

## REVISIÓN ANALÍTICA

## Actualidad de la Medicina Tradicional Herbolaria

**Sylvia Prieto-González, Gabino Garrido-Garrido, José Antonio González-Lavaut y Jorge Molina-Torres.\***

Centro de Química Farmacéutica, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: [ggarrido@cqf.co.cu](mailto:ggarrido@cqf.co.cu).  
\*Unidad Irapuato, CINVESTAV-IPN. Apartado Postal 629; 36500 Irapuato, Gto., México. E-mail: [jmolina@ira.cinvestav.mx](mailto:jmolina@ira.cinvestav.mx).

Recibido: 18 de julio de 2002. Aceptado: 21 de octubre de 2002.

Palabras clave: medicina tradicional, drogas secas, extractos, fitomedicamentos, cura y profilaxis de enfermedades, fuente de nuevas entidades.  
Key words: traditional medicine, dry drugs, extracts, phytomedicines, cure and prevention of illnesses, source of new entities.

**RESUMEN.** La Medicina Tradicional ha desempeñado un papel importante en el tratamiento de diversas patologías, fundamentalmente en los países en desarrollo. En ellos, el 80 % de la población acude a este tipo de medicina para satisfacer las necesidades primarias de salud. Si bien los productos de origen vegetal, particularmente las drogas secas y los extractos, pasaron de ocupar un lugar preponderante a un segundo plano, en las últimas décadas han vuelto a alcanzar una presencia cada vez mayor en la Medicina Occidental. Este retorno ha sido propiciado por el regreso hacia lo natural, pero también debido al desarrollo científico de los fitomedicamentos y al mayor conocimiento del riesgo-beneficio de los fármacos sintéticos. El presente estudio tuvo como objetivo realizar una reseña de la importancia de la Medicina Tradicional como terapia fundamental o alternativa para el cuidado de la salud de la población mundial y su influencia en la obtención y el desarrollo de nuevos fármacos. Se hizo un resumen sobre el surgimiento y desarrollo de los fitomedicamentos y el papel de la Medicina Tradicional Herbolaria en el tratamiento de enfermedades. Se analizaron el mercado y los principales retos en la investigación de los fitofármacos, así como las tendencias en el crecimiento de este atractivo sector. Se llegó a conclusiones que destacan la importancia de la Medicina Tradicional en cuanto a su utilidad para la cura y profilaxis de enfermedades, sola o conjuntamente con otras terapias, a la vez que constituye una fuente proveedora de nuevas entidades para el tratamiento de nuevas patologías.

**ABSTRACT.** The Traditional Medicine has played an important role in the treatment of diverse pathologies, fundamentally in the developing countries. In them, the population's 80 % goes to this medicine type to meet the primary necessities of health. Although the products of vegetable origin, particularly the dry drugs and the extracts, passed from an important place to a second position, in the last decades they have reached a bigger presence each time in the Western Medicine again. This return has been favored by the return toward the natural thing, but also due to the scientific development of the phytomedicines and to the biggest knowledge in the risk-benefit of the synthetic drugs. The present study had as objective to carry out a review of the importance of the Traditional Medicine as fundamental therapy or alternative for the care of the world population's health and its influence in the obtainment and the development of new drugs. A summary was made on the emergence and development of the phytomedicines and the role of the Traditional Herbal Medicine in the treatment of illnesses. The market and the main challenges were analysed in the investigation of the phytomedicines, as well as the tendencies in the growth of this attractive sector. Conclusions that highlight the importance of the Traditional Medicine as for their use for the cure and prevention of illnesses, alone or together with other therapies were reached, at the same time that it constitutes a supplying source of new entities for the treatment of new pathologies.

**INTRODUCCION**

A través de los años, los humanos han acudido a la Naturaleza para tratar de satisfacer sus necesidades básicas. Así, se han empleado los recursos naturales para obtener, y más tarde producir alimentos, bebidas, ropas, calzado, tintes, medios de transportación y de calefacción, fertilizantes, fragancias y cosméticos, saborizantes, etc. y el objeto que nos ocupa: medicinas.<sup>1</sup>

Las plantas han constituido la base de los sistemas de Medicina Tradicional para mantener la salud e incrementar la calidad de vida del hombre, por cientos de años.<sup>1</sup> Sin embargo, la incidencia que los productos de origen vegetal han tenido en los procedimientos terapéuticos ha variado a lo largo del tiempo, en buena parte, en relación con los avances del conocimiento científico.<sup>2</sup> Las drogas secas y los extractos pasaron de tener un papel hegemónico en el arsenal terapéutico a un discreto segundo plano, para volver a alcanzar, en las últimas décadas, una presencia cada vez mayor en el tratamiento médico.<sup>3</sup> El retorno hacia el uso de los productos de origen natural en las terapias ha venido propiciado, en parte, por el retorno hacia lo natural que ha experimentado la sociedad de forma general. También, entre otros, han desempeñado un importante papel los factores siguientes:<sup>4-5</sup> el descubrimiento de dañinos efectos adversos en fármacos sintéticos, el mejor conocimiento químico, farmacológico

gico y clínico de las drogas vegetales y sus productos derivados, el desarrollo de métodos analíticos que facilitan el control de la calidad, el desarrollo de nuevas formas de preparación y administración de los medicamentos fitoterapéuticos.

El aislamiento y estudio de las sustancias naturales ha sido una preocupación central de las Ciencias Químicas y Biológicas por más de 200 años. En el Diccionario de Productos Naturales<sup>6</sup> se describen datos químicos, estructurales y bibliográficos para 165 000 productos naturales y sustancias relacionadas. Se conoce además, que la potencialidad de compuestos biológicamente activos es muy elevada, puesto que están por investigar más de la mitad de las especies de plantas y animales del mundo que viven en algún bosque tropical u otro;<sup>7</sup> y el mar es aún una fuente incalculable para estos propósitos, ya que cubre alrededor del 70 % de la superficie de la Tierra.<sup>8</sup> Todas estas especies y los microorganismos asociados o no a ellas, constituyen un importante foco de atención en los actuales e intensos trabajos de investigación-desarrollo, que se ejecutan sobre los recursos naturales del planeta.

En la situación actual del desarrollo científico en el campo farmacéutico ha resurgido el interés por las plantas medicinales y las sustancias naturales que tienen actividad biológica; puesto que, entre otros factores, el “diseño racional de medicamentos” mediante la bioquímica y las supercomputadoras ha resultado más complicado de lo que se esperaba.<sup>9</sup>

Se estima que alrededor del 80 % de la población en los países en desarrollo dependen casi completamente de la medicina casera para sus necesidades primarias de salud y con este objetivo emplean, fundamentalmente, plantas.<sup>10</sup> Así, entre los propósitos de la ciencia actual en esta dirección, se nota que las investigaciones se enfocan hacia la transformación del conocimiento tradicional en científico; los hábitos y costumbres en terapias comprobadas y, los preparados, remedios, cocimientos e infusiones en suplementos nutricionales y productos farmacéuticos. Se observan pasos para lograr una mayor calidad en las formulaciones herbolarias, aunque resta alcanzar la meta de que, en todos los casos, sean respetadas y reconocidas por las autoridades reguladoras internacionales más exigentes.

El objetivo del presente trabajo fue mostrar, en apretado resumen, una reseña de la importancia de la Medicina Tradicional entre las alternativas de salud para la población mundial y su influencia en el desarrollo hacia la obtención de nuevos medicamentos, a partir de los productos naturales. Se destacan algunos aspectos que constituyen retos científicos actuales, las principales tendencias estratégicas y ciertos asuntos poco atendidos aún en este campo.

### **MOMENTOS TRASCENDENTES EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS PROVENIENTES DE PLANTAS**

Las primeras civilizaciones de Mesopotamia, Egipto, China e India legaron evidencia escrita, en sus variadas manifestaciones, del uso de las plantas para una gran variedad de enfermedades fisiológicas y también espirituales de sus poblaciones.

De Mesopotamia se conocen los primeros reportes (en sistema cuneiforme, sobre tablillas) acerca de la utilización de plantas desde el año 2600 ane aproximadamente. Empleaban sustancias obtenidas a partir de cerca de 1 000 plantas; entre ellas, aceites de especies de *Cedrus* y del *Cupresus sempevirens* (cupres), así como *Glycyrrhiza glabra* (regaliz), especies de *Commiphora* y el jugo del *Papaver somniferum*. Las anteriores aún están en uso para tratamientos que van desde la tos y los resfriados hasta las infecciones parasitarias e inflamaciones.<sup>1</sup>

Se estima que la medicina de Egipto data desde el año 2900 ane aproximadamente, pero el reporte farmacéutico más conocido es el *Ebers Papyrus* del año 1500 ane, el cual contiene cerca de 700 medicamentos (la mayoría provienen de plantas, aunque se incluyen órganos de animales y algunos minerales). Aparecen formulaciones, tales como las que actualmente conocemos bajo los nombres de gargarismos, inhalaciones, cataplasmas, infusiones, píldoras y ungüentos; comúnmente acompañadas de vehículos, tales como: cerveza, leche, vino y miel.<sup>1</sup>

La medicina China se practica fundamentalmente en ese país, Japón y en otros territorios del Este desde hace más de 3 000 años.<sup>11-13</sup> *Materia Medica* (materiales medicinales) de China es un documento escrito con fecha original en el año

1100 ane aproximadamente. Contiene 52 prescripciones y posteriormente se le sumaron otros trabajos en los años 100 ane y 659 ne, con 365 y 850 medicamentos, respectivamente.<sup>1</sup> La Farmacopea China moderna cuenta con 800 formulaciones tradicionales aproximadamente, de las cuales, alrededor de 630 provienen de plantas.<sup>11</sup>

De la India se posee el sistema de datos *Indian Ayurvedic*. Los conceptos característicos de Ayurveda (Ciencia de la Vida) parecen haber madurado entre los años 2500 y 500 ane<sup>11</sup> Comprende dos tratados iniciales con 341 (900 ane<sup>14</sup>) y 516 (600 ane<sup>15-16</sup>) medicamentos, respectivamente. Otros tratados posteriores, la mayoría en verso, tributaron al sistema de Ayurveda<sup>11</sup> y todo este conjunto de datos formó la base para el texto de Medicina del Tibet, traducido del sanscrito durante el Siglo dieciocho.<sup>1,11,17</sup> Actualmente, existe un gran interés en Ayurveda por parte de países de Europa, Estados Unidos de Norteamérica (EUA) y Japón; hay más de 250 000 practicantes y alrededor de 1 300 hospitales y dispensarios Ayurvédicos.<sup>11</sup> Se ha estimado que actualmente se preparan cerca de 1 000 remedios ayurvédicos, a partir de 750 plantas aproximadamente.<sup>11,18</sup>

En la Grecia antigua, las plantas se clasificaban y se describían para ayudar a su posterior identificación, con lo cual esta cultura contribuyó sustancialmente al desarrollo racional de los medicamentos herbolarios. El filósofo y científico naturalista, Theophrastus, considerado por algunos como el padre de la Botánica (quien no ha sido totalmente estimado por explorar las virtudes de las plantas medicinales), en su obra “Historia de las Plantas” del año 300 ane aproximadamente, trató acerca de las cualidades medicinales de algunas plantas e hizo notar la capacidad de alterar sus características a través de los cultivos.<sup>1,19</sup> Por su parte, Dioscórides, ilustre médico de la primera centuria de ne, es reconocido por muchos como la figura representativa más importante de la Ciencia de los Medicamentos Herbarios en la Historia Antigua. Durante sus viajes con el ejército romano a través del mundo conocido de entonces, recopiló cuidadosamente los procesos de recolección, almacenamiento y uso de las plantas medicinales. En el año 78 ne escribió el libro *De Materia Medica*, en el cual se describen cientos de plantas medicinales. Incluye

algunas que guardan importancia en la medicina moderna, tanto por el uso actual de algunas formulaciones de extractos crudos, como por su potencial fuente de productos puros para ser empleados, ellos mismos o sus posibles derivados y análogos, en las terapias modernas.<sup>1,20</sup>

De otro lado, Galeno (130-200 ne), quien practicó y enseñó Farmacia y Medicina en Roma y publicó no menos de 30 libros sobre estas Ciencias, es bien conocido por sus prescripciones complejas y formulaciones de varios compuestos (llamadas galénicas). Estas se fundamentaron en la teoría de Hipócrates, basada en que toda enfermedad era ocasionada por un desbalance de cuatro humores corporales: sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema, cuya perfecta armonía está regida por la *vix naturae* (fuerza de la naturaleza).<sup>1</sup>

Durante el Oscurantismo y la Edad Media (Siglos cinco-doce), mucha de esta información primaria sobre plantas medicinales no se perdió gracias a los monasterios de países como Inglaterra, Irlanda, Francia y Alemania, que actuaban como centros para la producción de preparados a partir de plantas medicinales. Estos remedios herbolarios eran empleados para aliviar los terribles sufrimientos de la humanidad de esa época.<sup>1,21</sup>

Sin embargo, los árabes fueron los principales responsables de preservar aquellos conocimientos para el mundo greco-romano. Para la expansión, incluyeron todo el conocimiento sobre plantas de China e India al uso de sus propias fuentes naturales. Los árabes fueron los primeros en establecer tiendas priva-

das de medicamentos en el Siglo dieciocho. Avicenna, farmacéutico, médico, filósofo y poeta de Persia, contribuyó mucho con sus trabajos a las Ciencias Farmacéuticas y Médicas. Uno de sus textos más relevantes es el *Canon Medicinæ*, el cual se cataloga como “la codificación final de toda la medicina greco-romana”. Le siguieron *Corpus of Simples* de I. al-Baitar, quien practicó en Málaga durante la ocupación mora en España. Este documento combinó los Datos de Dioscórides con los trabajos del Este Medio y Lejano.<sup>1</sup>

