda R (2017). *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy*. Elsevier.
- Balunas MJ & Kinghorn AD (2005). Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences* 78: 431 - 441.
- Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, et al (2018). *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology* 227:300-315.
- Brook K, Bennett J, Desai SP (2017). The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis. *Journal of Anesthesia History* 3(2):50-55.
- Bruce-Chwatt LJ (1988). Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. *British Medical Journal (Clin Res Ed)* 296(6635):1486-1487.
- Bruneton J (2001). *Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales*. Editorial Acribia 2ª edición.
- Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55(4):105932.
- Confederación Suiza (2011). Fünf Methoden der Komplementärmedizin werden unter bestimmten Bedingungen während sechs Jahren provisorisch vergütet (Five CAM methods eligible for reimbursement under specific conditions for a provisional period of six years). Ministerio de Salud (comunicado de prensa), Confederación Suiza, 12 de enero de 2011. www.bag.admin.ch/aktuell/00718/01220/index.html?lang=de&msgid=37173.
- Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL (2018). Colchicine: an ancient drug with novel applications. *British Journal of Dermatology* 178(2):350-356.
- de la Torre BG, Albericio F (2019). The Pharmaceutical Industry in 2018. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules* 24(4):809.
- de la Torre BG, Albericio F (2020). The Pharmaceutical Industry in 2019. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules* 25(3):745.

- Duxbury BM, Poller L (2001). The oral anticoagulant saga: past, present, and future. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis* 7(4):269-275. doi:10.1177/107602960100700403
- Efferth T, Zacchino S, Georgiev MI, Liu L, Wagner H, Panossian A (2015). Nobel Prize for artemisinin brings phytotherapy into the spotlight. *Phytomedicine* 22(13):A1-A3.
- Endo A. A historical perspective on the discovery of statins (2010). *Proceedings of the Japan Academy Series B Physical Biological Sciences* 86(5):484-493.
- Etherington D (2020). FDA testing coronavirus treatments, including chloroquine, plasma from COVID-19 patients. Tech Crunch.
- European Medicines Agency (2020). European Union Herbal Monographs. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal
- Gobierno de China, Oficina Nacional de Estadísticas de China (2011). China Statistical Yearbook 2011: Chinese Medicine (1987-2010). The State Administration of Traditional Chinese Medicine, China. <http://www.satcm.gov.cn/1987-2010/start.htm>
- Gobierno de Japón, Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social (2012). Annual Health, Labour and Welfare Report 2011-2012 Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social, Japón. <http://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw6/dl/02e.pdf>
- Gurib-Fakim A (2006). Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine* 27: 1 - 93.
- Hande KR (1998). Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *European Journal of Cancer* 34(10):1514-1521.
- Hardman TC, Rutherford P, Dubrey SW, Wierzbicki AS (2010). Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: from apple tree to 'Sweet Pee'. *Current Pharmaceutical Design* 16(34):3830-3838.
- Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery* 14(2):111-129.
- Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM (2012). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy* (2nd edition). Churchill Livingstone.
- Heinrich M, Lee Teoh H (2004). Galanthamine from snowdrop—the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *Journal of Ethnopharmacology* 92(2-3):147-162.
- Lee MR (2005). Curare: the South American arrow poison. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edimburgh* 35(1):83-92.
- Martin V (1993). Overview of paclitaxel (TAXOL). *Seminars in Oncology Nursing* 9(4 Suppl 2):2-5.
- Moschik EC, Mercado C, Yoshino T, Matsuura K, Watanabe K (2012). Usage and attitudes of physicians in Japan concerning traditional Japanese medicine (kampo medicine): a descriptive evaluation of a representative questionnaire-based survey. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2012:139818.
- Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ, Bloom B (2009). Costs of complementary and alternative medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007. *National Health Statistics Report* 18:1-14.
- Newman DJ, Cragg GM (2016). Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products* 79(3):629-661.

- Opie LH, Kowolik H (1995). The discovery of captopril: from large animals to small molecules. *Cardiovascular Research* 30(1):18-25.
- Organización Mundial de la Salud (1999-2010). WHO monographs on selected medicinal plants. <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js2200e/>
- Organización Mundial de la Salud (2002). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2299s/s2299s.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201es/s21201es.pdf>
- PharmaMar (2020). http://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/03/PR_Results_Aplidin_coronavirus.pdf
- Samuelsson G (2004). *Drugs of Natural Origin: a textbook of Pharmacognosy* (5th revised edition). Swedish Pharmaceutical Society
- Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica (2011). Protocolo de Nagoya sobre Acceso a los Recursos Genéticos y Participación Justa y Equitativa en los Beneficios que se Deriven de su Utilización al Convenio sobre la Diversidad Biológica: texto y anexo. <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-es.pdf>
- SEFIT (2020). Sociedad Española de Fitoterapia: ¿Qué es Fitoterapia? <http://www.sefit.es/que-es-fitoterapia/>
- Thomas I, Gregg B (2017). Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatric Diabetes* 18(1):10-16.
- Vanaclocha B, Cañigual S. (2019). *Fitoterapia, Vademécum de Prescripción* (5ª ed). Barcelona: Elsevier.
- Velarde Alonso R, Risco Rodríguez E (2016). Potencial de la hoja de coca en la medicina actual. *Revista de Fitoterapia* 16 (2): 153-163.
- Waizel-Bucay J (2011). Plantas y compuestos importantes para la medicina: los sauces, los salicilatos y la aspirina. *Revista de Fitoterapia* 11 (1): 61-75.
- Wall ME, Wani MC (1995). Camptothecin and taxol: discovery to clinic—thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Research* 55(4):753-760.
- Wall ME, Wani MC (1996). Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. *Journal of Ethnopharmacology* 51(1-3):239-254.

