

# **EL FARMACÉUTICO Y LA OBTENCIÓN DEL MEDICAMENTO**

Discurso leído en el acto de recepción del  
Académico correspondiente  
**Dr. Francisco Zaragoza García**  
celebrado el día 26 de febrero de 2001

Barcelona  
2001

*La Acadèmia no se solidariza con las opiniones que se exponen en las publicaciones de las que es responsable el autor.*

## **EL FARMACÉUTICO Y LA OBTENCIÓN DEL MEDICAMENTO**

Excelentísimo Sr. Presidente  
Excelentísimos Señores Académicos  
Excmos. e Ilmos. Señores, señoras y señores:

Como es natural, las primeras palabras que les transmito, son de lógico agradecimiento a los señores Académicos por el alto honor con que me han distinguido al proponerme para formar parte de esta docta Corporación como académico correspondiente.

En especial a los profesores Adzet, Masó e Iglesias que tuvieron la gentileza de firmar mi propuesta. Tal vez lo han hecho guiados más que por los posibles méritos que pueda reunir, por mi ya larga trayectoria universitaria, pues no en balde se han cumplido 31 años desde mi primer nombramiento en la Universidad.

Recuerdo claramente cuando el Prof. Gómez-Serranillos, mi director de Tesis doctoral, me indicó que preparase mi curriculum para optar a un puesto de Profesor Ayudante de Clases Prácticas, como se denominaba entonces.

Fue en el laboratorio de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid donde me formé y, si bien mis primeros pasos universitarios los di de la mano del Prof. D. César González Gómez, los auténticos comienzos los anduve con su sucesor en la cátedra, D. Manuel Gómez-Serranillos, a cuyo lado tuve la oportunidad de vivir los acontecimientos evolutivos de una de las materias más emblemáticas de nuestra licenciatura: la Farmacología.

A los estudiantes de la década de los sesenta no se nos daban muchas oportunidades para opinar sobre las materias que componían nuestra formación curricular. Sin embargo, llamaba la atención que en una carrera dedicada básicamente al estudio del medicamento, no se contemplara el mismo en su auténtica dimensión.

Particularmente este hecho llamaba fuertemente mi atención, pues desde bien joven sentí una temprana inclinación hacia el medicamento, tal vez por condicionantes familiares.

En aquellos años, el producto de síntesis estaba desembarcando con fuerza en las oficinas de farmacia, pero yo no veía correlación entre el contenido de

las lecciones y la realidad cotidiana que vivía. A mayor abundamiento, observaba que en las Facultades de Medicina se estudiaba una asignatura llamada Farmacología y Terapéutica. ¡Qué denominación tan precisa! Bien es verdad que debían cursarla de una forma un tanto apresurada y careciendo de base para una adecuada asimilación de su contenido, pero aquéllo sí formaba un cuerpo de doctrina en cuyas primeras lecciones se delimitaban las competencias del médico y se perfilaba, incluso, su modo de actuación en el ejercicio profesional.

Sinceramente, echaba todo ésto de menos en nuestra licenciatura, que aparecía algo difuminada, con una orientación más dirigida hacia la investigación o hacia las cuestiones analíticas, pasando “de puntillas”, sin detenerse en definir cuáles eran los auténticos cometidos y los límites de la única salida específica del farmacéutico de entonces: la oficina de farmacia. Es más, si algún profesor realizaba un comentario sobre dicha salida, éste no estaba exento de crítica hacia la forma de ejercerla, e incluso añadía al menos un tinte de menosprecio.

Los años han pasado y todos los presentes hemos sido testigos de los acontecimientos farmacéuticos. Por ello, permítanme que efectúe un repaso de lo que ya va siendo historia, con la clara conciencia de que mis opiniones, al menos las que componen esta parte primera de mi discurso, se pueden prestar a la controversia.

El farmacéutico según la OMS, es “el experto en el medicamento y en su entorno sanitario y asistencial”. Por este motivo, su formación curricular debe incluir las materias relacionadas con él, desde su origen hasta su aplicación última, pasando por la síntesis, el análisis y demás disciplinas de su entorno.