Por otra parte, en el África Central y América, desde antes del descubrimiento del Nuevo Mundo, se ha podido constatar que todas las poblaciones indígenas también utilizaban plantas como alimentos y para sus variados padecimientos de salud y ritos a sus deidades, entre otros usos.<sup>11,22</sup> Actualmente se siguen empleando plantas nativas para propósitos similares.<sup>23-24</sup>

No fue hasta el Siglo diecinueve que la idea primitiva de poder obtener compuestos “puros” a partir de las sustancias naturales se hizo realidad, cuando el hombre comenzó a aislar los principios activos de las plantas medicinales. Un acontecimiento particular y sobresaliente ocurrió cuando los científicos franceses Caventou y Pelletier descubrieron la QUININA a partir de la corteza del árbol de *Cinchona*.<sup>19</sup> Este descubrimiento despertó el interés por las plantas del Nuevo Mundo y se desarrollaron múltiples expediciones hacia sus casi impenetrables junglas y bosques, en la búsqueda de nuevos medicamentos. Años de grandes esfuerzos tuvieron que transcurrir hasta que las plantas lle-

garon a los laboratorios fitoquímicos y de bioensayos para lograr el aislamiento y la caracterización, tanto química como biológica, de algunas sustancias naturales; preocupación central de estas Ciencias por más de 200 años. En particular, ciertos alcaloides y flavonoides, inicialmente descubiertos, fueron los principios activos elegidos por las compañías farmacéuticas y por supuesto, también para el conocimiento académico.<sup>19,21</sup>

Desde aquella idea de compuestos puros como medicamentos, finalmente aislados de plantas comúnmente empleadas —tales como la estricnina, atropina, colchicina y morfina a principios del Siglo diecinueve<sup>1</sup> y que tales aislamientos por un lado, condujeron a que la propia morfina se convirtiera en el primer producto natural comercial en 1826 por E. Merck y por otro lado, en 1899 Bayer hiciera surgir la aspirina como el primer fármaco semi-sintético<sup>25</sup> basado en el ácido salicílico, a partir de la corteza del árbol *Salix alba*<sup>15</sup> — hasta la edición de febrero del año 2002 del Diccionario de Productos Naturales,<sup>6</sup> se ha recopilado la descripción de datos químicos, estructurales, de bioactividad y bibliográficos para más de 165 000 compuestos aislados de productos naturales y sustancias relacionadas, provenientes de cualquier fuente de la Naturaleza (no solo de plantas). Algunos de los principales productos naturales aislados de plantas superiores marcaron señales de atención en su contexto histórico (Tabla 1).<sup>21</sup>

Hay que señalar que la era de los antibióticos resultó esplendorosa durante e inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial, de-

**Tabla 1.** Algunos de los principales productos naturales aislados de plantas superiores que marcaron señales de atención en su contexto histórico.<sup>21</sup>

Etapa (Producto)	Fuente	Uso clínico
Antes de la Segunda Guerra Mundial <sup>a</sup>		
Quinina (alcaloide)	Corteza de <i>Cinchona</i> spp.	Antimalárico
Morfina y codeína (alcaloides)	Látex de <i>Papaver somniferum</i> (opio)	Analgésicos
Digoxin (cardenólido)	Hojas de <i>Digitalis lanata</i>	Cardiotónico
Atropina (alcaloide)	Especies de <i>Solanaceae</i>	Anticolinérgico
Durante y post-guerra (aislados de especies de <i>Penicillium</i> , <i>Cephalosporium</i> y <i>Streptomyces</i> )		
Inicios de post-guerra		
Reserpina (alcaloide)	Especies de <i>Rauwolfia</i>	Tranquilizante
Vinblastina y vincristina (alcaloides)	<i>Catharanthus roseus</i>	Antineoplásico

<sup>a</sup>Agentes clínicos en uso actualmente.

bido a un conjunto de productos naturales aislados de especies de *Penicillium*, *Cephalosporium*, y *Streptomyces*. En los primeros años que le siguieron a la guerra hubo relativamente pocos descubrimientos de nuevos medicamentos a partir de plantas superiores, con algunas excepciones notables, tales como: reserpina, vinblastina y vincristina.<sup>21</sup>

A pesar de estos descubrimientos, no cabe duda que ciertos agentes clínicos exitosos surgieron a partir de la colaboración investigativa entre farmacólogos y químicos sintéticos.<sup>21</sup> Se cuenta con algunos ejemplos al respecto (Tabla 2).

Sin embargo, en años recientes, la atención de la industria farmacéutica se ha volcado nuevamente hacia los productos naturales.<sup>11,19,21,26-31</sup> Lo anterior se puede ilustrar con los tres casos que ayudaron a revivir el interés por las plantas superiores como fuentes de nuevos medicamentos (Tabla 3).<sup>19</sup>

Para alcanzar estos y otros resultados, en los últimos años ha desempeñado un papel fundamental la etnofarmacología, que es un término relativamente reciente y se define como: "la exploración científica interdisciplinaria de agentes biológicamente activos tradicionalmente empleados u observados por el hombre". Pero con el mismo desarrollo de la etnofarmacología y la etnobotánica, algunos investigadores han llegado a la conclusión de que ambos términos tienen claras limitaciones respecto al papel actual que debe realizar la farmacia en el estudio de las plantas medicinales usadas tradicional o popularmente. En este sentido, se habla de subrayar ese papel de la farmacia como una profesión imprescindible en el desarrollo de cualquier farmacopea y se ha propuesto el concepto de etnofarmacia, el cual incluye no solo los aspectos botánicos y farmacológicos si no también, fitoquímicos, galénicos, liberación de fármacos, toxicológicos, clínicos, farmacéuticos prácticos-antropológicos, históricos y otros aspectos de investigación sobre plantas medicinales en los sistemas médicos populares y tradicionales.<sup>32</sup> Con el desarrollo de la etnofarmacia la investigación científica y la formación de nuevos profesionales, con un perfil más amplio en las disciplinas mencionadas, se obtendrán especialistas más competentes en el manejo de los conocimientos tradicional y científico y posiblemente se alcan-

**Tabla 2.** Agentes clínicos exitosos surgidos de la colaboración investigativa entre farmacólogos y químicos sintéticos.<sup>21</sup>

Producto	Uso clínico
Atenolol (beta-bloqueador) y captopril (inhibidor de ACE)	Hipertensión
Salbutamol (estimulante adrenoceptor)	Asma
Benzodiazepinas (hipnóticas y ansiolíticas)	Insomnio-ataques de ansiedad

ce la interrelación necesaria desde hace mucho tiempo para obtener productos de calidad y con un valor agregado de alta estima que sean más confiables desde el punto de vista de su seguridad y eficacia.

### **PAPEL DE LA MEDICINA TRADICIONAL, ESPECIALMENTE DE LAS PLANTAS, EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES**

Afortunadamente, se ha conservado hasta el presente, una buena parte de aquel conocimiento acumulado sobre las plantas durante las diferentes edades de la humanidad, transmitido por generaciones, para seguir desempeñando un papel muy importante en los cuidados de la salud.

Es conocido que la Organización Mundial de la Salud estima que, aproximadamente, el 80 % de la población mundial utiliza las plantas para diferentes empleos, que incluyen el alimentario, y la Medicina Tradicional como terapia principal para sus dolencias.<sup>33</sup> La mayoría de estas terapias involucran el uso de extractos de plantas o sus compuestos activos.

En un apreciable número de casos, dichas terapias se utilizan, como única opción u opción alternativa y hasta de manera concomitante, con la llamada Medicina Oficial u Occidental. Así, los productos provenientes de las plantas resultan de gran importancia para el 20 % restante de la población mundial, la cual reside principalmente en los países desarrollados.<sup>1</sup> Algunos ejemplos adicionales<sup>1,21,24,34-37</sup> a los mostrados en tablas anteriores pueden ilustrar estas aseveraciones (Tabla 4).

Vale apuntar que la mayor parte de los pacientes tratados con Fito-terapia presentan síntomas leves o moderados, o bien afecciones crónicas. Los medicamentos fitoterapéuticos, salvo raras excepciones, son útiles para tales propósitos, pero no son muy apropiados para situaciones agudas o de emergencia, razón por la cual tienen poca o nula trascendencia en el medio hospita-

lario universal.<sup>38</sup> Aunque entre los productos de origen vegetal existen diferentes grados de potencia farmacológica: muy potentes (hoja de digital y sus principios activos, como la digoxina), de potencia relativamente baja (capítulos de manzanilla) y de potencia intermedia (flor de árnica), hay que recordar que el medicamento fitoterapéutico, por definición, está asociado al empleo de productos de origen vegetal con una actividad suave o moderada, con márgenes terapéuticos amplios y que dan lugar a tratamientos poco agresivos.<sup>4</sup>

### **Polifarmacia**

Hoy día, algunos se preguntan si el aislamiento y el uso de los productos provenientes de la Naturaleza, como entidades químicas únicas, podrá reemplazar totalmente a los extractos de las plantas. Existe una hipótesis acerca de que cualquier planta que posea efectividad clínica tiene que poseer un principio activo que pueda cumplir tal requisito. Sin embargo, pudieran relacionarse varios ejemplos que demuestran que lo anterior no es necesariamente cierto en todos los casos y por tanto, también dirigen la atención hacia la aceptación de la alternativa llamada polifarmacia por algunos autores.<sup>39</sup> A continuación, se señalan tres ejemplos<sup>19</sup> para ilustrar tal consideración:

a) Como se mencionó anteriormente, el artemisinín es el principio activo de la potente actividad antimalárica de la especie *Artemisia annua*, L.<sup>11</sup> Los extractos crudos de algunas especies estudiadas de *Artemisia* contienen muchos otros compuestos, que incluyen flavonoides, capaces de incrementar la actividad del artemisinín contra el *Plasmodium falciparum in vitro*. Aunque la demostración clínica de estos hallazgos está pendiente, los resultados obtenidos hasta el presente soportan la suposición de la posible ventaja médica del empleo de los extractos, por encima de las entidades químicas aisladas.<sup>21</sup>

**Tabla 3.** Descubrimientos importantes que han marcado una nueva etapa en la Investigación de Plantas Medicinales.<sup>19</sup>

Producto	Fuente	
1. Taxol (diterpeno complejo).	Corteza del <i>Taxus brevifolia</i> .	Tratamiento de cáncer de ovario y mama.
Taxotere.	Derivado semisintético del taxol.	
2. Podophyllin (resina).	Raíz del manzano de mayo, <i>Podophyllum peltatum</i> .	Eliminar verrugas, es tóxico.
Podophyllotoxin (lignano).	Principal constituyente de la resina <i>Podophyllin</i> .	Uso potencial en la quimioterapia del cáncer (inhibe división celular), aunque es muy tóxico.
Etoposide y tenoposide.	Derivados glucosídicos modificados de podophyllotoxin (semi-sintético).	Tratamiento de linfomas y cáncer de pulmón y testicular.
3. Artemisinín (sesquiterpeno endoperóxido).	Principio activo de la hierba antimalárica china, <i>Artemisia annua</i> .	Contra infecciones de cepas multi-medicamentos resistentes de <i>Plasmodium falciparum</i> . Malaria cerebral maligna en humanos.
Artemether (éter metílico de dihidroartemisinín).	Derivado semi-sintético (entre otros).	Contra malaria: perfiles farmacocinéticos mejorados.
Análogos de 1,2,4-trioxano.	Síntesis de análogos del 1,2,4-trioxano: fracción activa de artemisinín.	Actividad notoria contra especie de <i>Plasmodium</i> , <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .

a) El Paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; 1993) se obtuvo de la corteza del Tejo del Pacífico Oeste, *Taxus brevifolia*, por el programa de tamizaje del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de Norteamérica. Aunque la actividad del extracto crudo contra las células de cáncer fue descubierta en los ensayos de laboratorio a los inicios de la década del sesenta, no fue hasta 1971 que se pudo determinar la estructura de este complejo diterpenoide, el cual se aisló también de otras especies del género *Taxus*.<sup>11</sup> Los ensayos clínicos se comenzaron a principios de la década del ochenta, pero no fue hasta la década del noventa que el taxol y el taxotere, su derivado semisintético, se consideraron definitivamente efectivos contra el cáncer de mama y el de ovario.<sup>21,26-27</sup> El período, tan grande, para el desarrollo del taxol como un agente clínico a partir de fuentes naturales, se debió al reto que tuvo que enfrentar la industria farmacéutica por la dificultad en obtener el producto natural, las confirmaciones de su compleja estructura química, los problemas para registrarlo como medicamento, etcétera.<sup>21</sup>

b) La resina *podophyllin*, que se obtuvo de la raíz del árbol Manzano de Mayo, *Podophyllum peltatum*, es tóxica, aunque se usa clínicamente para eliminar verrugas. El constituyente principal de la resina es el lignano *podophyllotoxin*, el cual inhibe la división celular. Debido a sus propiedades tóxicas pudiera pensarse que no vale la pena dedicarse a su desarrollo como medicamento, pero algunos autores<sup>11,15</sup> consideran que sus efectos sobre la división celular pueden indicar un uso potencial en la quimioterapia del cáncer. Por otro lado, los derivados del *podophyllotoxin*: teniposide y etoposide, obtenidos por vía semi-sintética, presentan un modo de acción diferente, al inhibir la topoisomerasa II y se les ha encontrado aplicación en el tratamiento de linfomas y del cáncer de pulmón y testicular.<sup>11,21,30</sup>

c) Artemisinín es un sesquiterpeno endoperóxido, no usual, que fue aislado como el principio activo de la yerba china *Artemisia annua*, L., empleada tradicionalmente para el tratamiento de fiebres.<sup>11</sup> Los ensayos clínicos demostraron que el artemisinín es un fármaco efectivo contra la malaria y se puede emplear para tratar infecciones de cepas multi-medicamento-resistentes de *Plasmodium vivax* y *P. falciparum*; el último, causante de la malaria cerebral maligna en humanos.<sup>31</sup> Derivados semi-sintéticos, incluido el *artemether* (éter metílico del dihidroartemisinín), mejoraron las propiedades farmacocinéticas del artemisinín y también son de uso clínico corriente por su perfil terapéutico adecuado. La fracción activa del artemisinín es 1,2,4-trioxano y una serie de sus análogos sintéticos muestran una actividad notoria contra especies de *Plasmodium in vitro* e *in vivo*. Aún está por demostrarse su efectividad como agentes clínicos.<sup>11,21</sup>

b) Sangre de Dragón es el término empleado para denominar a la savia de color rojo sangre que se obtiene a partir de la corteza de varias especies del género *Croton*, principalmente el *C. lechleri*, en Sudamérica, la cual se emplea para el tratamiento de varias enfermedades que incluyen el cáncer, reumatismo y también se usa para curar heridas. Es tan popular, que las plantas proveedoras de Sangre de Dragón están en peligro de extinción en Perú y Ecuador.<sup>19</sup> Sus principales constituyentes son proantocianidinas poliméricas, las cuales coexisten en concentraciones menores de otros componentes, tales como diterpenos y fenoles simples.

