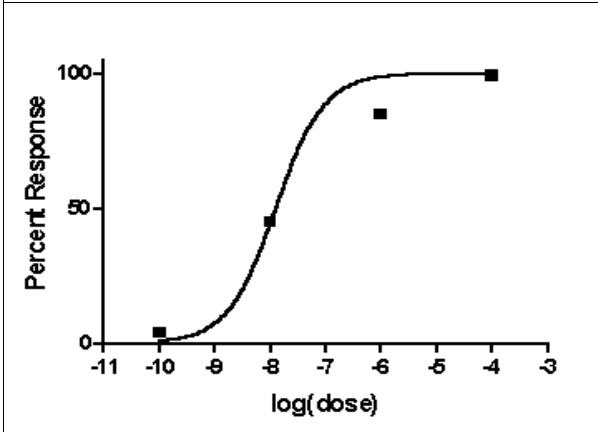


# ETNOBOTÁNICA

## Capítulo 9

MANUAL DE TEORIA Y PRÁCTICAS, Mayo 2007



*Diego Rivera Núñez<sup>1</sup> y Concepción Obón de Castro<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Departamento de Biología Vegetal, Universidad de Murcia, E-30100 Espinardo, Murcia, España. [drivera@um.es](mailto:drivera@um.es)

<sup>2</sup> Departamento de Biología Aplicada, Universidad Miguel Hernandez, E-03312 Orihuela, Alicante, España. [cobon@umh.es](mailto:cobon@umh.es)

## **CAPÍTULO 9. EL ESTUDIO FARMACOLÓGICO Y CLÍNICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES.**

### **INTERROGANTES CENTRALES DEL TEMA**

- Farmacología.
- La investigación y el descubrimiento de nuevas propiedades medicinales
- Los métodos básicos en farmacología
- La curva dosis-respuesta.
- El índice terapéutico.
- Los ensayos clínicos.
- Los placebos, el efecto placebo y el ensayo doble ciego.

### **DESARROLLO DE CONTENIDOS FUNDAMENTALES**

#### **Farmacología.**

La farmacología es la ciencia que busca identificar las interacciones de los medicamentos con los diversos tipos de células y entender los cambios que suceden como resultado de ello, tanto de tipo bioquímico como fisiológico. En un sentido genérico resulta más apropiado el considerar los cambios producidos por interacciones de las células con cualquier sustancia extraña, las denominadas xenobióticas (contaminantes del aire y el agua, aditivos, y también los medicamentos). Durante el proceso de absorción, transformación metabólica y excreción de estas sustancias, se producen cambios bioquímicos y fisiológicos. Casi todos los xenobióticos ejercen sus efectos modificando un receptor celular con los consiguientes cambios en la bioquímica de la célula.

#### **La investigación y el descubrimiento de nuevas propiedades medicinales**

Existen numerosos enfoques posibles para la investigación de nuevos principios biológicamente activos en las plantas superiores. Se puede simplemente buscar nuevos compuestos químicos y esperar que aparezca un biólogo dispuesto a ensayar cada sustancia con todos y cada uno de los tests farmacológicos disponibles. No parece que sea un enfoque muy adecuado.

Otra posibilidad es recoger todas las plantas disponibles, preparar los extractos, y ensayar cada uno de los extractos con referencia a uno o varios tipos de actividad farmacológica. Este método, la recogida aleatoria, lo que se conoce como un barrido amplio (broad screening), puede ser un enfoque razonable que ocasionalmente daría lugar al descubrimiento de medicamentos útiles, pero se encuentra condicionado a la disponibilidad de fondos suficientes y de sistemas predecibles de bioensayo adecuados.