Pues bien, podemos comprobar que hasta el plan de 1945 se incluían materias básicas formativas y otras, como Materia Farmacéutica Vegetal que suponía, con la Farmacia Galénica, la mayor vinculación con el medicamento. En aquel año, se puso en marcha un nuevo plan en el que la Materia Farmacéutica Vegetal dejó paso a la Farmacognosia, pero sin incorporar ninguna disciplina donde se estudiase el fármaco de síntesis.

Tras una modificación acaecida en 1953, llegamos al año 1965. Este momento fue crucial, pues no solamente hubo que disminuir en un año todo el ciclo formativo, sino que brindaba la oportunidad para que se hubiera incluido la disciplina “Farmacología” con esta denominación. Desconozco si fue por presiones médicas, por debilidades o por falta de previsión; lo cierto es que dicha inclusión no se llevó a cabo.

Es verdad que la Farmacognosia, cuya duración se redujo de dos a un curso, se vio enriquecida con la tímida adición de la Farmacodinamia. Dicho de otra manera, la asignatura pasó a denominarse Farmacognosia y Farmacodinamia, sin que ello supusiera la habilitación de profesorado formado específicamente en ese área nueva. Tal vez imperasen por entonces medidas de ahorro similares a las actuales.

En 1973 vuelve a cambiar el plan. Viene entonces la ocasión de oro para incluir la Farmacología. Yo mismo viví directamente desde la propia comisión de plan de estudios (entonces todas las cosas se gestaban en Madrid) los acontecimientos. No cabe decir que existieran presiones externas, aunque sí temores de que se dieran. Inexplicablemente el profesorado numerario, sobre el que radicaba la responsabilidad de decidir si se proponía al Ministerio de Educación la inclusión de la Farmacología en el plan de estudios, manifestaba serias dudas al respecto motivadas por un pequeño conjunto de problemas donde confluían inercias del profesorado más veterano, sospechas de una posible invasión médica en la docencia, pretensiones para conservar parcelas de poder docente o simplemente, una marcada miopía para enfocar la realidad del ejercicio farmacéutico.

Así fue como se consumó la elaboración del plan 1973, que incluyó materias innovadoras como, por ejemplo, la Química Farmacéutica, pero siguió manteniendo importantes lagunas, como la ausencia de Farmacología (con esta denominación), de Fisiología humana, de Anatomía, etc.

En relación con la Farmacología, no cabe invocar las razones que muchas veces hemos tenido que esgrimir para justificar situaciones injustificables. Me explicaré más claramente. Como todos sabemos, el primero de enero de 1986 España ingresó en la entonces denominada CEE, debiendo asumir las directivas comunitarias sobre los estudios y el ejercicio farmacéutico que con anterioridad a esta fecha (15-9-85) habían suscrito los países que entonces configuraban la Comunidad.

En dichas directivas (85/432, 85/433) se establecía, entre otras cosas, que el contenido curricular debía comprender al menos 14 materias que constituirían el denominador común para todos los planes de estudios de farmacia, con el compromiso de llevarlo a efecto antes de 1-10-87. Una de esas 14 materias se denominaba “Farmacología y Farmacoterapia”.

España tuvo que acometer la tarea de modificar los planes de estudios de Farmacia, adaptándolos a los requerimientos comunitarios. Hasta aquí, los hechos son bien conocidos, pero no lo fue tanto una circunstancia singular que viví muy de cerca.

El 8 de marzo de 1989 se constituyó el Comité Consultivo para la formación del farmacéutico por Decisión del Consejo 85/434. El mismo estaba formado por tres representantes de cada uno de los doce países que por aquel entonces formaban la unión, nombrados respectivamente por las autoridades competentes del Estado miembro, por las instituciones encargadas de la enseñanza y por el cuerpo farmacéutico en ejercicio.