Las investigaciones químicas y biológicas de la Sangre de Dragón han llevado a la conclusión de que no hay un único compuesto químico responsable de su acción cicatrizante; ya que cuando la savia se emplea para cubrir una herida, ella forma una capa oclusiva protectora, mientras que algunos de los fenoles simples actúan como potentes agentes antimicrobianos y los otros compuestos ejercen efectos antiinflamatorios.<sup>19,21</sup>

c) En la década del ochenta, algunos dermatólogos clínicos del Hospital Pediátrico de Great Ormond Street de Londres, notaron que algunos de sus pacientes que también padecían de eczema ató-

pico severo mostraban signos de mejoría para tal enfermedad, lo cual no era debido a la terapia hospitalaria sino a la co-administración de una medicina tradicional china (MTCh). Esos pacientes eran visitados por un practicante de la MTCh en Londres, quien les había prescrito un remedio de múltiples plantas, cuyo extracto acuoso se administraba oralmente. Luego de años de investigación científica sobre estos hechos, se demostró que la composición química de las 10 plantas es una mezcla compleja de metabolitos secundarios y se investigó la farmacología de la mezcla y de las plantas individuales.<sup>21</sup> La Compañía Phytopharm realizó estudios con

**Tabla 4.** Productos de la medicina tradicional en la terapia actual, clínica o tradicional.<sup>1,21,24,34-37</sup>

Producto	Fuente	Uso clínico tradicional
Remedios que contienen ácido salicílico (precursor de la aspirina).	Corteza del árbol <i>Salix alba</i> .	Antifebrifugo.
Remedios que contienen efedrina.	<i>Ma huang</i> (yerba china efedra).	Asma.
Preparados que contienen psyllium-aceite de lemongrass-fenogreko (alholva).	<i>Plantago psyllium-Cymbopogon citratus-Trigonella foenum-graecum</i> .	Hipercolesterolemia.
Remedios con hojas, frutos y flores de espino.	<i>Crataegus</i> spp.	Incrementar la capacidad de bombeo cardíaco y tratamiento de angina.
Remedios y formulaciones de especies de uncaria.	<i>Uncaria guianensis, U. tomentosa</i> y otras.	Múltiples propósitos y propiedades inmunoestimulantes (potencial ayuda contra SIDA y leucemia).
Diferentes formulaciones.	Plantas de psyllium, senna o cáscara sagrada.	Efecto laxante.
Distintos preparados de plantas de uso actual, populares mundialmente.	Equinacea, jugo del abrojo, ajo, pimienta, quitafiebre, yerba de San Juan, ginseng, botón de oro, ginkgo biloba, aloe vera, palma serrucho, ayúas, Fagara, Szechuan pepper, etcétera.	Estimulantes, inmunomoduladoras, hepatoprotector, etc.; contra infecciones, artritis, dolores óseos, migraña, ansiedad, depresión, confusión etc., para tratamientos de hipertrofia prostática benigna, posibles procesos virales, anestésicos locales, parestésica y otros.
Distintas plantas americana en diferentes preparaciones, aun actualmente.	Ungüento de abejas, baya del saúco, ginseng, botón de oro, manzano de mayo, baya de perdiz, ambrosía, serpentaria, pasiflora, valeriana, milenrama, pelitre, chilcuague, pimienta, etcétera.	Ansiedad, artritis, resfriados, tos, constipación, fiebre, dolores de cabeza, antiinfecciosos, insomnio, desórdenes intestinales, síndrome premestruar, estrés, úlceras, debilidad generalizada, antiparasitario, insecticida, antifúngico, etcétera.
Potenciales (Instituto Nacional del Cáncer, EUA).	Miembros de los géneros <i>Allium, Linum, Curcuma, Camellia, Panax, Lentinus</i> , etc. y (o) de las familias <i>Labiatae, Zingiberaceae, Umbellifereae, Polyporaceae</i> , entre otras.	Propiedades preventivas del cáncer e inhibidores de tumores.

aquella mezcla de plantas (Zemaphyte™) en ensayos clínicos multicéntricos, placebo-controlados y a doble ciegas en adultos, al estilo occidental.<sup>40-47</sup> Cuando se probaron en pacientes, las cuatro plantas más activas (según los resultados preclínicos) fueron menos efectivas que el Zemaphyte™ integral. Se pudo constatar que se requería la mezcla de todas las plantas individuales para lograr la máxima actividad (más de 12 acciones biológicas diferentes; entre otras, antiinflamatoria, inmunomoduladora, antialérgica, sedante y antiprurítica).<sup>21,44,46,48-51</sup> Además, se demostró una baja toxicidad para el extracto Zemaphyte™ y no se revelaron anomalías en la función hepática o en otras, ni modificaciones adversas en el sistema sanguíneo.<sup>21,39,47</sup> Si bien en la clínica no es practicable discernir qué indicador(es) es (son) el (los) más importante(s), ya que el (ellos) es (son) parte de un campo terapéutico, quedó claro el resultado en el caso de Zemaphyte™ como un tratamiento polifarmacéutico efectivo para el eczema atópico refractario y recibió la aprobación

de la FDA (*Food and Drug Administration*).<sup>40-42,45,47,50-51</sup>

Existen numerosos avances en el conocimiento de los principios activos de las drogas vegetales y de sus mecanismos de acción, pero hoy día existe un número importante de drogas vegetales, extractos y preparados vegetales para los que no se conoce con certeza o se desconocen las sustancias responsables de sus efectos farmacológicos. Asimismo, hay que recordar que la actividad de una droga o de sus extractos no será exactamente igual que la de su principio activo aislado y sus efectos se deben frecuentemente a la coexistencia de diversos constituyentes químicos, que en conjunto dan lugar a fenómenos de sinergia, responsables últimos de la propiedad mostrada.<sup>2,52</sup>

#### Productos naturales bioactivos provenientes de plantas

Se pueden destacar muchos productos naturales bioactivos que se han aislado a partir de plantas y que resultan importantes, no solo por su uso directo como agentes terapéuticos o como prototipos de compuestos clave para el desarrollo de

nuevos medicamentos, sino también, como agentes de ensayos bioquímicos para tratar de desenredar algunos de los principios de la farmacología humana y de animales superiores (Tabla 5); lo cual está en desarrollo y en el que los productos naturales, particularmente las plantas, tienen su lugar.<sup>33</sup> En la Tabla 5 se puede observar una pequeña muestra de los productos naturales bioactivos provenientes de plantas (con los que se cuenta hoy día), agrupados por áreas terapéuticas, actual o potencial<sup>19,21,24,28-29,53-59</sup> (solo en casos muy necesarios, se incluyen algunos mostrados en tablas anteriores).

#### EFFECTOS ADVERSOS, SOBREDOSIS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como es conocido, las drogas vegetales y los extractos son sistemas multicomponentes, con una composición compleja.<sup>60</sup> Además de sus ingredientes activos principales, que determinan el tipo de acción que producen, contienen adyuvantes que pueden modificar su estabilidad o biodisponibilidad, otras sustancias sin actividad farmacológica

gica (matriz inerte) o aquellas que pueden causar efectos adversos por su toxicidad o por su potencial alérgico, por ejemplo.<sup>59-61</sup> Así, a pesar de que las drogas vegetales y sus derivados suelen presentar un margen terapéutico amplio,<sup>62</sup> no están exentas de probables efectos adversos, interacciones y contraindicaciones. Por ello, la evaluación de su seguridad debe sustentarse, siempre que sea posible, en la existencia de do-

cumentación científica relevante sobre sus posibles acciones tóxicas.<sup>63</sup>

Un estudio reciente, publicado en el año 2000, señala que solamente en el período de 1994 a 1998, fueron estudiadas más de 13 000 plantas y de estos resultados se hizo un compendio en relación con los estudios fitoquímicos y las actividades farmacológicas asociadas, así como el empleo de plantas indivi-

duales y formulaciones de varias plantas.<sup>35</sup> En este trabajo, al igual que en otras revisiones publicadas sobre el tema,<sup>34,53</sup> actualmente se hacen ingentes esfuerzos por agrupar y organizar los datos sobre las principales plantas activas que se han descubierto hasta el presente, según las Categorías Terapéuticas y (o) Farmacológicas a las que responden sus acciones biológicas y sus efectos adversos (más bien aso-

**Tabla 5.** Algunos productos naturales bioactivos procedentes de plantas.<sup>19,21,24,28-29,53-59</sup>

Producto	Fuente	Actividad farmacológica o uso clínico
<b>AGENTES CARDIOVASCULARES</b>		
Digoxina, digitoxina, deslanoside.	<i>Digitalis purpurea</i> y <i>D. lanata</i> .	Poderosa y selectiva acción inotrópica positiva sobre el músculo cardíaco.
Quinidina.	Corteza del árbol de <i>Cinchona</i> .	Antiarrítmico.
Papaverina.	<i>Papaver</i> spp.	Vasodilatador periférico no narcótico, relajante de la musculatura lisa, antiasmático.
Teofilina.	Especies de <i>Theaceae</i> , <i>Achipholiceae</i> , <i>Sapindaceae</i> .	Broncodilatador. Empleado contra asma en niños, relajante de la musculatura lisa, estimulante cardíaco.
<b>AGENTES PARA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)</b>		
δ-Tubocurarina.	Curare: planta de Suramérica	Bloqueador neuromuscular.
Decametonium.	Síntesis basada en el precursor δ-tubocurarine.	Bloqueador neuromuscular.
Cocaína.	Hojas de <i>Erythroxylum coca</i> .	Bloqueo nervioso.
Lidocaína, benzocaína, dibucaína.	Síntesis basadas en el precursor cocaína.	Anestésicos.
Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC).	<i>Cannabis sativa</i> .	Efectos sobre el SNC. Reducción de náuseas asociadas con la quimioterapia del cáncer.
Nabilona.	Síntesis basada en el precursor THC.	Antiemético.
Naloxona.	Síntesis basada en los precursores codeína y morfina.	Tratamiento y diagnóstico de adicto de opio.
Galantamina.	Bulbos de daffodils: <i>Lycoris radiata</i> .	Inhibidor de acetilcolinesterasa; posible terapia para desórdenes cognitivos en la enfermedad de Alzheimer.
<b>AGENTES ANTI-INFECCIOSOS</b>		
Primaquina y cloroquina.	Derivados sintetizados basados en el prototipo de la quinina.	Tratamiento de la malaria.
<b>AGENTES ANTICANCERIGENOS</b>		
Camptotecin.	Arbol chino <i>Camptotheca acuminata</i> Descne.	Antineoplásico.
Ironotecan.	Derivado semisintético del camptotecin.	Inhibidor de topoisomerasa I.
Retinoides (etretinate:tegisonT y fenretinide).	Derivados del retinol (vitamina A).	Potencial uso en la quimioterapia del cáncer y psoriasis.
<b>AGENTES ANTIVIRALES</b>		
<b>Fotosensibilizadores</b>		
alfa-terthienyl (tiofenos).	<i>Tagetes</i> spp.	Contra virus con membranas.
Hipericina-hipocrellinas (naftodiantronas).	<i>Hypericum</i> spp.- <i>Hypocrella</i> spp.	Contra virus con membranas.
Psoralens (furanocumarinas).	<i>Psoralea</i> spp.	Amplio espectro, fundamentalmente contra ADN virus.
Visnagin (furanocromos).	<i>Ammi visnaga</i> .	Amplio espectro, fundamentalmente contra ADN virus.
Coriandrin (furoisocumarinas).	<i>Coriandrum sativum</i> .	Contra virus con membranas.
Harmine (alcaloide).	<i>Peganum harmala</i> .	Amplio espectro.

(Continuación en la página siguiente.)