Si hacemos una revisión de las opciones posibles, cuando se plantea la investigación sobre plantas medicinales para obtener nuevos medicamentos se pueden adoptar diversos criterios, además de los anteriormente mencionados:

1. Selección basada en los usos tradicionales. Generalmente los usos bien establecidos en la medicina popular suelen estar relacionados con la presencia de sustancias químicas dotadas de actividad biológica.
2. Plantas venenosas. En condiciones normales no se suelen utilizar en medicina popular, pero los venenos procedentes de plantas han demostrado una gran eficacia, utilizados en las dosis adecuadas, en el tratamiento de algunos tipos de enfermedades.
3. Selección basada en la composición química. Se trata de trabajos orientados por la existencia de estudios previos sobre la composición química de un buen número de plantas. Por ejemplo búsqueda de ciertas actividades interesantes entre plantas provistas de alcaloides.
4. Revisión exhaustiva de un número elevado de especies para verificar su actividad biológica. Conocidos con el nombre inglés de "screening" estos trabajos constituyen una exploración preliminar para estudios más profundos.
5. Combinación de varios criterios. Se puede seleccionar el material combinando algunos de los anteriores criterios.

Los últimos medicamentos a partir de plantas que alcanzaron el mercado como consecuencia de este tipo de investigación son los alcaloides de la vinca (sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina). El primero de éstos se utiliza como medicamento básico en el tratamiento de la leucemia infantil y el segundo se utiliza como medicamento secundario en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin's y otros neoplasmas. La vincristina procede de un programa de "screening" promovido por la multinacional farmacéutica Lilly. Su venta como producto comercial, junto a la vinblastina, proporcionaba en 1985 a esta empresa unos ingresos de 10000 millones de pesetas, de los que un 88 % eran beneficios para la compañía.



Farnsworth (1988) demostró sobre la base de un centenar de compuestos químicos de utilidad medicinal y de origen vegetal utilizados en ese momento que un 74 % de las indicaciones terapéuticas coincidían con las propias de la planta de procedencia. Esto no quiere decir que un 74 % de los usos medicinales tradicionales de las plantas sea correcto pero indica la existencia de una comprobación farmacológica de la medicina popular. En este sentido en la obtención de nuevos medicamentos a partir de plantas superiores, parece ser interesante explorar los usos pasados de esas plantas y los que se hacen en otras culturas.

### Los métodos básicos en farmacología

Existen modelos animales para el estudio de la actividad frente a la dispepsia y cólicos, como carminativos, y antiespasmódicos, como protectores frente a las úlceras.

En la siguiente tabla se presentan resultados obtenidos por A. Zarzuelo de la actividad espasmolítica del aceite esencial de *Thymus longiflorus* (aceite esencial en su conjunto, fracción terpénica y alguno de sus diferentes componentes aislados)

Sustancias	IC50 (µg/ml) ± SEM	E <sub>max</sub> ± SEM
Aceite esencial	94,14 ± 4,69	100
Camfeno	5,08 ± 1,29	91,47 ± 1,88
Fracción terpénica	5,05 ± 0,48	100
Cineol	34,79 ± 2,95	100

La actividad hepatoprotectora de los extractos vegetales se puede medir utilizando modelos animales en los que se provoca un daño mediante sustancias hepatotóxicas y se cuantifica la función hepática (por ejemplo estudiando los niveles de encimas o los parámetros afectados por éstos). También se utilizan ensayos "in vitro" en cultivos de hepatocitos.

La actividad relacionada con el sistema cardiovascular cubre aspectos tan diversos como los antihipertensivos, los cardiotónicos, los antiateroscleróticos, o los anticoagulantes. También los diuréticos resultan muy importantes en el tratamiento de la hipertensión. En general los modos de acción de los diferentes agentes pueden resultar muy complejos.