El primer objetivo de este comité fue evaluar los planes de estudios de farmacia hasta entonces vigentes en los diferentes países con el fin de comprobar si se podían ajustar en cuanto a contenidos, a los 14 mínimos. Hubo países que, siendo evidentes sus carencias curriculares, reaccionaron rápidamente y modificaron con agilidad sus planes. Algunos de ellos, incluso tuvieron que realizar

cambios profundos como prolongar la carrera de 3 a 5 años. España fue más lenta, tal vez siendo concededora de las posibilidades que le otorgaba el plan 1973. No obstante, dicho plan presentaba un escollo: la ausencia de Farmacología. A este respecto, he de manifestar que fue una tarea ardua lograr que las autoridades comunitarias aceptasen que dicha materia se estudiaba en España desglosada en las distintas partes que la componen. Insisto en que lo aceptaron pero sin llegar al convencimiento de que el estudio de Farmacognosia, Farmacodinamia, Farmacocinética, Química Farmacéutica, etc., cubriese los objetivos de una auténtica Farmacología y Farmacoterapia, porque, al cursarlas separadamente, cabía la duda de que formasen un auténtico cuerpo de doctrina.

Los planes de estudios fueron desarrollados siguiendo las pautas marcadas por la Ley de Reforma Universitaria (artículos 28 y 29). Para su aplicación hubo bastantes problemas debido a la carencia de definiciones iniciales por parte del Ministerio de Educación, tal vez porque era la primera vez que se elaboraban los planes con esos criterios. De este modo, las directrices de las diferentes licenciaturas (les recuerdo: los mínimos) permitían distintos grados de libertad a las Universidades. Así, por ejemplo, unas cubrían de entrada el 75 % de la carga docente total, y otras no llegaban al 40 %.

Permítanme recordarles que, en Farmacia, después de una serie de desafortunadas actuaciones que vale más no recordar, se publicó en el B.O.E. de 20 de noviembre de 1990, el R.D. 1464/1990, de 26 de octubre, por el que se estableció el título universitario oficial de Licenciado en Farmacia y las directrices propias de los planes de estudios, dando un plazo máximo de tres años para que las Universidades remitieran al Consejo de Universidades los nuevos planes completos para su homologación.

Es preciso reconocer que, como toda obra humana, las directrices presentaban virtudes y defectos. Así, por ejemplo, si bien la parte correspondiente a la relación de conocimientos que se deben proporcionar a los futuros farmacéuticos era inicialmente una mera copia de la directiva comunitaria 85/432, se consiguió incluir un interesante apartado que reconocía justamente una actividad ejercida por el farmacéutico y que literalmente dice: “se proporcionarán los conocimientos necesarios de salud pública, educación sanitaria y de los análisis relacionados con la salud, necesarios en materia de ejercicio de las actividades farmacéuticas”.

Más desafortunada fue la inclusión de algunas materias como Farmacognosia en el primer ciclo, lo que motivó que la casi totalidad de las Universidades tuviera que incluir en segundo ciclo otra Farmacognosia como obligatoria de Universidad.

En cuanto a Farmacología y Farmacoterapia conviene recordar que figura con esa denominación entre los 14 mínimos tan citados, si bien en las directrices, la Farmacoterapia se incluyó como contenido de la materia Farmacia Clínica. Algunas universidades como Alcalá—en mi opinión con bastante acierto—, mantuvieron el criterio de la Unión Europea, dejando como asignatura

troncal “Farmacología y Farmacoterapia”, e incorporando una Farmacología General como obligatoria de Universidad, amén de otras ofertas optativas dentro de este área.

Consecuentemente, en la actualidad, la formación que recibe el farmacéutico en relación con el medicamento es de primerísima magnitud, sobre todo si la comparamos con la de otros profesionales que compiten en el área de Farmacología.

Sin embargo, conviene no olvidar que llevamos unos años de retraso que debemos asumir. Será necesario que pase algún tiempo para que los conocimientos y el buen hacer pongan a cada uno en su sitio.

Aprovechando el discurso, deseo hacer dos consideraciones; una, breve, en torno a la Farmacognosia, haciendo una llamada de atención a los docentes de esta disciplina para que consideren la posibilidad de introducir una asignatura única, anual, denominada Farmacognosia y Fitoterapia, por las razones antes apuntadas en cuanto a Farmacología y Farmacoterapia. El alumno estudiaría los fármacos y sus aplicaciones de modo simultáneo, obteniendo un aprendizaje más eficaz.