**Tabla 5.** (Continuación de la página anterior.)

Producto	Fuente	Actividad farmacológica o uso clínico
<b>AGENTES ANTIVIRALES</b>		
No fotosensibilizadores		
3-metoxiquercetina (flavonoide).	<i>Euphorbia</i> spp.	Contra poliovirus.
Galangin ( <i>idem</i> ).	<i>Helichrysum aureomitens</i> .	Contra virus del <i>Herpe simplex</i> .
Chalconas ( <i>idem</i> ).	<i>Agastache rugosa</i> .	Contra rhinovirus.
Daphnodorins (flavano).	<i>Daphne odora</i> .	Contra virus de inmunodeficiencia humana.
Glycyrrhizin y terpenoides, saponinas.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> .	Contra virus con membranas.
Gossypol (terpenoide).	<i>Gossypium</i> spp.	Contra virus con membranas.
Podophylotoxin (lignano).	<i>Podophyllum</i> spp.	Contra virus del <i>Herpe simplex</i> .
Peltatins ( <i>idem</i> ).	<i>Amanoa</i> spp.	Contra virus del <i>Herpe simplex</i> .
Diphyllins ( <i>idem</i> ).	<i>Justicia</i> spp.	Contra ARN virus.
Acido cafeico.	<i>Coffea</i> spp.	Contra virus del <i>Herpe simplex</i> .
Prunellin (polisacárido).	<i>Prunella vulgaris</i> .	Contra virus de inmunodeficiencia humana.
Papaverin (alcaloide).	<i>Papaver</i> spp.	Contra el Citomegalovirus y el virus del sarampión.
Citrusine ( <i>idem</i> ).	<i>Citrus</i> spp.	Contra virus del <i>Herpe simplex</i> .
Proteína de la hoja de yuca.	<i>Yucca recurvifolia</i> .	Contra TMV, <i>Herpe simplex</i> .
Proteína opuntia.	<i>Opuntia streptocantha</i> .	Contra varios virus.

ciados al uso de las plantas por tiempos prolongados), además de señalar algunos datos taxonómicos de dichas plantas (Tabla 6).<sup>64</sup>

Mientras que algunos productos herbarios pueden ser seguros y contener determinados principios activos con efectos fisiológicos beneficiosos, otros no lo son.<sup>20</sup> La FDA ha clasificado algunas plantas como no seguras, aún en pequeñas cantidades, por lo que se recomienda no emplearlas en alimentos, brevajes, etc. en los EUA. De otro lado, algunas plantas son seguras en pequeñas cantidades pero pueden convertirse en tóxicas a dosis elevadas (Tabla 7).<sup>24</sup>

En relación con las interacciones que se pueden producir entre las plantas medicinales y los medicamentos que se administran concomitantemente, existen numerosos ejemplos. Estos efectos pueden potenciar o antagonizar la absorción o el metabolismo, tanto del medicamento como del paciente, o causar reacciones colaterales no deseadas, tales como hipersensibilidad u otras. Además de las interacciones con las plantas, también se sugiere poner atención en los alimentos. Un ejemplo que ilustra el tipo de interacciones que puede tener lugar entre medicamentos y los alimentos se encuentra en las terapias anticoagulantes. El elevado contenido de vitamina K, como el que se

halla en algunos vegetales verdes, puede antagonizar los efectos de dichas terapias (Tabla 8).<sup>64</sup>

Si se considera que la Historia de la Fitoterapia comprende un período de tiempo suficientemente extenso, resulta razonable asumir que muchas plantas medicinales empleadas a lo largo de los años no sólo son capaces de ejercer determinadas acciones sino que no poseen, en general, efectos secundarios severos. De lo contrario, no habrían superado el paso de varias épocas y culturas.<sup>65</sup>

#### Apuntes sobre mercado

Se estima que en el mundo se utilizan unas diez mil especies vegetales con fines medicinales, fundamentalmente en sistemas de Medicina Tradicional.<sup>2</sup> En China, un 40 % del total del consumo medicinal (alrededor de diez mil materiales de origen vegetal) corresponde a preparados etnomédicos.<sup>66</sup> La Farmacopea Japonesa de 1986 contenía 123 fármacos constituidos por principios activos puros o crudos, obtenidos de plantas, de los cuales 29 eran usados por la Medicina Occidental.<sup>67</sup>

En los últimos años, la Unión Europea ha adquirido relevancia mundial en el comercio de materiales vegetales. Aproximadamente, el 90 % de las importaciones tienen por destino los países de la Unión

Europea, lo cual representa unos dos mil taxones de plantas medicinales y aromáticas; de ellos el 90 % provienen de recolección silvestre, con un volumen estimado de veinte mil a treinta mil toneladas métricas anuales. El país más activo es Alemania, con más de un tercio del total de importaciones, seguido por Francia, Italia, Reino Unido y España. Asimismo, cabe destacar que entre 1992 y 1996 el volumen total de exportaciones europeas de plantas medicinales y aromáticas aumentó un 21 % y ha seguido incrementándose gradualmente. En el caso de Alemania o Francia el precio medio por tonelada de material exportado duplica el del material importado, \$USD 4 800 a 45 500/t (exportación de material vegetal parcialmente procesado) frente a \$USD 2 400/t (importación de material vegetal sin procesar).<sup>68</sup>

A pesar de que aún existe una creencia, bastante generalizada, en torno a que la mayoría de los medicamentos son de origen sintético, los fármacos provenientes de plantas superiores ocupan un lugar importante en la medicina moderna.<sup>11</sup> La utilización y popularidad de las formulaciones y los productos acabados fitoterapéuticos en el mundo sigue también una línea ascendente que va más allá de una simple moda en los tratamientos naturales de los problemas de salud; se adju-

**Tabla 6.** Efectos adversos asociados fundamentalmente al uso prolongado de las plantas.<sup>64</sup>

Bioactividad	Nombre		Efectos adversos
	Común	Científico	
Adaptógeno.	Ginseng.	<i>Eleutherococcus senticosus</i> , <i>Panax ginseng</i> , <i>P. quinquefolius</i> .	Hipertensivo y actividades cronotrópicas; incremento de las concentraciones de digoxina. Promueve mastalgia; raramente causa sangramiento postmenopáusicos; diarrea matutina, nerviosismo, insomnio, erupción, depresión y amenorrea; en cigarillos exacerba los síntomas esquizofrénicos; induce estados maníacos depresivos; palpitaciones, náusea, vómitos, visión borrosa, ronquera, sangramiento uterino.
Anti-infeccioso.	Botón de oro.	<i>Hydrastis canadensis</i> .	Uterotónico, evita el embarazo; induce el íctero neonatal se opone al efecto de los anticoagulantes; causa trastornos gastrointestinales en dosis elevadas, hipertensión, ataques, deficiencia respiratoria y espasmo cardíaco; anorexia, dermatomiositis, contenido sérico elevado en Fe, psicosis, inflamación hepática, daño en la pared estomacal, muerte.
Hepato-protector.	<i>Milk thistle</i> (cardo lechero).	<i>Silybum marianum</i> .	Laxante moderado, alergia.
Laxantes.	Senna, laxantes antroides; <i>Aloe vera</i> (jugo); corteza y bayas de espino; corteza de cáscara sagrada.	<i>Senna alexandrina</i> ( <i>Cassia senna</i> ); <i>Aloe vera</i> , <i>Rhamnus frangula</i> , <i>Rhamnus purshiana</i> .	Dolor abdominal, diarrea, potencialmente carcinogénico; con otros puede potenciar a los glucósidos cardíacos y agentes antiarrítmicos debido a concentraciones incrementadas de potasio.
Reducción de la hipertrofia prostática benigna.	Palma serrucho.	<i>Serenoa repens</i> .	Trastornos gastrointestinales moderados y raros, dolores de cabeza, diarrea, ginecomastia, fibrilación paroxísmica auricular, ruptura ventricular y muerte en un paciente.
Sedantes.	Valeriana.	<i>Valeriana officinalis</i> ; <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Bupleurum flacatum</i> .	Causa adormecimiento, trastornos gastrointestinales, desórdenes en la función hepática, dolor de cabeza, palpitaciones, insomnio.
	Yerba de San Juan.	<i>Hypericum perforatum</i> .	Fotosensibilización.
Estimulantes.	Khat.	<i>Catha edulis</i> .	Disfunción hepática crónica.
	Fruto de la areca catecú.	<i>Areca catechu</i> .	Alteración de la psicosis en pacientes con anteriores desórdenes psiquiátricos.
	Efedra.	<i>Ephedra sinica</i> .	Agitación y palpitaciones.
	Guaraná.	<i>Paullinia cupana</i> .	Agitación e insomnio.

**Tabla 7.** Plantas tóxicas en dosis elevadas.<sup>24</sup>

Producto	Efectos beneficiosos	Efectos en sobredosis
Regaliz.	Contra úlceras gástricas y duodenales. En programas para pérdida de peso corporal.	Muerte por hipokalemia, hipertensión arterial, infarto. Hepatitis letal.
Plantas: Caowu y chuanwu.	Reumatismo, artritis, bursitis y fracturas.	Desórdenes neurológicos, cardiovasculares y gastrointestinales; muerte por presencia de alcaloides tóxicos, tal como aconitina.

dica a la creciente evidencia sobre su razonable efectividad, seguridad (efectos colaterales mínimos) y precios económicos.<sup>11,69-70</sup>

Es interesante notar que en 1991 las ventas totales de preparaciones herbolarias, fitomedicamentos y similares, en países de la Unión Europea fueron del orden de cinco a seis mil millones USD; de los cuales, casi la mitad se realizó solamente en Alemania. En la Unión Euro-

pea, este mercado presentó un ritmo de crecimiento del 15 al 20 % anualmente y de manera similar en EUA.<sup>11</sup> Ya en 1996, en países de Europa, como promedio, de cada 20 medicamentos líderes dispensados por prescripción facultativa, seis eran provenientes de productos naturales. Además, se estima que el 50 % de los 20 medicamentos líderes pudieron estar vinculados con investigaciones de productos natu-

rales.<sup>21</sup> Se ha llegado a la situación que las ventas de algunos preparados fitoterapéuticos superan a las de los fármacos sintéticos empleados para la misma patología. Durante los últimos años, las ventas de algunos preparados de flores de *Hypericum perforatum* duplicaron las del Prozac® (fluoxetina) en Alemania.<sup>71</sup> Vale apuntar que en este país, aproximadamente un 40 % de los medicamentos incluidos en

**Tabla 8.** Ejemplos de interacciones entre terapias concomitantes de medicamentos y algunas plantas medicinales.<sup>64</sup>

		Hierba	Taxa	Efectos adversos		
Anticoagulante.	Warfarina.	Extracto de papaya.	<i>Carica papaya</i> .	RNI incrementado por papaína, daños a las membranas de la mucosa del tracto gastrointestinal, efectos aditivos; púrpura.		
		Devils claw (uña de diablos).	<i>Harpago-phytum procumbens</i> .	Efectos aditivos.		
		Corteza de Cinchona.	<i>Cinchona pubescens</i> .	Posiblemente efectos aditivos.		
		Ajo.	<i>Allium sativum</i> .	Efectos aditivos.		
		Ginger.	<i>Zingiber officinale</i> .	Efectos aditivos; causa sangramiento del iris.		
	Aspirina.	Feverfew (quita-fiebre).	<i>Tanacetum parthenium</i> .	Retarda la absorción.		
		Ginkgo.	<i>Ginkgo biloba</i> .			
		Semilla de psyllium.	<i>Plantago</i> spp.			
		Antidiabético.	Insulina o hipoglicémicos orales.	Gel y jugo de aloe.	<i>Aloe vera</i> .	Efectos aditivos.
				Aceite de semillas de lino.	<i>Linum Usitatissimum</i> .	Retarda la absorción de los medicamentos que se toman simultáneamente; en diabéticos retarda la absorción de glucosa.
Antagonistas antidepresivos.	Feneizina, triazolam, lorazepam.	Ginseng.	<i>Panax Ginseng</i> .	Dolores de cabeza, temblores, insomnio, irritabilidad, alucinaciones visuales.		
Anti-hipertensivos.	Guanetidina.	Efedra.	<i>Ephedra sinica</i> .	Incrementa el efecto simpatomimético de la efedra.		
Analgésicos.	Aspirina.	Salicina contenida en plantas y aceites.	<i>Salix</i> spp., <i>Gaultheria procumbens</i> , <i>Eucalyptus globulus</i> .	Salicilismo; hipersensibilidad.		
Preparaciones antiasmáticas.	Teofilina.	Piperina proveniente de la pimienta negra.	<i>Piper nigrum</i> , <i>Piper longum</i> .	Incrementa la absorción de la teofilina, decrece su metabolismo.		
Cardíacos.	Digitalis.	Plantas que contienen glucósidos cardíacos.		Potencia la actividad, pero incrementa la toxicidad; efectos aditivos.		
		Raíz de regaliz.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> .	Arritmia, palpitaciones, náusea, dolor abdominal.		
		Acónito a	<i>Aconitum</i> spp.	Efectos aditivos, induce pérdida de potasio, retarda la absorción, pero con diuréticos tiazídicos la incrementa.		
		Raíz de ruibarbo.	<i>Rheum officinale</i> .	Tiramina induce crisis hipertensivas.		
		Raíz de zarzaparilla.	<i>Smilax</i> spp.			
		Psyllium.	<i>Plantago</i> spp.	Arritmia cardíaca, taquicardia.		
		Scotch broom (escoba escocesa).	<i>Cytisus scoparius</i> .	Incrementa la acción simpatomimética de la efedra; pudiera causar hipertensión fatal.		
		Sedantes.	Diuréticos tiazídicos.	Ginkgo.	<i>Ginkgo biloba</i> .	Efectos aditivos.
				Valeriana.	<i>Valeriana officinalis</i> .	Adormecimiento, incapacita para usar maquinarias; potencia efectos de antihistamínicos antidepresivos, antiespasmódicos.
		Agentes para disminuir el peso corporal.	Fenoximetilpenicilina.	Goma de guar.	<i>Cyamopsis tetra-gonoloba</i> .	Inhibe la absorción; puede inducir obstrucciones en el intestino o en esófagos con estrechez en algunos pacientes.
Litio, carbamazepina, glucósidos cardíacos, derivados cumarínicos.	Semillas de psyllium.		<i>Plantago</i> spp.	Provoca hiper o hipotiroidismo, hipersensibilidad cutánea; trombocitopenia autoinmune.		