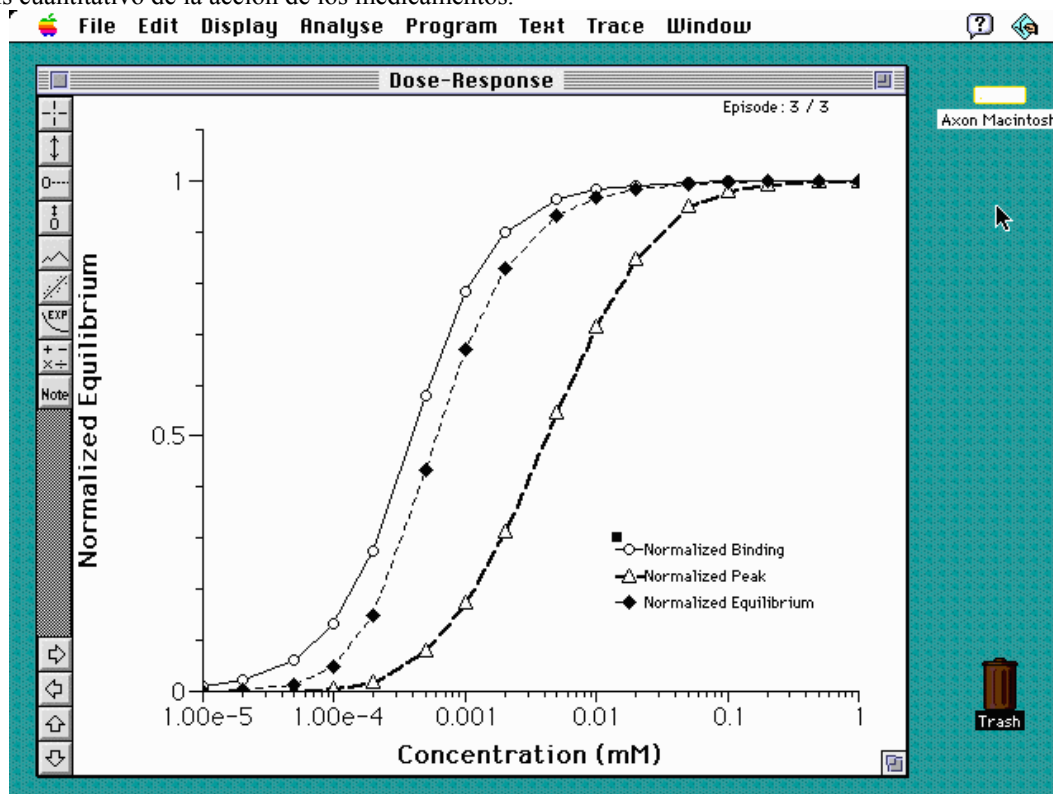
### La curva dosis-respuesta

En el estudio de la actividad de una determinada sustancia de parte de la hipótesis de que la respuesta de una célula, órgano o del organismo en su conjunto es proporcional a la dosis de la sustancia que se le suministra. Se supone que la molécula medicinal se une a un receptor específico en la célula y que la respuesta detectada ante el suministro del medicamento está relacionada a la proporción de receptores específicos ocupados por las moléculas del medicamento.

Generalmente las relaciones entre las dosis y las respuestas se expresan gráficamente mediante una curva sigmoidal, teniendo la representación de las dosis una escala logarítmica.

La respuesta se incrementa lentamente tras el umbral hasta que alcanza el 20 % de la respuesta máxima, a partir de esa zona un pequeño incremento de las dosis supone un incremento considerable de la respuesta. Más allá del 80 % nuevamente los incrementos de la dosis producen pequeños cambios en la respuesta, hasta alcanzar el máximo a partir del cual la respuesta no se incrementa pese al aumento de la dosis.

La porción de la curva situada entre el 20 y el 80 % del máximo se aproxima a una recta y resulta útil para el análisis cuantitativo de la acción de los medicamentos.



### El índice terapéutico y rango terapéutico

La dosis de un medicamento debe ser lo suficiente como para producir una respuesta beneficiosa y no tan grande como para que ocasione efectos adversos en exceso.