La segunda consideración se refiere a un comentario sobre los planes de estudios elaborados a principios de los noventa. De todos es sabido que se está realizando en estos momentos la contra-reforma, si bien los intentos de los actuales legisladores para llevarla a cabo han resultado ser un tanto moderados. ¿Es que acaso no estaba clara la torpeza con que se estaba actuando? La mayoría de los presentes podemos recordar que, tras la elaboración de las directrices de los planes de estudios, cada Universidad, en cumplimiento del artículo 29 de la L.R.U., emprendió la tarea de configurar su Plan de Estudios. Barcelona fue la pionera, disponiendo de más grados de libertad que el resto a quien se le marcó con posterioridad un cauce más estrecho en cuanto a carga lectiva, posible incremento de créditos a las materias troncales de las directrices, etc.

En definitiva, todo ello vino a suponer la aplicación de distintas varas de medir entre unas Universidades y otras y, lo que es peor, una acusada atomización de las materias a la hora de dividir las asignaturas, quizás en consonancia con la vertebración de los planes en cuatrimestres.

Dicho de otra forma, la mecánica de trabajo impuesta junto con las limitaciones numéricas marcadas para los créditos, propició una excesiva fragmentación de las materias que en la realidad se traduce en una difuminación del cuerpo doctrinal que deben constituir.

Sin duda, las comisiones creadas en las facultades para elaborar las propuestas de planes de estudios, tuvieron que realizar grandes esfuerzos para evitar la “lucha por el crédito” y la falta de generosidad. Desde luego, es loable la obra que realizaron, si consideramos la materia prima y el estrecho cauce de que, paradójicamente se dispuso.

En efecto, los planes en conjunto, fueron buenos desde el punto de vista de la formación y la competitividad que les han conferido a los farmacéuticos

españoles en el seno de la Unión Europea. Pero no es menos cierto, y las últimas decisiones ministeriales así lo han demostrado, que algunas asignaturas debían refundirse, evitando que, con cierto sarcasmo, se les haya denominado “rudimentos de ...”, o lo que es peor, que el alumno esté sometido a cambios continuos en su ordenación académica, motivados por el exagerado número de asignaturas que componen cada curso y a un auténtico bombardeo de exámenes que distorsionan la marcha normal del mismo, amén de una excesiva separación entre las convocatorias de febrero y septiembre.

Estos problemas, que mayoritariamente son de orden académico, se están intentando solucionar con la introducción de otros nuevos planes, si bien de un modo tímido, como hemos dicho antes.

Sea como fuere creo que en lo referente a contenidos, podemos presumir en España de tener planes de estudios de farmacia de los más avanzados del mundo. Sin embargo, no quiero dejar pasar este momento para manifestar que siguen sin ser aprovechadas todas las oportunidades que se nos brindan para cubrir los objetivos de formación. Me refiero básicamente a dos cuestiones, aunque tal vez sea ya demasiado tarde. La primera se refiere a las prácticas tuteladas. Como antes he comentado, siendo la materia que más créditos tiene asignados (no digamos horas), debía constituir la base de una compenetración de conocimientos entre el profesorado universitario y los profesionales. Ambos saldrían beneficiados en ese intercambio de conocimientos teóricos y prácticos, de donde saldría la luz para el alumno y, sobre todo, para la farmacia con mayúsculas.

El profesor universitario domina la base de los conocimientos y sabe cómo transmitirlos, pero hasta ahora no toma contacto, en términos generales, con el auténtico ejercicio, es decir, con la realidad de la profesión y con las demandas sociales.

Por otro lado, el farmacéutico en ejercicio, con el paso del tiempo, puede sufrir un retraso en la actualización de los conocimientos, pero adquiere una gran sagacidad en cuanto a actitudes, labor asistencial y tareas informativas prácticas sobre el medicamento.

Unos y otros deben estar compenetrados, para lo cual, la administración debe habilitar la dotación y los medios necesarios para que esta parcela docente sea cubierta de una forma eficaz para el alumno.

De este modo nos aproximaremos a la segunda cuestión de las dos a las que antes me refería: el cariño a la profesión.

La cuestión es bien clara. Si desde la universidad no estimulamos a los estudiantes para que amen a su profesión, difícilmente podrá salir ésta adelante de un modo digno.