la *Rote Liste* son de origen vegetal.<sup>72</sup>

Se estima que el valor global del mercado de los preparados a partir de plantas medicinales alcanzó los veinte mil millones de dólares en 1999, con una proyección para el 2002 de una cifra mayor a los veinticuatro mil millones de dólares;<sup>73</sup> obviamente, sin incluir las preparaciones herbolarias tradicionales (a niveles domésticos) del tipo Ayurvédicas, chinas u otras.<sup>11</sup> La Unión Europea presenta en ambos casos las cifras más elevadas, con un mercado estimado de siete mil millones de dólares en 1999 y una proyección para el 2002 que alcanza los nueve mil millones de dólares. Dentro de Europa, en conjunto, Alemania y Francia representan cerca del 70 % del mercado de la región, pero el liderazgo lo exhibe Alemania (casi duplica el mercado de Francia, actual y en proyección). Tras Europa se encuentran, en orden decreciente, Asia, Norteamérica y Japón.<sup>73</sup>

Por su parte, en EUA, según un análisis de los datos acerca de las prescripciones dispensadas en su comunidad de farmacias, entre 1959 y 1980 se obtuvo que alrededor del 25 % contenían extractos o principios activos aislados de las plantas superiores.<sup>1,67</sup> En adición, a partir de una encuesta realizada en 1993, se publicó que uno de cada tres norteamericanos empleó una terapia no convencional por año, principalmente para padecimientos crónicos, tales como: artritis, alergias, insomnios, dolores de cabeza, ansiedad y depresión.<sup>24</sup> Según los resultados de otra encuesta, Eisenberg y colaboradores<sup>74</sup> demostraron que el porcentaje de la población norteamericana que utiliza algún tipo de terapia alternativa ha crecido del 33,3 al 42,1 % entre 1990 y 1997. De todas las terapias incluidas en esa encuesta, la Fitoterapia es la de mayor ritmo de crecimiento absoluto, pasando del 2,5 (1990) al 12,1 % (1997) y fue empleada con mayor frecuencia en las alergias, los insomnios, los problemas respiratorios y digestivos. En 1998 otra encuesta realizada entre profesionales sanitarios arrojó que los porcentajes son todavía más elevados, entre un 52 y un 76 %, dependiendo del tipo de profesional sanitario.<sup>75</sup> Otros autores sostienen simplemente que en USA más de un tercio de la población consume plantas medicinales.<sup>76</sup>

Un estudio reciente efectuado sobre los datos de la encuesta de 1993

demostró que alrededor del 50 % de los medicamentos prescritos contenían productos naturales, bien como compuestos aislados de estas fuentes o algún derivado modificado o análogo, obtenidos por síntesis.<sup>21</sup>

En el año 1999, solamente la venta anual de plantas medicinales y de artículos de consumo relativos a ellas excedió los dos billones de dólares en EUA<sup>24</sup>; sin contar las ventas de fitomedicamentos, formulaciones herbolarias y productos validados de este carácter.

A partir de datos reportados<sup>1</sup> en el año 2000, se señala que hasta 1994 existían 120 productos farmacéuticos en el mercado, obtenidos o derivados de cerca de 90 especies de plantas, que se pueden considerar como medicamentos importantes en uno o más países. De estos 120 medicamentos, el 75 % se obtuvo como resultado de estudios químicos dirigidos al aislamiento de compuestos bioactivos de las plantas utilizadas en la Medicina Tradicional<sup>66</sup> y casi la mitad de ellos, que ya se encontraba en el mercado desde 1994, provenía de especies de bosques tropicales (Tabla 9).<sup>43,51,77-101</sup>

En 1997<sup>11</sup> se expuso que, al menos, 130 medicamentos, todos constituidos por entidades químicas únicas extraídas de plantas superiores o modificadas posteriormente, estaban en uso corriente y que ya algunas de ellas solo se obtenían sintéticamente con fines comerciales, por razones económicas.

### PRINCIPALES RETOS DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE LOS PRODUCTOS NATURALES, EN PARTICULAR, DE PLANTAS

#### Perspectivas

Queda mucho por hacer en el proceso de investigación de los remedios herbolarios empleados primitivamente y por las actuales poblaciones rurales e indígenas. Existe una opinión consensual de que en este campo, la investigación es fuerte hoy día y algunos atribuyen este nivel de interés a varios factores que, entre otros, incluyen:

- la necesidad de terapias nuevas o de normalizar algunas existentes y por ende, la búsqueda de nuevos agentes clínicos para diversas afecciones.<sup>21</sup>
- la posibilidad de encontrar soluciones para resolver las demandas de suplementos nutricionales o remedios herbolarios, debidamente validados.

- la apreciable diversidad de estructuras químicas y acciones biológicas de los metabolitos secundarios.<sup>21</sup>
- el elevado potencial de plantas superiores.<sup>21</sup> Se estima que en referencia a las plantas terrestres, existen entre 250 000 a 500 000 especies de plantas superiores en todo el planeta,<sup>34,77</sup> sin considerar las que se extinguen cada día, quizás sin haber sido descubiertas por el hombre antes de su desaparición total. Según estudios y pronósticos de 1994, sólo en Brasil, China e India había alrededor de 40 a 200 000, 27 000 y 18 000 especies vegetales, respectivamente. De estas, en el mismo orden de los países, había cerca de 10 000, 5 000 y 2 500 plantas medicinales, respectivamente.<sup>10</sup> De ellas, menos del 1 % habían sido investigadas profusamente para su uso potencial como agentes terapéuticos novedosos.<sup>77</sup> Con relación a la vasta flora que se encuentra en las zonas tropicales, la predicción más optimista calculaba que solamente del 5 al 7 % del potencial bioquímico de sus plantas superiores se había analizado químicamente.<sup>102</sup> No se incluían datos porcentuales respecto a las especies examinadas por sus actividades farmacológicas.
- el desarrollo de técnicas analíticas sensibles y novedosas para detectar productos naturales bioactivos<sup>21</sup>: valorar sus constituyentes y obtener su "huella dactilar",<sup>103</sup>
- el establecimiento de un enfoque más moderno, con la consecuente instrumentación de los fraccionamientos guiados por bioensayos, para incrementar la eficiencia en los estudios de extractos que responden positivamente a algún blanco terapéutico y(o) farmacológico previamente seleccionado.
- la disponibilidad de técnicas rigurosas para aislar, purificar y caracterizar estructuralmente los constituyentes bioactivos.<sup>21</sup>
- la fuente de compuestos "clave" para obtener por diseños moleculares los compuestos bioactivos *per se* o modificados y análogos, por vías sintéticas. Los productos naturales bioactivos están brindando estructuras "clave o líderes" que pudieran dar lugar a nuevos agentes más efectivos, vía sintética, con mejores perfiles farmacocinéticos y(o) menores niveles de toxicidad.

**Tabla 9.** Compuestos provenientes de especies de los bosques tropicales húmedos, usados en la clínica.<sup>43, 51, 77-101</sup>

Compuesto(s)	Especie [Familia]	Categoría terapéutica y(o) farmacológica
Acido quiscuálico.	<i>Quisqualis indica</i> L. (Combretaceae).	Antihelmíntico.
Ajmalicina.	<i>Rauwolfia serpentina</i> (L.) (Apocynaceae).	Estimulante circulatorio.
Andrografolide.	<i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae).	Antibacteriano.
Arecolina.	<i>Areca catechu</i> L. (Palmae).	Antihelmíntico.
Atropina. <sup>a</sup>	<i>Duboisia myoporoides</i> (Solanaceae).	Anticolinérgico.
Bromelain. <sup>a</sup>	<i>Ananas comosus</i> (L.) (Bromeliaceae).	Antiinflamatorio, proteolítico.
Canfor. <sup>a</sup>	<i>Cinnamomum camphora</i> (L.) (Lauraceae).	Rubefaciente.
Cocaína. <sup>a</sup>	<i>Erythroxylum coca</i> (Erythroxylaceae).	Anestésico local, bloquea nervios.
Curcumina.	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae).	Colerético.
Deserpidina. <sup>a</sup>	<i>Rauwolfia tetraphylla</i> L. (Apocynaceae).	Antihipertensivo, tranquilizador.
L-Dopa. <sup>a,b</sup>	<i>Mucuna deeringiana</i> (Leguminosae).	Antiparkinsonismo.
Emetina. <sup>a</sup>	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> (Rubiaceae).	Amebicida, emético.
Filocarpine. <sup>a</sup>	<i>Pilocarpus jaborandi</i> (Rutaceae).	Parasimpático mimético.
Fisostigmine. <sup>a</sup>	<i>Physostigma venenosum</i> (Leguminosae).	Anticolinesterasa.
Glaucarubin.	<i>Simarouba glauca</i> (Simaroubaceae).	Amebicida.
Glaziovina.	<i>Ocotea glaziovii</i> (Lauraceae).	Antidepresivo.
Gossypol.	<i>Gossypium</i> spp. (Malvaceae).	Anticonceptivo masculino.
Hyoscyamina. <sup>a</sup>	<i>Duboisia myoporoides</i> (Solanaceae).	Anticolinérgico.
Kawaína.	<i>Piper methysticum</i> (Piperaceae).	Tranquilizador.
Monocrotalina.	<i>Crotalaria spectabilis</i> (Leguminosae).	Agente antitumoral.
Neoandrografolide.	<i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae).	Disentería.
Nicotina.	<i>Nicotiana tabacum</i> L. (Solanaceae).	Insecticida.
Ouabaína. <sup>a</sup>	<i>Strophanthus gratus</i> (Apocynaceae).	Cardiotónico.
Papaína. <sup>a</sup>	<i>Carica papaya</i> L. (Caricaceae).	Proteolítico, mucolítico.
Picrotoxin.	<i>Anamirta cocculus</i> (L.).	Analéptico.
Quimopapaína. <sup>a</sup>	<i>Carica papaya</i> L. (Caricaceae).	Proteolítico, mucolítico.
Quinidina. <sup>a</sup>	<i>Cinchona ledgeriana</i> (Rubiaceae).	Antiarrítmico.
Quinina. <sup>a</sup>	<i>Cinchona ledgeriana</i> (Rubiaceae).	Antimalárico.
Rescinnamina.	<i>Rauwolfia serpentina</i> (L.) (Apocynaceae).	Antihipertensivo, tranquilizador.
Reserpina. <sup>a</sup>	<i>Rauwolfia serpentina</i> (L.) (Apocynaceae).	Antihipertensivo, tranquilizador.
Rorifon. <sup>a</sup>	<i>Rorippa indica</i> (L.) (Cruciferae).	Antitusivo.
Rotenona.	<i>Lonchocarpus nicou</i> (Leguminosae).	Insecticida.
Scopolamina. <sup>a</sup>	<i>Datura metel</i> L. (Solanaceae).	Sedante.
Steviosida.	<i>Stevia rebaudiana</i> (Compositae).	Edulcorante.
Stricnina.	<i>Strychnos nux-vomica</i> L. (Loganiaceae).	Estimulador del SNC.
Theobromina.	<i>Theobroma cacao</i> L. (Sterculiaceae).	Diurético, vasodilatador.
Tubocurarina. <sup>a</sup>	<i>Chondrodendron tomentosum</i> (Menispermaceae).	Relajante muscular, bloqueador neuromuscular.
Vasicina (peganina).	<i>Adhatoda vasica</i> (Acanthaceae).	Oxitócico.
Vinblastina. <sup>a</sup>	<i>Catharanthus roseus</i> (Apocynaceae).	Agente antitumoral.
Yohimbina.	<i>Pausinystalia yohimba</i> (Rubiaceae).	Bloqueador adrenérgico, afrodisíaco.

<sup>a</sup> En uso. <sup>b</sup> Actualmente se sintetiza.

- la utilidad de productos naturales bioactivos para ensayos bioquímicos.<sup>21</sup>
- la instrumentación de sensibles y potentes sistemas de bioensayos, que hacen posible que una compañía biotecnológica o farmacéutica pueda realizar 50 000 ensayos biológicos por día. Con-

tinuamente se desarrollan nuevos tamizajes y se prueban bacterias y naturales que les arriban. Debido a tal capacidad de análisis, estas compañías necesitan, en forma creciente, más bancos de compuestos o extractos para los bioensayos indus-

triales.<sup>19,21</sup> Hoy día, estos se pueden ejecutar robóticamente, basados en la estimación de la actividad frente a enzimas específicas o en una ruta biosintética microbiana tanto *in vitro* como *in vivo*, la alteración de vías metabólicas, la determinación de la actividad de recepto-

res o de un conjunto de ellos, canales de iones, etcétera.<sup>9,21,104-106</sup>

Vale comentar que en años recientes, el desarrollo científico en el área de la industria farmacéutica ha conducido al criterio que, aunque se considera válida la contribución de la Química Combinatoria y los Métodos de Diseño Molecular basados en el concurso multidisciplinario de especialistas, el diseño racional de medicamentos mediante la intervención de la Bioquímica y las Supercomputadoras ha resultado más complicado que lo esperado.<sup>9</sup> En consecuencia, el interés por el desarrollo de nuevos medicamentos a partir de sustancias naturales se incrementa con denuedo y por ende, la realización de los tamizajes biológicos.