El rango terapéutico para un medicamento incluye las dosis comprendidas entre el nivel mínimo eficaz y el nivel máximo admisible. En la tabla siguiente se comparan dos medicamentos de comportamiento diferente frente al incremento de la dosis

(1) Rango terapéutico amplio	Dosis	(2) Rango terapéutico reducido
<b>Efectos nocivos</b>	+++++	<b>Efectos nocivos</b>
<b>Rango terapéutico</b>	++++	
	+++	
	++	
	+	
<b>Sin efecto</b>		<b>Rango terapéutico</b>
		<b>Sin efecto</b>

El índice terapéutico constituye una medida del margen de seguridad de un medicamento. Se expresa numéricamente como una relación entre la dosis del medicamento que causa la muerte (Dosis Letal) o un efecto nocivo en una proporción x de la muestra y la dosis que causa el efecto terapéutico deseado (Dosis Efectiva) en la misma o mayor proporción y de la muestra. Por ejemplo en la siguiente fórmula:

$IT = DL50 / DE 50$ , el número 50 significa el 50 % de la población. El margen de seguridad es tanto mayor cuanto mayor es el valor del índice siendo extremadamente reducido y por tanto muy peligroso el consumo del medicamento cuando el valor se aproxima a 1.

### Los ensayos clínicos.

En la ley española del medicamento se define como ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos orientada a:

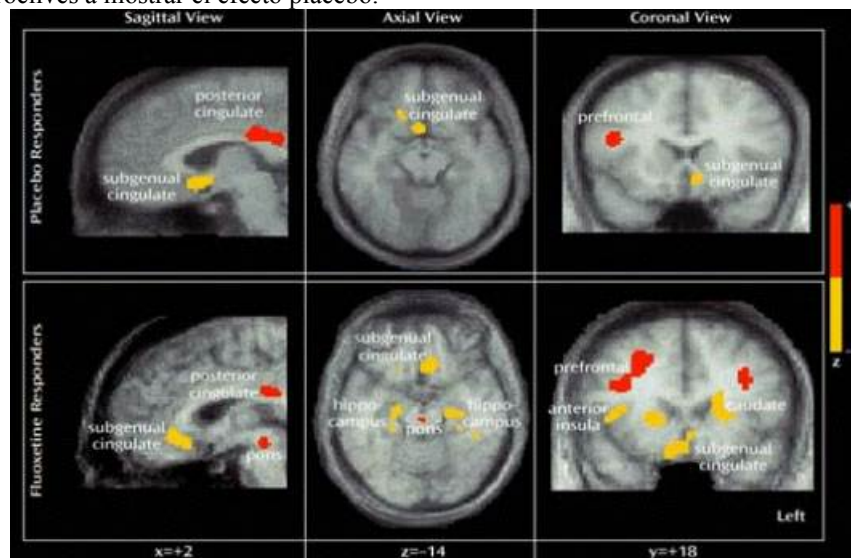
- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

No podrá iniciarse ningún ensayo clínico mientras no se disponga de suficientes datos científicos, especialmente ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona que se realiza son admisibles. Se requiere del consentimiento de las personas que participen en el experimento, tras haber sido informadas previamente de las características del mismo.

### Los placebos, el efecto placebo y el ensayo doble ciego.

La palabra placebo, que significa en latín “le gustaré”, se utiliza para describir cualquier sustancia inerte que se da como un sustituto de un medicamento.

El efecto placebo se obtiene cuando se consigue un beneficio, curación, mediante la administración de un placebo a un paciente al que se le convence de que se trata de un medicamento. Parece que en la mejora interviene la voluntad curativa del propio enfermo. Un buen porcentaje de las curaciones registradas en todos los tratamientos (se estima que entre un 20 y un 30 %) parecen ser debidas al efecto placebo. Existen varios tipos de personas más proclives a mostrar el efecto placebo.



Los medicamentos nuevos se ensayan siempre frente a preparados placebo y otros medicamentos de referencia como una forma de asegurar su eficacia antes de comercializarlos. El placebo se presenta de forma similar a la preparación activa y no se indica a los voluntarios, y en muchos casos al doctor, qué preparado contiene el medicamento y cual el placebo. Esta forma de trabajar se conoce como ensayo doble ciego. De este modo se pretende descartar el efecto placebo y determinar de forma más realista la efectividad del medicamento.