He comentado anteriormente que las únicas salidas específicas para el farmacéutico son la oficina de farmacia (comunitaria o de hospital) y la distribución farmacéutica (ésta, de modo minoritario). Si pensamos que no se ejerce o no se ha ejercido adecuadamente en estos campos, estimo que la Universidad no puede mirar para otro lado, y abstraerse de esta realidad, porque una gran

parte de la responsabilidad de ese posible mal ejercicio, recae sobre los profesores que no hemos sabido transmitir adecuadamente la forma de hacerlo.

En otras palabras, estas salidas específicas las debemos saber cultivar, dignificar y enaltecer con los medios adecuados.

He acompañado en más de una ocasión a un decano de Medicina el primer día en el que se recibe a los que acaban de ingresar en su Facultad. Desde ese momento comienza a explicarles, no la lección primera como hacemos nosotros, sino las excelencias de su profesión exhortándoles a quererla y dignificarla. Tomemos ejemplo.

Es cierto, sin embargo, que estos profesionales han sabido adecuar el número de estudiantes a las necesidades sociales. Tomemos ejemplo también.

### **Algunas consideraciones en torno a la Farmacología**

Por las razones antes apuntadas, han sido escasos los tratados de Farmacología escritos por farmacéuticos. La mayor parte de la oferta bibliográfica existente hasta hace pocos años se debe a los médicos, lo que supone un hecho encomiable para dichos profesionales.

De la misma forma, las obras de Farmacognosia, Farmacocinética o de Química Farmacéutica, se deben a farmacéuticos.

Esta situación, con ciertos tintes maniqueístas, ha conducido a que en los libros de Farmacología predomine un criterio claramente encauzado hacia la clínica, lo cual sería totalmente lógico si no se descuidasen otros aspectos que considero básicos para el farmacéutico. Así, cuando se describe un fármaco no es habitual que se detalle su origen y menos aún que se relacione estructuralmente con otros que tal vez manifiesten distinto comportamiento clínico.

Considero muy interesante para el farmacéutico el conocimiento de los criterios que tuvo el investigador para introducirlo en terapéutica. Un medicamento no se inventa de la noche a la mañana o surge en el arsenal terapéutico como por encanto.

El estudio de su estructura, los razonamientos para su obtención, los aciertos, los errores, y demás circunstancias que lo rodearon, son claves para poseer un criterio claro sobre el medicamento, y poder enjuiciarlo adecuadamente.

En este punto es donde deseo detenerme para transmitirles algunos hechos que han rodeado el origen de medicamentos conocidos cuya descripción, a buen seguro, aliviará en cierta medida el tedio al que les estoy sometiendo con mis palabras.

### **Origen del medicamento.**

Sinceramente, me agradecería muchísimo poder decir que son los investigadores de los departamentos universitarios quienes mayoritariamente introducen los fármacos en la terapéutica. Lamentablemente no es así porque el mundo

está construido de una forma que a veces se aparta de lo que sería ideal; de este modo, sabemos que la industria farmacéutica es quien, en una mayor medida, realiza las investigaciones conducentes a la puesta a punto de los fármacos para que puedan ser utilizados en beneficio de la humanidad.

Lógicamente, la industria vive gracias a sus ventas, sin las cuales no podría realizar su I+D+I, por lo que en la investigación de fármacos confluyen fuertes intereses económicos. Este hecho origina, a su vez, que el proceso vaya acompañado de discreción, al menos hasta que se genera la correspondiente patente. Y hasta aquí lo que forma parte de la normalidad.

No obstante, siendo realistas hemos de aceptar que existen otros condicionantes de naturaleza más “pedestre” en dicha obtención. Veamos. Cualquiera industria que se precie querría lograr la obtención de un medicamento emblemático que fuera de auténtico impacto. Por ejemplo, un fármaco con el que se lograra la curación de una enfermedad para la que no existen más que tratamientos paliativos, como el SIDA, la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas.

Evidentemente, como este tipo de descubrimientos escasea, se intenta mejorar la oferta existente para una determinada indicación terapéutica y, si es posible, que incida en un campo de patologías frecuentes que, además garantice la continuidad de empleo. Por ejemplo un AINE, un nuevo antiépiléptico, etc.