Con el fin de explorar más intensamente la inmensa potencialidad del planeta se realizan diversos acuerdos de bioprospección y de otro tipo (por ejemplo: de colaboración) entre los países de tecnologías más avanzadas y los diferentes actores de estos trabajos. En este sentido, se hacen algunos esfuerzos para reconocer a estos distintos actores entre los autores de la propiedad intelectual, aunque queda bastante por lograr en torno a la justa equidad del patrimonio de las invenciones y sus correspondientes beneficios.<sup>107-108</sup>

Otro de los aspectos de gran importancia a vigilar es la atención que tiene que dedicarse a la preservación y propagación de las especies que son exploradas para las tareas de investigación; a la vez que aquellas especies que pueden ser potencialmente explotadas para posibles producciones de distintas formulaciones, aplicables para el beneficio humano y veterinario.

### Tendencias en desarrollo

Algunos autores consideran que actualmente se observan tendencias de cambios en los patrones de las investigaciones sobre las plantas medicinales, tales como:

- Creciente interés en correlacionar los metabolitos secundarios de una planta o de algunos de sus órganos con sus actividades farmacológicas.<sup>35,109-110</sup>
- En términos de actividad farmacológica, con la selección primaria del blanco biológico, mucha atención han recibido las investigaciones de los productos naturales con acción sobre el SNC, los citoprotectores, inmunomoduladores y los quimioterapéuticos.<sup>35</sup>

Sobre los extractos de plantas, se han dirigido profusamente tamizajes hacia la búsqueda de nuevos medicamentos anticancerígenos, antivirales y contra la infertilidad, pero aún existe una necesidad urgente por desarrollar nuevos agentes clínicos para todos los blancos mencionados. Adicionalmente, las industrias consideran ensayos para otro amplio espectro de blancos farmacológicos, cada vez con más plantas, pero generalmente los resultados no alcanzan el dominio público y quedan en sus archivos bien guardados.<sup>21</sup>

- Es interesante notar que se ha declarado por algunos científicos que colaboran con importantes compañías farmacéuticas que, como promedio, es elevado el porcentaje de las plantas que brindan resultados positivos en los tamizajes biológicos, cuando ellas se seleccionan según los conocimientos de la Etnomedicina. Lo anterior demuestra que los resultados de la Medicina Tradicional (especies contra alguna afección, partes empleadas de la planta, forma de preparación, etc.) constituyen un instrumento de información muy potente que ha permitido y permite guiar, con cierta discriminación, las investigaciones científicas actuales en la búsqueda de nuevas terapias, ante una elevada diversidad de plantas superiores por explorar.<sup>111-112</sup>
- Además de la tarea por hallar nuevos medicamentos, a menudo aparecen nuevos usos para agentes clínicos ya existentes.<sup>17</sup> Por ejemplo, en los últimos años se ha encontrado que el agente antimalárico primaquina (sintetizado a partir del modelo de la quinina) es efectivo en el tratamiento de la neumonía, causada por *Pneumocystis carinii*, importante infección oportunista relacionada con el SIDA. Para esta y otras patologías relacionadas con este síndrome, las terapias concomitantes están sometidas constantemente a ensayos clínicos, lo cual demuestra la importancia de continuar investigando medicamentos conocidos para nuevas aplicaciones terapéuticas.<sup>34</sup>
- Vale destacar que los nutracéuticos han abierto un novedoso campo para la exploración y, en un futuro cercano, la modulación de las enfermedades tratadas con

tales productos puede emerger como un modo alternativo de terapia.<sup>35</sup>

- Se desarrollan sistemas de liberación controlada para compuestos conocidos provenientes de productos naturales que, por ejemplo, poseen una potente actividad biológica, pero pueden constituir un significativo problema de toxicidad, entre otros.<sup>1</sup>
- Con los avances de la Biología Celular, es probable que mediante la conjunción de la información genética sobre las rutas bioquímicas y las técnicas de manipulación genética, pueda abrirse una nueva red de diversidad química con la producción de estructuras desconocidas previamente. De conjunto con el desarrollo de la Biotecnología de Plantas hay expectativas de lograr nuevos individuos o modificaciones en las rutas biosintéticas de las plantas, con posibles cambios en los niveles de acumulación de metabolitos secundarios en diferentes partes de ellas.<sup>1,35</sup> Se desarrollan investigaciones dirigidas hacia la propagación y conservación de plantas de interés, estudios sobre cultivo *in vitro* de órganos o células para la micropropagación o producción de metabolitos bioactivos, estudios moleculares y mecanísticos para la protección de genomas, así como el desarrollo de investigaciones y capacidades para la producción de semillas, entre otros.<sup>113</sup>
- Uso de la Quimiotaxonomía (marcadores moleculares), fundamentalmente como instrumento complementario y(o) alternativo para la identificación de especies vegetales, así como para la detección de cambios taxonómicos en miembros de algún género o familia conocidos, que resulten de interés por motivos alimentarios, medicinales, entre otros.<sup>113</sup>
- La propia y lógica interpretación del lenguaje codificado de algunas civilizaciones antiguas de la humanidad se está desarrollando también con el uso de las tecnologías de avanzada. Este tipo de investigaciones asociadas a la Medicina Tradicional está brindando una mejor comprensión de las fuentes disponibles en aquellas épocas como inmunoestimulantes y otros, que pueden seguir siendo de valor actual.<sup>30</sup> No obstante, hay que tomar en cuenta que nuestro planeta no es exactamente el mismo de entonces;

sobre todo, si se tiene en consideración que algunos factores tales como la contaminación industrial, derrames de petróleo en el mar, la depredación consciente o inconsciente por parte del hombre, entre otros afectan a la Naturaleza. Consecuentemente, dichos factores han podido cambiar el escenario químico-biológico de aquellas especies que existían desde las primeras civilizaciones que, afortunadamente, han podido llegar hasta hoy. Hechos al respecto se han podido constatar, al tiempo que es probable que algunas plantas, especialmente perennes, puedan contener compuestos que no han sido sintetizados por ellas.

- Es justo mencionar los ingentes acciones de distintos investigadores, instituciones, sociedades internacionales y otras organizaciones, por brindarle a la Medicina Tradicional el lugar que le corresponde. Una demostración de la importancia de tales acciones se traduce en el elevado número de talleres, congresos, simposios, foros, convenciones, etc. que se efectúan (en forma creciente) sobre el empleo médico-farmacéutico de los productos naturales y de manera destacada en los últimos años, tanto en países en desarrollo como desarrollados.<sup>83</sup> Simultáneamente, este hecho se confirma con la cifra de bases de datos, así como de libros, artículos y monografías<sup>114-115</sup> sobre productos naturales, que se incrementa constantemente en publicaciones seriadas y otras. Todo ello es el resultado de la gran cantidad de estudios que se realizan actualmente sobre este campo, con la dificultad de que algunas de las principales revistas no son gratuitas. Un punto importante es el referido a la recopilación de datos escritos y las experiencias resultantes de la práctica de la Medicina Tradicional y de las investigaciones científicas en las que los resultados son negativos. Aún no es totalmente accesible esta información, con la excepción de NAPRALERT que también debe ser costeadada, ni mucha información que se brinda en conferencias o la que solo aparece en publicaciones locales. Esta situación se extiende generalmente también a aquellas ponencias expuestas oralmente y que únicamente están disponibles en libros de resúmenes de congre-

sos, talleres, foros, simposios, convenciones, etc. sobre la materia. Por ello, es muy importante que se atienda y se traten de instrumentar las vías que permitan transmitir esta imprescindible fuente para el desarrollo: la información y la divulgación de lo que está sucediendo (a todos los estudiosos y(o) interesados en este campo) en los laboratorios y en la práctica médica oficial y tradicional con los productos naturales. Además, es absolutamente imprescindible que se continúe recopilando y divulgando el acervo acumulado y aquel que se vaya obteniendo como consecuencia de nuevas encuestas sobre el uso de la Medicina Tradicional, así como los resultados de sus validaciones científicas.

#### **Algunos aspectos poco atendidos, aunque no menos importantes**

Hay algunos autores que señalan ciertos aspectos que no han recibido mucha atención hasta el momento y que debieran ser objeto de mayor interés en un futuro, tales como:

- Procedimientos adaptados por los investigadores para asegurar la calidad de los productos naturales.<sup>35</sup> Aunque la normalización de los extractos y de los medicamentos provenientes de productos naturales es un proceso que se realiza, esta importante tarea debería continuar en desarrollo con igual exigencia para ambos casos; de modo que siempre se asegure la estabilidad imprescindible de las propiedades químicas y farmacológicas de las formulaciones farmacéuticas correspondientes, durante todo el período para el cual se expenden.<sup>116-118</sup>
- La intensificación de las investigaciones, especialmente la clínica, con un incremento del esfuerzo económico por parte de las instituciones, la industria<sup>2</sup> y los gobiernos. Las preparaciones basadas tanto en extractos racionalmente desarrollados como en medicamentos necesitan ser debidamente controladas y contar con protocolos de ensayos clínicos que incluyan variables capaces de ser medidas con todo rigor;<sup>119</sup> además de contar con los datos centrados en la percepción de los pacientes.<sup>116</sup> Existe el criterio bastante generalizado de que una característica diferencial importante en el desarrollo de las

preparaciones fitomedicamentosas respecto a los fármacos sintéticos o productos puros aislados de cualquier fuente reside en la priorización de la investigación clínica sobre la farmacología experimental.<sup>2</sup> Los resultados de la experiencia clínica pueden provenir de diversas fuentes, pero se considera que los ensayos clínicos son la pieza fundamental para la demostración de la eficacia en humanos y animales. Sin embargo, han sido escasos en Fitoterapia a causa de diversas razones; entre otras, aquellas asociadas a las características de estos preparados (complejidad, amplitud de las especificaciones, necesidad de un período de latencia, etc.), factores económicos y comerciales (elevado costo de los ensayos, limitaciones en los derechos de la propiedad industrial, etc.), efectos psicodinámicos, etcétera.<sup>2,120</sup> Muchos de los posibles medicamentos provenientes de productos naturales, entre ellos de plantas, se encuentran en estado experimental; los más adelantados se hallan en las etapas de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y a doble ciegas, los que generalmente aún se realizan con bastante lentitud.<sup>21</sup>

- La falta o insuficiencia de regulaciones legales y su armonización internacional es un tema que también se ajusta a la Fitoterapia y no puede seguir esperando su instrumentación. Asimismo, se demanda mejorar la calidad de los fitomedicamentos, a través de una producción controlada desde el inicio de la cadena, que incluya la implantación de normas de buenas prácticas agrícolas y de recolección.<sup>2,121</sup>
- No todas las áreas de investigación seleccionadas son las suficientes que necesitan los países no desarrollados, con la excepción del SIDA, flagelo de toda la humanidad actual del planeta. Algunos de los principales problemas son la tuberculosis, malaria, diarreas, diferentes procesos virales e inflamatorios, malnutrición, entre otras. Se impone una mayor exploración e investigación alrededor de ellas.<sup>35</sup>
- Hoy día, el consumo concomitante de medicamentos de diferentes áreas terapéuticas es una práctica común. Sin embargo, muy pocos estudios se dirigen al

problema de las interacciones entre los medicamentos y los diferentes productos procedentes de plantas (desde las plantas hasta los fitomedicamentos). Igual situación se puede referir a los estudios de los perfiles farmacocinéticos y efectos adversos (inmediatos, a largo plazo y por sobredosis) de los últimos; lo cual debe implicar un esfuerzo urgente por parte de la comunidad científica.

- Existen numerosos libros, folletos, revistas, informaciones en diferentes sitios de INTERNET, etc. en los que se encuentra información rigurosa sobre la utilización popular de las plantas medicinales, pero frecuentemente se hallan muchos artículos divulgativos que, aunque se basan en la buena voluntad de autores y editores, en ocasiones no son totalmente adecuados para un lector sin suficiente nivel crítico en la materia,<sup>122</sup> también existen fuentes que proporcionan información cuestionable, poco cuidada y(o) equívoca.<sup>123</sup> Por tanto, la evaluación de la información requiere la presencia de criterios bien formados, exigibles al profesional sanitario más que al consumidor y para ello, resulta imprescindible brindarle a estos especialistas herramientas de información fiables, así como la oportunidad de adquirir una formación sólida en Fitoterapia y Farmacognosia, según los casos<sup>2</sup> y especialidades.<sup>124-127</sup>

## CONCLUSIONES

De manera semejante a las primeras etapas de la humanidad, actualmente se continúan empleando los productos naturales, en particular, las plantas y sus extractos, para diferentes usos; entre ellos, el tratamiento de enfermedades. En los últimos años, el incremento de la resistencia microbiana a algunos productos sintéticos, la evidencia de efectos colaterales no deseables en otros y el elevado precio de los medicamentos obtenidos por vía sintética comparados con la mayoría de los similares derivados de la Naturaleza, han cooperado en el resurgimiento de la antigua Fitoterapia Natural.<sup>128</sup>

La Medicina Tradicional desempeña el doble papel de ser competitiva en cuanto a la cura y profilaxis, como única opción o alternativa concomitante con la Medicina llamada Oficial u Occidental; al tiempo que es un instrumento valioso

proveedor de blancos específicos para guiar las investigaciones, cuyos objetivos son la búsqueda de nuevos medicamentos o nuevos usos para terapias no normalizadas.

Los conocimientos etnomédicos constituyen un instrumento de información muy potente que ha permitido y permite guiar, con cierta discriminación, las investigaciones científicas actuales en la búsqueda de nuevas terapias, ante una elevada diversidad de plantas superiores por explorar.

Una gran variedad de plantas en todo el planeta y sus extractos respectivos contienen diferentes compuestos químicos con actividad biológica, que pueden producir efectos terapéuticos variados; por lo que hoy día la evidencia científica está llamada a validar el uso popular, por un lado. Por otro, el tipo de investigaciones que se realizan para desarrollar nuevos agentes clínicos presenta algunos aspectos críticos que no deben ser soslayados, a saber: necesidad de un enfoque multidisciplinario científico y tecnológico, en consideración al uso popular para abordar la selección de la especie vegetal y el modelo experimental, la preparación de los extractos, el desarrollo galénico y las dosis, las rutas de administración, así como, la sustentabilidad y la propagación de las especies de interés.