### ACTIVIDADES DE APLICACIÓN DE CONOCIMIENTOS

Busque en las revistas y periódicos recientes información sobre la experimentación reciente de los productos farmacéuticos.

### ENLACES DE INTERÉS

<http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacology>

<http://www2.bc.edu/~anderswb/pharmacologyonlineresources.html>

[http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100\\_heal.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100_heal.html)

## BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA PARA EL ALUMNO

### a. Básica

Fleurentin, J. y J.M. Pelt. 1990. Las plantas medicinales. *Mundo Científico*, 105: 927-933.

### b. Complementaria.

Henry, J. 1991. *Guide to Medicines & Drugs*. Covent Graden Books. London. 432 pp.

Williamson, E., D.T. Okpako y F.J. Evans. 1996. *Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material*. John Wiley & Sons. Chichester. 228 pp.

## PREGUNTAS DE EVALUACIÓN DE APRENDIZAJES

### Conceptos básicos

- ¿Qué es un placebo?
- ¿Qué es el efecto placebo?
- ¿Qué es el rango terapéutico?

### Conocimientos complementarios

- ¿Qué requisitos establece la legislación española para el ensayo clínico?

#### 1. Los venenos procedentes de plantas han demostrado:

- a. Una gran eficacia utilizados en dosis elevadas en el tratamiento de algunos tipos de enfermedades
- b. Una gran ineficacia utilizados en las dosis adecuadas en el tratamiento de algunos tipos de enfermedades
- c. Una gran eficacia utilizados en las dosis adecuadas en el tratamiento de algunos tipos de enfermedades
- d. Una gran eficacia utilizados en las dosis inadecuadas en el tratamiento de algunos tipos de enfermedades


#### 2: El efecto placebo consiste en

- a. Eliminar al enfermo mediante la administración de un placebo
- b. Entretener al enfermo mediante la administración de un placebo
- c. Aburrir al enfermo mediante la administración de un placebo
- d. Conseguir la curación del enfermo mediante la administración de un placebo


#### 3. ¿En qué consiste el placebo?.

- a. Es una sustancia inactiva que se administra al paciente con la intención de curarle
- b. Es una sustancia activa que se administra al paciente con la intención de curarle
- c. Es una sustancia inactiva que se administra al paciente haciéndole creer que se trata de un medicamento
- d. Es una sustancia activa que se administra al paciente haciéndole creer que no se trata de un medicamento


#### 4. $IT = DL50 / DE 50 = 1,5$ . ¿El número 50 qué significa? ¿El número 1,5 qué significa?

- a. 50 = 50 individuos estudiados en el ensayo. 1,5 = casi el doble, por lo tanto es muy seguro
- b. 50 = 50 % de los individuos estudiados 1,5 = casi el doble, por lo tanto no es muy peligroso
- c. 50 = 50 % de los individuos estudiados 1,5 = casi iguales, por lo tanto es muy peligroso
- d. 50 = 50 individuos estudiados en el ensayo 1,5 = casi iguales, por lo tanto no es muy seguro


## GLOSARIO DE TÉRMINOS

Farmacología: La ciencia dedicada al estudio de la actividad biológica de los fármacos.

Etnofarmacología: La evaluación científica de los usos medicinales tradicionales.

## LECTURAS ILUSTRATIVAS

### **El interés farmacológico de los productos naturales (por Norman R. Farnsworth, 1988 en E. O. Willson *Biodiversity*).**