Si no se ha tenido la fortuna de obtener algún producto de los anteriores, se tratará de conseguir un fármaco que ofrezca algún valor añadido sobre lo existente. Es decir, que posea mayor eficacia, que tenga una cinética más favorable, que permita un mayor confort terapéutico, que su modo de administración garantice su correcta posología, que presente menos efectos adversos, etc.

Todo ésto, en principio, persigue el bien para la humanidad, pero no podemos sustraernos a una realidad que, añadida a lo anterior condiciona la existencia de un cierto secretismo a la hora de facilitar la adecuada información sobre los medicamentos. Se trata de la política de precios de la mayoría de los países europeos. Una vez que las autoridades han fijado el precio, es difícilísimo subirlo. Por este motivo, con el paso de los años, queda obsoleto y, para que la empresa siga consiguiendo beneficios que guarden correlación con el momento, ha de intentar obtener un nuevo registro. Como la novedad absoluta, desgraciadamente, no es fácil de poseer, ha de tratar de vestir su oferta como mejor pueda, y a veces se presenta como algo innovador lo que realmente no lo es.

De modo semejante, cuando escasean las ideas, deben partir de productos conocidos que han sido novedades. Ello hace que en Farmacología imperen las modas como en todos los órdenes de la vida.

Si el descubrimiento es la incorporación de halógenos a la molécula para optimizar su paso a través de las membranas celulares, vamos a incorporarlo a otras para comprobar qué ocurre.

Si se obtiene un dímero molecular, dupliquemos otras moléculas, etc. etc.

Cuando un fármaco auténticamente innovador irrumpe con fuerza en el arsenal terapéutico, supone un punto de partida para que se generen copias más o menos enmascaradas o mejoradas, siendo optimistas.

En otras ocasiones, son las demandas sociales o los requerimientos de la vida moderna quienes solicitan soluciones a problemas que no son estrictamente patológicos o que no derivan de una patología en sí. Entramos entonces en los “medicamentos sociales”. Así por ejemplo, algunos antidepresivos forman parte del desayuno de “yuppies” que no pueden permitirse sufrir un bajón en el rendimiento laboral como consecuencia de los excesos de la noche anterior. Otras veces, el mismo personaje no puede aceptar que la calvicie comience a aflorar o que su desorden alimentario le esté generando un excedente de tejido adiposo. O bien, si todo lo anterior, unido a un cúmulo de preocupaciones (o de años), le impide funcionar en otro sentido más delicado de explicar, también demandará solución. Así se han introducido fármacos como **fluoxetina**, **orlistat**, **finasterida**, **sildenafil**, etc., con las indicaciones antes mencionadas.

Pero, después de esta introducción claramente economicista aunque no exenta de realidad, consideremos que hay bastantes empresas farmacéuticas que, generando infraestructura investigadora, siguen buscando nuevas dianas terapéuticas aún a sabiendas del alto riesgo que corre su inversión. Hay que decir con orgullo, que en España esto es una realidad.

Ciñéndonos al sentido estricto del origen en sí y con el fin de establecer un orden descriptivo, vamos a revisar brevemente las distintas fuentes de donde se obtienen los fármacos, ilustrándolo con algunos ejemplos.

### **1.- Fármacos de origen natural.**

Los remedios curativos son tan antiguos como la propia humanidad. Hasta finales del siglo XIX, todos procedían de la naturaleza, pero, con el desarrollo de la Química Orgánica, se fueron aislando, de las drogas conocidas hasta entonces, las sustancias químicas responsables de su acción, naciendo así el concepto de principio activo.

Generalmente, su estudio surge a raíz de alguna observación de la medicina popular, sobre todo de las plantas denominadas medicinales.

A estas alturas de la investigación cabría suponer que este campo científico debía estar agotado, pero no es cierto. Algunos autores afirman que, desde el punto de vista fitoquímico se ha estudiado poco más del 10 % de la flora terrestre, y lo realizado con la flora marítima, es bastante menor, lógicamente.