Los fraccionamientos guiados por bioensayos permiten aislar principios activos, con adecuada eficacia, que pudieran desarrollarse como agentes clínicos potenciales o convertirse en compuestos "clave" para someterlos a modificaciones sintéticas o conducir los pasos siguientes hacia la obtención de análogos; en ambos casos, con la premisa de incrementar la acción clínica y(o) reducir los efectos secundarios.

Es importante considerar la necesidad de evaluar los tratamientos herbolarios con ensayos clínicos regidos por los protocolos aceptados para los medicamentos, con su racional adaptación, con el fin de ser validados a favor de su prestigio en cuanto a calidad, eficacia, seguridad y estabilidad. Para ello, también debe insistirse en las investigaciones sobre los efectos adversos, las sobredosis y las interacciones medicamentosas, en los casos de las terapias herbolarias y de ellas en concomitancia con los fármacos no herbolarios.

Con relación al empleo de la Etnofarmacología para el desarrollo de nuevos medicamentos derivados de plantas o en general, de productos naturales, surgen nuevas relaciones entre las áreas técnicas de investigación y los practicantes de la Medicina Tradicional o los productores de las especies empleadas. Debido a lo anterior, es criterio de los autores, y también el de muchos otros,<sup>102,104,106-110</sup> que las cuestiones éticas vinculadas a los derechos de la propiedad intelectual necesariamente deberán ser establecidas y observadas para este tipo de investigaciones; con el objetivo principal de proteger el conocimiento tradicional y popular, asegurar el beneficio de todos los actores de estos trabajos y al mismo tiempo, incrementar el desarrollo sostenible de las especies que pertenecen a la amplia diversidad botánica y estructural de la Naturaleza.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Lic. Esteban Pérez Fernández por su interés en este trabajo, su asistencia en el manuscrito y las valiosas discusiones sostenidas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M. The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Products Report**, **17**, 215-234, 2000.
2. Cañigueral S. La Fitoterapia: ¿una terapéutica para el tercer milenio? **Revista de Fitoterapia**, **2**, 101-121, 2002.
3. Blumenthal M. (Ed.). The complete German Commission E Monographs. Austin (Texas): American Botanical Council, 1998.
4. Cañigueral S., Vila R. Fitoterapia: concepto y límites. Fuentes de información. En: Fitoterapia: Vademécum de prescripción [dir. Arteché A.], 3ra Ed., Barcelona, 23-30, 1998.
5. Goetz P. Phytotherapie in Frankreich. **Zeitschrift für Phytotherapie**, **20**, 320-328, 1999.
6. Buckingham J. Ed. Dictionary of Natural Products. Chapman & Hall, London, 2002.
7. Lash J. Foreword. En: Biodiversity Prospecting: Using Genetic Resources for Sustainable Development. Reid W.V., Laird S.A., Meyer C.A., Gámez R., Sittenfeld A., Janzen D.H., Gallin M.A., Juma C. Ed. Washington, D.C., World Resources Institute, pp. V, 1993.
8. Fernández Puentes J.L., Rinehart K. Marine-derived pharmaceuticals. **Pharmaceutical Manufacturing International**, **17**, 19, 1995.
9. Feinsilver J.M. Introducción. En: Biodiversidad, Biotecnología y Desarrollo Sostenible en Salud y Agricultura: Conexiones Emergentes.

- Publicación Científica No. 560. Washington, D.C., OPS, ix-xi, 1996.
10. Braz-Filho R. Química de Produtos Naturais: Importância, Interdisciplinaridades, Dificuldades e Perspectivas. A peregrinação de un pacatubano. **Química Nova**, **17**, 405-445, 1994.
  11. Dev S. Ethnotherapeutics and modern drug development: The potential of Ayurveda. **Current Science**, **73**, 909-928, 1997.
  12. Shibata S. En: *Advances in Natural Products Chemistry* (ed. Natory S.; Ikekawa N. y Suzuki M.), Kodansha, Tokyo, 398, 1981.
  13. Takemi T., Hasegawa M., Kumagai A. y Otsuka Y. (Ed.). *Herbal Medicine: Kampo, Past and Present*, Tsumura Juntendo, Tokyo, 1985.
  14. Mehta P.M. En: *Realms of Ayurveda* (Ed. Sharma S.), Arnold-Heinemann, New Delhi, 47, 1979.
  15. Sunghal G.D. En: *Realms of Ayurveda* (Ed. Sharma S.), Arnold-Heinemann, New Delhi, 124, 1979.
  16. Majumdar R.C. En: *A Concise History of Science in India* (Ed. Bose D.M., Sen S.N. y Subbarayappa B.V.), Indian National Science Academy, New Delhi, 222, 1971.
  17. Gullo V.P. (Ed.), *The Discovery of Natural Products with Therapeutic Potential*, Butterworth-Heinemann, Boston, 1994.
  18. Nitya Anand. En: *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Ed. Hansch C., Sammes P.G. y Taylor J.B.), Pergamon Press. Oxford, (Vol. Ed. Kennewell, P.D.), 113-131, 1990.
  19. Phillipson J.D. A matter of some sensitivity. **Phytochemistry**, **38**, 1319-1343, 1995.
  20. Tyler V.E., Brandy L.R., Robbers J.E. *Pharmacognosy*, Ninth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1988.
  21. Phillipson J.D. *Phytochemistry and medicinal plants*. **Phytochemistry**, **56**, 237-243, 2001.
  22. Vlietnick A. En: *Biologically Active Natural Products* (Ed. Hostettmann K. y Lea P.J.), Clarendon Press, Oxford, 1987.
  23. Niering W.A., Olmstead N.C. *The Audubon Society field guide to North American wildflowers, eastern region*. New York: Alfred A. Knopf, 1979.
  24. Craig W.J. *Heath-promoting properties of common herbs*. **American Journal of Clinical Nutrition**, **70** (3 Suppl.): 491S-499S, 1999.
  25. Bayer. *Historia de Aspirina®*. [http://www.bayer.es/medicinas/aspirina/asphistoria/xxaspirina\\_1.html](http://www.bayer.es/medicinas/aspirina/asphistoria/xxaspirina_1.html), 2001
  26. Cragg G.M., Schepartz S.A., Suffness M., Grever M.R. The taxol supply crisis. New policies for handling the large-scale production of novel natural product anticancer and anti-HIV agents. **Journal of Natural Products**, **56**, 1657-1668, 1993.
  27. Georg G.I., Chen T.T., Ojima I., Vyas D.M. (Ed.) *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*. American Chemical Society, Washington D.C., 1995.
  28. Phillipson J.D. New drugs from nature Ð it could be yew. **Phytotherapy Research**, **13**, 2-8, 1999.
  29. Phillipson J.D. Radioligand-receptor binding assays in the search for bioactive principles from plants. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, **51**, 493-503, 1999.
  30. Gerhartz W. (Ed.). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th ed. Weinheim, Germany, VCH Verlag, Vol. A.5, 21, 1986.
  31. Huang L. En: *Natural Products and Drug Research* (Ed. Krogsgaard-Larsen, Chrstensen, S.B. y Kofod H.), Munksgaard, Copenhagen, 94, 1984.
  32. Heinrich M. *Ethnobotany and Natural Products: The Search for New Molecules, New Treatments of Old Diseases or a Better Understanding of Indigenous Cultures?* **Current Topics in Medicinal Chemistry**, **3**, 29-42, 2003.
  33. Farnsworth N.R. Screening for new medicines. En: *Biodiversity*, Wilson, E.D. ed., National Academy Press, 83-97, 1988.
  34. Clark A.M. Natural Products as a Resources for New Drugs. **Pharmaceutical Research**, **13**, 1133-1141, 1996.
  35. Dahanukar S.A., Kulkarni R.A., Rege N.N. *Pharmacology of Medicinal Plants and Natural Products*. **Indian Journal of Pharmacology**, **32**, S81-S118, 2000.
  36. Heinrich M., Robles M., West J.E., Ortiz de Montellano B.R., Rodríguez E. *Ethnopharmacology of Mexican Asteraceae (Compositae)*. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, **38**, 539-565, 1998.
  37. Molina-Torres J., Prieto S., Ramírez E., Garrido G., González J.A. Relación entre la estructura química de las alcaloides en plantas y su función biológica. X Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina "Félix Pifano". 23 al 28 de septiembre de 2001, Isla de Margarita, Venezuela. Libro de Ponencias en Extenso, 247-248.
  38. Steinegger E., Hänsel R. *Pharmacognosie*. 6th Ed., Springer-Verlag, Berlín, 54-75, 1998.
  39. Guy G., Whittle B. Traditional plant medicines - a new approach. **Pharmaceutical Biotechnology International**, 23-26, 1996.
  40. Sheehan M.P., Atherton D.C., Luo D.H.A. Controlled trial of traditional chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema. **British Journal of Dermatology**, **126**, 179-184, 1992.
  41. Sowden J.M., Berth-Jones J., Ross J.S., Motley R.J., Marks R., Finlay A.Y., Salek M.S., Graham-Brown R.A., Allen B.R., Camp R.D. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. **Lancet**, **338**, 137-140, 1991.
  42. Sheehan M.P., Rustin M.H.A., Atherton, D.J., Buckley C., Harris D.J., Brostoff J.D., Ostlere L. Efficacy of traditional chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. **Lancet**, **340**, 13-1, 1992.
  43. Sheehan M.P., Atherton D.J. One year follow-up of children treated with chinese medicinal herbs for atopic eczema. **British Journal of Dermatology**, **130**, 488-493, 1994.
  44. Allan J.E., Atherton D.J., Guy G.W., Rustin M.H.A., Sheehan M.P., Whittle B.A. Safety studies on a chinese phytomedicine (Zemaphyte™), used in the treatment of severe steroid-resistant eczema. En: *General Practice. 3rd International ESCOP Symposium*, The Hague; March 18th 1994.
  45. Patrick H. Traditional chinese medicine and public health; the yin and the yang. **Journal Royal Society of Medicine**, **88**, 485-486, 1995.
  46. But O. P-H need for correct identification of herbs in herbal poisoning. **Lancet**, **341**, 637, 1993.
  47. Perharic L., Shaw D., Leon C., De Smet P.A.G.M., Murray V.S.G. Liver damage from certain types of traditional chinese medicines used for skin diseases. 5th World Congress World Federation of Clinical Toxicology and Poisons Control Centres, Taipei, Taiwan; November 8th - 11th 1994.
  48. Phillipson J.D. Traditional medicine treatment for eczema: experience as a basis for scientific acceptance. 3rd International ESCOP Symposium, The Hague; March 18th 1994.
  49. Teelucksingh S., Mackie A.D.R., Burt D., McIntyre M.A., Brett, L., Edwards C.R.W. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. **Lancet**, **335**, 1060-1063, 1990.
  50. Latchman Y., Whittle B.A., Rustin M.H.A., Atherton D.J., Brostoff J. The efficacy of traditional chinese herbal therapy in atopic eczema. **Archives of Immunology**, **104**, 222-226, 1994.
  51. Dehpour A.R., Zolfaghari M.E., Samadian T., Vahedi Y. The protective effect of liquorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, **46**, 148-149, 1994.
  52. Williamson E.M. Synergy and other interactions in phytomedicines. **Phytomedicine**, **8**, 401-409, 2001.
  53. Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff R.W., Gilman A.G. (Ed.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw-Hill, New York, 1996.
  54. Hieble J.P., Ruffolo R.R. *Pharmacology of Neuromuscular Transmission*. En: Munson P.L., Mueller R.A., Breese G.R. (Ed), *Principles of Pharmacology: Basic Concepts & Clinical Applications*, Chapman & Hall, New York, 145-159, 1734, 1995.
  55. Wall M.E., Wani M.C., Cooke C.E., Palmer K.H., McPhail A.T., Sim G.A. *Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from Camptotheca*