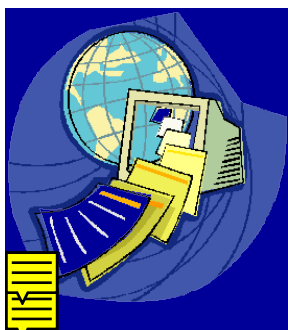
Para dar una idea del interés, o la ausencia del mismo, en el estudio de los efectos farmacológicos de los productos naturales, podemos citar los siguientes datos de NAPRALERT. En 1985 se describieron aproximadamente 3500 estructuras nuevas de fuentes naturales. De entre éstas, 2618 procedían de plantas superiores, 512 de plantas inferiores (líquenes, hongos filamentosos y bacterias) y 372 procedían de otras fuentes (organismos marinos, protozoos, artrópodos y cordados). Un significativo 56.6 % de los compuestos químicos nuevos que procedían de plantas inferiores (principalmente antibióticos producidos en laboratorios industriales) habían sido objeto de ensayos para comprobar su actividad biológica. Cerca de un 23,9 % de los de origen marino (protozoos, artrópodos y cordados) se estudiaron para evaluar sus efectos biológicos, pero solamente un 9,5 % de las nuevas estructuras obtenidas de las plantas superiores se ensayaron para comprobar su actividad biológica. Las razones más verosímiles para el bajo porcentaje, 9,5 %, en lo referente a los compuestos procedentes de plantas superiores, se encuentran en que la mayor parte de esos descubrimientos se produjeron en laboratorios universitarios cuyo interés mayoritario se encuentra en la química, donde además existe menos investigación interdisciplinaria (por ejemplo botánicos, químicos y biólogos trabajando en colaboración), y donde los servicios rutinarios de ensayo de la actividad farmacológica no se encuentran disponibles fácilmente.

¿Por qué existe tan escaso interés y actividad en el desarrollo de medicamentos derivados de las plantas en los Estados Unidos?. Podemos intentar responder a esta pregunta, pero antes merece la pena describir brevemente algunos de los enfoques más fructíferos para el descubrimiento de medicamentos a partir de las plantas superiores...(ver el apartado de La investigación en farmacología, en este mismo tema).

...En mis conversaciones con los directivos de las compañías farmacéuticas de los Estados Unidos las siguientes razones parecen consistentes:

- Para recuperar los costes de desarrollar tales medicamentos, debe asegurarse una sólida protección mediante patente. Generalmente se considera que los productos naturales no se pueden patentar con el mismo grado de seguridad que los compuestos sintéticos. Esto, por supuesto, no es un impedimento válido, puesto que la patente para la vincristina y la vinblastina resultó lo suficiente segura para que Eli Lilly Company tuviera los derechos exclusivos de comercialización de las citadas sustancias hasta el término completo de la protección de la patente.
- Muchas de las plantas más prometedoras parecen ser indígenas de los países en vías de desarrollo, muchos de los cuales carecen de gobiernos estables y por tanto no pueden asegurar el suministro continuo de la materia prima necesaria para la fabricación de los medicamentos. Aunque esto es cierto en parte, resulta raro, como la historia ha demostrado, que una planta útil crezca exclusivamente en un sólo país en vías de desarrollo. Durante el proceso de desarrollo de un programa completo que implique las plantas como materia prima, parece razonable proceder inmediatamente a la búsqueda de fuente de la planta útil de un gran número de áreas geográficas. Se deberían iniciar programas de cultivo. En las primeras fases de desarrollo de la vincristina y vinblastina, la planta, *Cataranthus roseus*, se recolectaba en muchos países del mundo y también se cultivaba en los países de la Europa Oriental y en los Estados Unidos.
- Existe la creencia de que la variación biológica es muy considerable entre diferentes lotes de plantas medicinales, pero no resulta fácil encontrar documentación científica para confirmarlo. Al menos no es el caso respecto a los requerimientos de producción de los 119 medicamentos revisados.

NOTA: NAPRALERT, es el nombre de una base de datos localizada en la universidad de Chicago, y dirigida por Norman Farnsworth, que se especializa en productos naturales de interés farmacológico, alimentario o industrial.