Por un lado, este hecho se debe al abandono, por parte de muchos sectores de la investigación, del estudio de las plantas y de sus posibles principios activos a favor del atractivo campo del producto de síntesis. Por otra parte, en el momento presente nos hallamos ante una situación en la que ciertos pseudoinvestigadores han tratado y tratan de introducir algunos “productos milagro” utilizando como base las plantas medicinales, lo que contribuye al

desprestigio del producto natural. Este tipo de fitoterapia paralela e irracional, hace que una buena parte de la industria farmacéutica rechace la investigación sobre plantas medicinales.

Es necesario, subrayar que las peculiaridades del producto natural no le eximen de que deba pasar por idénticos filtros de investigación farmacológica (es decir, utilizando el método científico) que el producto de síntesis.

Los descubrimientos que se consiguen a través de la etnofarmacología representan una fuente muy útil para introducir prototipos cabeza de serie.

La observación de un uso empírico o de un hecho puntual, conduce al aislamiento e identificación del principio activo responsable.

También se está logrando actualmente la obtención de productos interesantísimos, como veremos más adelante, mediante cribado farmacológico sistemático basado en experimentos sencillos para detectar la actividad (antibióticos, etc.).

De una u otra forma, se siguen aislando de las plantas y de algunos seres vivos, sobre todo marinos, sustancias activas insospechadas, de tal complejidad estructural, que difícilmente pudieran haber sido previstas por medios informáticos. La continuación del proceso consiste en dilucidar si resulta más interesante obtenerlo por síntesis (cuando sea posible) o mediante la extracción de la materia prima.

Un ejemplo significativo de cuanto estoy afirmando se dio en 1931 cuando dos médicos hindúes, Sen y Bose publicaron un trabajo en la revista *Indian Medical World* titulado: “*Rauwolfia serpentina*, una nueva droga para la locura y la hipertensión”. Si se hubiera tomado en cuenta en su justa dimensión, la revolución psicofarmacológica habría llevado más de 20 años de adelanto, pues el descubrimiento no fue reconocido realmente hasta que en 1952 Schittler y Miller, de los laboratorios Ciba-Geigy de Basilea, aislaron de forma pura la **reserpina**, el alcaloide más activo de la *Rauwolfia*. Todo ello, a pesar de que Gupta y colaboradores, en Calcuta, habían corroborado en 1943 sus buenos resultados en pacientes esquizofrénicos.

Quizás, para dar unas notas de actualidad dentro de este campo, debería comenzar hablando de los nuevos antineoplásicos de origen natural, de los antidepresivos e incluso de las posibilidades que nos brinda la naturaleza en el tratamiento de enfermedades como la diabetes, continuando con los últimos logros que nos ofrece la Biotecnología en la introducción de los nuevos antiagregantes plaquetarios.

Así pues, hay que constatar que los productos naturales con actividad anticancerígena, están suponiendo un capítulo individualizado que, en razón de su importancia ha de ser resaltado con entidad propia. Posiblemente fueron las vincas quienes irrumpieron inicialmente en este campo, gracias a las investigaciones de los laboratorios Lilly de Indianápolis que condujeron al aislamiento de la **vincalucoblastina**, especialmente indicada en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Después le siguieron otros como **vincristina** (en leucemia linfoblástica), **vincamina**, **vindesina**, etc.

No obstante ha sido más llamativa por haber tenido una mayor divulgación y ser más reciente, la introducción del **paclitaxel** o **taxol**, principio activo contenido en el *Taxus brevifolia* o tejo del Pacífico. Gracias a los trabajos iniciales de Schiff publicados en *Nature*, se demostró su mecanismo de acción frente al cáncer de ovario.

Precisamente con este árbol que crece en las costas oceánicas, han sucedido una serie de hechos singulares. El principio activo se extraía, en un principio de la corteza, para lo cual había que destruir el árbol. Dado que éste tarda en crecer unos 30 años, los ecologistas llamaron la atención porque veían que en poco tiempo podría ser esquilada la producción de tejo. Nicolaou consiguió sintetizar el **paclitaxel**, pero su rendimiento y su precio lo hacían incompatible con la utilización en terapéutica.