- theca acuminata. **Journal of American Chemical Society**, **88**, 388, 1966.
56. McDonald I.A., Cosford N., Vernier J.M. Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology. En: Bristol J.A. (Ed.), **Annual Reports in Medicinal Chemistry**, Academic Press, Vol. **30**, 41-50, 1995.
  57. Heyman R.A., Mangelsdorf D.J., Dyck J.A., Stein R.B., Eichele G., Evans R.M., Thaller C. 9-Cis Retinoic Acid Is a High Affinity Ligand for the Retinoid X Receptor. **Cell**, **68**, 397, 1992.
  58. Allegritto E.A., McClurg M.R., Lazarchik S.B., Clemm D.L., Kerner S.A., Elgort M.G., Boehm M.F., White S.K., Pike J.W., Heyman R.A. Transactivation Properties of Retinoic Acid and Retinoid X Receptors in Mammalian Cells and Yeast. **Journal of Biological Chemistry**, **268**, 26625, 1993.
  59. Hudson J., Towers G.H.N. Phytomedicines as Antivirals. **Drugs of the Future**, **24**, 295-320, 1999.
  60. Franz G., Vlietinck A. Results and methods of work of the european pharmacopoeia. **Pharmaceutica**, **17**, 25, 2001.
  61. Schulz V., Hänsel R., Tyler V.E. Rational Phytotherapy. Springer, Berlin, 124-142, 2001.
  62. Schulz V., Hänsel R., Tyler V.E. Rational Phytotherapy. Springer, Berlin, 65-87, 2001.
  63. Williamson E.M. Synergy and other interactions in phytomedicines. **Phytomedicine**, **8**, 401-409, 2001.
  64. Elvin-Lewis M. Should we be concerned about herbal remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, **75**, 141-164, 2001.
  65. Benedum J. Phytotherapie der Antike. En: *Phytopharmaka IV, Forschung und Klinische Anwendung* [Ed. Loew D., Reitbrock N.], Verlag, Darmstat, 3-11, 1998.
  66. Hoareau L., Da Silva E.J. Medicinal plants: a re-emerging health aid. **Electronic Journal of Biotechnology**, **2**, 56-70, 1999.
  67. Cragg G.M., Newman D.J., Snader K.M. Natural Products in Drug Discovery and Development. **Journal of Natural Products**, **60**, 52-60, 1997.
  68. Lange D. Europe's medicinal and aromatic plants: their use, trade and conservation. Cambridge: Traffic International, 1998.
  69. Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. **Drug Information Journal**, **34**, 15-23, 2000.
  70. Dechamp J.F. Herbal medicinal products and patients needs in Europe. **Drug Information Journal**, **33**, 309-313, 1999.
  71. Law J. Making sense of herbal medicines. **SCRIP Magazine**, 37-39, 1999.
  72. Grünewald J. The emerging role of herbal medicine in health care in Europe. **Drug Information Journal**, **32**, 151-153, 1998.
  73. Grünewald J. European herbal market update. **ICMAP News**, 10-11, 2000.
  74. Eisenberg D.M., Davis R.D., Ettner S.L., Appel S., Wilkey S., Van Rompay M., Kessler R.C. Trends in alternative medicine use in United States, 1990-1997. Results of a follow-up survey. **JAMA**, **280**, 1569-1575, 1998.
  75. Burg M.A., Kosch S.G., Neims A.H., Stoller E.P. Personal use of alternative medicine therapies by health science center faculty. **JAMA**, **280**, 1563-68, 1998.
  76. Johnston B.A. One third of nation's adults use herbal remedies: marked estimated at USD 3.24 billion. **Herbal Gram**, **40**, 49, 1997.
  77. Tempesta M.S., King S. Tropical plants as a source of new pharmaceuticals. **Pharmaceutical Manufacturing International**, 47-50, 1994.
  78. Farnsworth N.R. Screening for new medicines. En: *Biodiversity*. Wilson, E.O. Ed., National Academy Press, 83-97, 1988.
  79. Neto R.B. Animais ensinam medicina. **Folha de São Paulo**, **2**, 43, 1993.
  80. Farnsworth N.R., Akerele O., Bingle A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z., et al. Medicinal plants in therapy. **Bulletin World Health Organization**, **63**, 965-981, 1985.
  81. Evans R.M. The Chemistry of the Antibiotics used in Medicine. Pergamon Press, Oxford, 15-53, 1965.
  82. Richards J.H., Cram D.J., Hammond G.S. Elements of Organic Chemistry. McGraw-Hill Book Company, New York; 152-223, 1967.
  83. Prieto S., Fernández C., Espino T., Hernández D., Núñez A., Mora G.A. El Descubrimiento de Nuevos Medicamentos en Dependencia Urgente de la Química de Productos Naturales. **Revista Cubana de Química**, **X**, 128, 1998.
  84. Suffness M., Douros J. Current status of the NCI plant and animal product program. **Journal of Natural Products**, **45**, 1-14, 1982.
  85. Jefford C.W., Rinehart K.L., Shield L.S. (Ed.). Pharmaceuticals and the sea. 1988. Pharmaceutical importance of marine organisms. *Memoirs of the Cal. Acad. Sci.* Faustin, D.G. Ed. 1988. *Marine Biotechnology*, Vol. I: Pharmaceuticals and Bioactive Natural Products. Attaway D.H., Zaborsky O.R. Ed. Plenum Press, New York, 1993.
  86. Rinehart K.L., Shaw P.D., Shield, L.S., Gloer J.B., Harbour G.C., Koker M.E.S., Samain D., Schwarz R.E., Tymiak A.A., Weller D.L., Carter G.T., Munro M.H.G., Hughes R.G., Renis H.E., Swynenberg E.B., Stringfellow D.A., Vavra J.J., Coats J.H., Zurenko G.E., Kuentzel S.L., Li L.H., Bakus G.J., Brusca R.C., Craft L.L., Young D.N., Coner J.L. Marine natural products as sources of antiviral, antimicrobial and antineoplastic agents. **Pure and Applied Chemistry**, **53**, 795-817, 1981.
  87. Didemnin B., NSC 325219, IND24505. Annual Report to the Food and Drug Administration, 1994.
  88. Philip P.A., Rea D., Thavasu P., Carmichael J., Stuart N.S.A., Rockett H., Talbot D.C., Ganesan T., Pettit G.R., Balkwill F., Harris A.L. Phase I study of bryostatin 1: assessment of interleukin 6 and tumor necrosis factor induction *in vivo*. **National Cancer Institute**, **85**, 1812-1818, 1993.
  89. Sakai R., Rinehart K.L., Guan Y., Wang A.H.J. Additional antitumor ecteinascidins from a Caribbean tunicate: crystal structures and activities *in vivo*. **Proceeding of National Academy of Science USA**, **89**, 11456-11460, 1992.
  90. Pettit G.R., Kamano Y., Herald C.L., Tuinman A.A. Boettner F.E., Kizu H., Schmidt J.M., Baczynskyj L., Tomer K.B. Bontems R.J. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10(1a). **Journal of American Chemical Society**, **109**, 6883-6885, 1987.
  91. Hirata Y., Uemura D. Halichondrin-antitumor polyether macrolides from a marine sponge. **Pure of Applied Chemistry**, **58**, 701-710, 1986.
  92. Fuller R.W., Cardellina J.H., Kato Y., Brinen L.S., Clardy J., Snader K.M., Boyd M.R. A pentahalogenated monoterpene from the red alga *Portieria hornemanii* produces a novel cytotoxicity profile against a diverse panel of human tumor cell lines. **Journal of Medicinal Chemistry**, **35**, 3007-3011, 1992.
  93. Smyth J.F. Cancer Genetics and Cell and Molecular Biology. Is this the way forward? **CHEST**, **109**, 125S-129S, 1996.
  94. Ireland Ch. M., Copp B.R., Foster M.P., McDonald L.A., Radisky D.C., Swersey J. Ch. Biomedical potential of marine natural products. En: *Marine Biotechnology*, Vol. 1: Pharmaceutical and Bioactive Natural Products. Attaway D.H., Zaborsky O.R. Ed. Plenum Press, New York, 1-43, 1993.
  95. Fenical W. Chemical studies on marine bacteria: developing a new resource. **Chemical Reviews**, **93**, 1673-1683, 1993.
  96. Balows A. Truper H.G., Dworkin M., Harder W., Schleifer K.H. (Ed.). *The Prokaryotes*. 2nd. edition, Vol. I-IV, 1991.
  97. Nair M.S.R., Basile D.V. Bioconversion of arteannuin B to artemisina. **Journal of Natural Products**, **56**, 1559-1566, 1993.
  98. Miles D.H., Tunsuwan K., Chittawong V., Hedin P.A., Kokpol U., Ni C.Z., Clardy J. Agrochemical activity and isolation of *N*-(4'-bromophenyl)-2,2-diphenylacetanilide from the Thai plant *Arundo donax*. **Journal of Natural Products**, **56**, 1590-1593, 1993.
  99. Taniguchi M., Kubo I. Ethnobotanical drug discovery based on medicine men's trials in the African Savanna: Screening of East African plants for antimicrobial activity II. **Journal of Natural Products**, **56**, 1539-1546, 1993.

100. Bloomfield M.M. Chemistry and the Living Organism. 5th ed., John Wiley, New York, 28-53, 1992.
101. Soejarto D.D., Farnsworth N.R. Tropical rain forests: potential source of new drugs? **Perspectives in Biological Medicine**, **32**, 244-256, 1989.
102. De Souza Silva J. De las plantas medicinales a los productos farmacéuticos naturales: La mercantilización de la naturaleza. En: Biodiversidad, Biotecnología y Desarrollo Sostenible en Salud y Agricultura: Conexiones Emergentes. Publicación Científica No. 560. Washington, D.C., OPS, 117-139, 1996.
103. Lazarowich N.J., Pekos P. Use of fingerprinting and marker compounds for identification and standardization of botanical drugs: strategies for applying pharmaceutical HPLC analysis to herbal products. **Drug Information Journal**, **32**, 493-512, 1998.
104. Corporale L.H., Dermody M.F. El descubrimiento de medicamentos y la diversidad biológica. Colaboraciones y riesgos en el descubrimiento de nuevos productos. En: Biodiversidad, Biotecnología y Desarrollo Sostenible en Salud y Agricultura: Conexiones Emergentes. Publicación Científica No. 560. Washington, D.C., OPS, 83-101, 1996.
105. Roberts L. The drug industry goes green. **Science**, **256**, 1143, 1992.
106. Bremner P., Heinrich M. Natural Products as Modulators of the NF- $\kappa$ B-pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, **54**, 453-472, 2002.
107. Prieto S., Garrido G., Morales M.A., Mora G.A., Núñez A. Nuevos Medicamentos de Origen Natural. Parte 1: Prospección de la Diversidad Biológica. Su Conexión con el Descubrimiento de Medicamentos. Informe Centro de Química Farmacéutica, Ciudad de La Habana -98SP-025-010-009-1.
108. Marrero J., Herrada D., Prieto S., Núñez A., Mora G.A. Aspectos de Interés Asociados a: Química de los Productos Naturales-Nuevos Medicamentos-Propiedad Intelectual. **Revista Cubana de Química**, **X**, 129, 1998.
109. Gupta S.S. Prospects and perspectives of natural plant products in medicine. **Indian Journal of Pharmacology**, **26**, 1-12, 1994.
110. Vaidya A.B., Antarkar V.D.S. New drugs from medicinal plants: opportunities and approaches. **Journal of the Association of Physicians of India**, **42**, 221-228, 1994.
111. Trotter R.T., Logan M.H., Rocha J.M., Boneta J.L. Ethnography and bioassay: Combined method for a preliminary screen of home remedies for potential pharmacological activity. **Journal of Ethnopharmacology**, **8**, 113-119, 1982.
112. Brito A.R.M.S., Nunes D.S. Ethnopharmacology and the sustainable development of new plant-derived drugs. Natural Products Research in Brazil. **Ciencia e Cultura Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**, **49**, 402-408, 1997.
113. Molina-Torres J., García-Chávez A., Ramírez-Chávez E. Marcadores moleculares y Quimiotaxonomía en la Tribu *Heliantheae* de la familia *Asteraceae*. **Revista Cubana de Química**, **XIII**, 381, 2001.
114. WHO. WHO Monographs on selected medicinal plants. World Health Organization, Geneva, 1999-2002.
115. ESCOP. ESCOP Monographs on the medical uses of plant drugs. Exeter, European Scientific Cooperative for **Phytotherapy**, 1996-2002.
116. Habs M. Herbal Products: Advances in Preclinical and Clinical Development. **Drug Information Journal**, **33**, 993-1001, 1999.
117. EMEA. Note for guidance on quality of herbal medicinal products. Document CPMP/QWP/2819/00. EMEA, Londres, 2001.
118. EMEA. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products. Document CPMP/QWP/2820/00. EMEA, London, 2001.
119. Bauer R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: can acceptable drug standards be achieved? **Drug Information Journal**, **32**, 101-110, 1998.
120. Schulz V. The psychodynamic and pharmacodynamic effects of drugs: A differentiated evaluation of the efficacy of phytotherapy. **Phyto-medicine**, **7**, 73-81, 2000.
121. HMPWG. Points to consider on good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin. Document EMEA/HMPWG/31/99 Rev. 1. 07.2001.
122. Cañigueral S., Vila R. Principios de la Fitoterapia. En: Plantas Medicinales y Fitoterapia. [Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos], Madrid, 1, 173-193, 2001.
123. Currant C.F. A progress report: drug information from 1970 to 2000. **Drug Information Journal**, **34**, 1355-1363, 2000.
124. Ang-Lee M.K., Moss J., Yuan C.S. Herbal medicines and perioperative care. **JAMA**, **286**, 208-216, 2001.
125. Cheng T.O. Herbal interactions with cardiac drugs. **Archives of Internal Medicine**, **160**, 870-871, 2000.
126. Cirigliano M., Sun A. Advising patients about herbal therapies. **JAMA**, **280**, 1565-1566, 1998.
127. Winslow L.C., Kroll D.J. Herbal as medicines. **Archives of Internal Medicine**, **158**, 2192-2199, 1998.
128. Gilbert B., Ferreira J.L.P., Almeida M.B.S., Carvalho E.S., Cascon V., Rocha L.M. The official use of medicinal plants in public health. Natural Products Research in Brazil. **Ciencia e Cultura Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**, **49**, 339-344, 1997.



RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS  
MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

## SENSORES PARA EL CONTROL DE LA CONTAMINACION POR METALES PESADOS DEL MEDIO AMBIENTE

Instituto de Materiales y Reactivos, Universidad de la Habana.

*La detección de pequeñas concentraciones de cationes de metales pesados en las aguas residuales industriales, ríos y reservorios acuosos en general, es un problema de gran importancia y actualidad. La complejidad radica no solo en reconocer y cuantificar la presencia de determinado catión, sino de hacerlo selectivamente sin que otros puedan interferir en la determinación.*

*Se dispone de cinco nuevos sensores potenciométricos: dos de Pb(II), uno de Cd(II) y dos de Hg(II) y para determinar aniones de importancia ambiental como el nitrato. En las determinaciones se emplean sales cuaternarias de amonio.*

*El resultado recibió premio nacional de la Academia de Ciencias de Cuba.*