# NAPRALERT

[Home](#)

[Staff](#)

[PCRPS](#)

[Department of  
Medicinal Chemistry  
and Pharmacognosy](#)

NAPRALERT, an acronym for NATural PRoducts ALERT, is the largest relational database of world literature describing the ethnomedical or traditional uses, chemistry, and pharmacology of plant, microbial and animal (primarily marine) extracts. In addition, NAPRALERT contains considerable data on the chemistry and pharmacology (including human studies) of secondary metabolites of known structure, derived from natural sources.



NAPRALERT currently contains the extracted information from over 170,000 scientific research articles dating back from 1650 A.D. to the present. Approximately 80% of the file is a systematic survey of the literature from 1975 to the present. The remaining records are obtained by selective retrospective indexing dating back to 1650. These articles contain information on more than 191,000 pure chemical species, more than 59,000 plant, marine, microbial or animal species and more than 1.5 million records which associate these previous record types with biological activity.

The NAPRALERT database increases at a rate of approximately 600 articles per month covering the natural products literature in over 700 journals. Data retrieval is much more sophisticated than either abstracting services or citation listings. Retrievable data include: standard three part profiles which contain all ethnomedical, pharmacological as well as phytochemical information on the plant, marine, animal or microbe species in question. The database was specifically designed to be of value in the drug discovery and development processes. Data from NAPRALERT searches can enhance research efforts in this area by its ability to rank-order organisms as to their probability of having a specific biological activity.

Searches generated by the NAPRALERT database are useful to:

1. Scientists in both academia and industry, with regard to:

Reduction of time and costs of literature research.  
Facilitation of natural products drug discovery and development.  
Establishment of research priorities based on already published scientific literature.  
Analytical methodologies for natural products research: what works, what doesn't.  
Analysis of quality, safety and efficacy of herbal products.  
Agricultural chemistry and biology.

2. Drug Regulatory Authorities, with regard to:

Assessment of quality, safety and efficacy of botanical products.  
Food safety and toxicology concerns.

3. Health-Care Professionals, with regard to:

Specific information on the use of herbal medicines and dosages.  
Drug interactions and contraindications of botanical with prescription drugs or food.  
Information concerning the pharmacokinetics and toxicity of botanical products.

4. Health Food Industry, with regard to:

Standardisation of botanical products, based on the active constituents of the herb in question.  
What type of analytical methodologies are best suited for standardization.  
Current status of the scientific literature to support structure-function claims.





Establishment of new product lines.

Data retrieval from NAPRALERT is easy, and a wide range of information can be retrieved. The most common queries are three part profiles of a given organism, which contains all ethnomedical, pharmacological and phytochemical information in the database on that organism, along with full literature citations. Or your data retrieval may focus on specifics, such as chemical constituents, geographic locations or biological activity of any given family, genus or species of organism. Data on marine organisms can be selectively retrieved.

The NAPRALERT database is fully accessible, for a reasonable fee, from your office or home via INTERNET. For those who do not have access to the network, NAPRALERT can provide off-line searches at competitive rates.

The NAPRALERT database is also available through the Scientific and Technical Information Network (STN), and data retrieval is now even easier by using standard STN phrases. For further information please contact:

STN International  
c/o Chemical Abstracts Service  
P.O. Box 3012  
Columbus, Ohio 43210, USA  
Phone (614)-447-3600

In Europe contact:  
STN International  
c/o FIZ Karlsruhe  
Postfach 2465 W-7500 Karlsruhe 1, Germany

In Japan contact:  
STN International  
c/o The Japan Information Center of Science  
and Technology (JICST)  
5-2, Nagatacho 2-chrome  
Chiyoda-ku, Tokyo 100 Japan  
Phone (+81) 3-3581-6448

The NAPRALERT database is maintained by the Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences (PCRPS), College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, 833 South Wood Street (M/C 877), Chicago, IL 60612, U.S.A. A World Health Organization Collaborating Centre for Traditional Medicines.

For information contact:  
Mary Lou Quinn,  
Managing Director of NAPRALERT  
Phone (312)-996-2246  
Fax (312)-413-5894  
Email [QUINNML@UIC.EDU](mailto:QUINNML@UIC.EDU)