La semisíntesis a partir de la **baccatina** contenida en el *Taxus baccata* reproducía los problemas iniciales por el posible agotamiento de esta otra especie, y la obtención a partir de las hojas, como se realiza en la actualidad con mínimo deterioro, no satisface la demanda. Existen esperanzas, no obstante, de que un proyecto de investigación realizado con un hongo que crece endofítico en la corteza del tejo, el *Taxomyces andreanae*, pueda culminar con éxito, pues ha aprendido a sintetizar **paclitaxel**, con lo que en un futuro próximo, dicho hongo podría ser cultivado en tanques para la producción del principio activo.

En lo referente al tema de la depresión, estamos comprobando desde hace poco tiempo, la proliferación de productos medicamentosos confeccionados a partir de extractos de *Hypericum perforatum*. Se trata de una observación casual que ha conducido a un cambio de indicación. No obstante, aunque parece que la responsabilidad de su actividad como antidepresivo apunta hacia su contenido en **hipericina**, aún no está demostrado su mecanismo de acción ni está determinada su auténtica utilidad en el tipo de depresión sobre el que manifiesta su eficacia.

Cuando observamos la estructura química de este principio activo, no nos extrañó que la Agencia Española del Medicamento dictase una nota en la que indicaba las posibles interacciones que podían darse al administrar extractos de hipérico con otros fármacos que utilizan la misma vía catabólica del complejo enzimático citocromo P-450, lo cual no deja de ser reconfortante, al tomar en consideración al producto.

Un dato curioso: la **hipericina** se puede obtener también por irradiación de la **oxipeniciliopsina** producida por el hongo *Penicillium clavariaeformis*.

En relación con el tratamiento de la diabetes que antes he enunciado, existen fundadas esperanzas sobre la posibilidad de que un fármaco de origen natural pase a ser algo más que un mero candidato para suplir a la insulina. Me explicaré con más claridad.

En Madrid, los laboratorios Merck Sharp and Dohme, poseen un centro de I+D llamado CIBE (Centro de investigaciones biológicas de España), en el que centran sus actividades en la obtención de nuevos antibióticos.

Para ello realizan un laboriosísimo trabajo plenamente informatizado, que consiste en procesar a diario alrededor de 500 muestras procedentes de los más diversos lugares en los que se sospecha que pueda crecer algún hongo. Con cada muestra seleccionada, se realiza un estudio microbiológico y un cribado farmacológico. De esta manera, se pueden conseguir dos o tres candidatos al año como posibles antibióticos. No obstante, la experiencia viene demostrando que la naturaleza, una vez más depara sorprendentes aportaciones, ya que de este modo, se han realizado importantes descubrimientos. El caso más reciente lo constituye el producto denominado “mimético de insulina”, principio activo procedente de un hongo del género *Pseudomassaria* cuyo comportamiento guarda marcadas similitudes con la insulina, con la diferencia de que es activo administrado por vía oral.

También fue ésta la forma como se descubrió la **mevastatina** que dio origen a la **lovastatina** como cabeza de serie de los modernos hipolipemiantes. Las denominadas “estatinas” derivan, por tanto, del principio activo de *Penicillium citrinum* y *P. brevicompactum*, siendo la base del tratamiento actual de la hipercolesterolemia endógena, gracias a la propiedad de bloquear el enzima hidroximetilglutaril-coenzima-A-reductasa.

Antes mencionaba a los nuevos antiagregantes plaquetarios desde el punto de vista de su origen natural. Me refiero a los que se utilizan actualmente en situaciones de alto riesgo, como **eptifibatide** y **tirofibán**. En este caso, la relación con la naturaleza hay que buscarla a través de los venenos de algunos vertebrados. Veámoslo.

De todos es sabido que, desde las investigaciones de Samuelsson, Bergstrom y Vane, se viene utilizando el ácido acetilsalicílico a dosis más bien bajas (de 75 a 125 mg/día para un adulto, como antiagregante plaquetario). A pesar de los intentos por introducir otras moléculas, podemos afirmar que, en el momento actual, únicamente le acompañan con este fin su derivado el **triflusal** y el **clopidogrel** (este último acabará fagocitando a la **ticlopidina**). Estos fármacos se emplean en prevención secundaria tras sufrir un accidente embólico, como por ejemplo un infarto de miocardio.

Sin embargo, los avances en cirugía han hecho que se incrementen los requerimientos terapéuticos tendentes a evitar accidentes en situaciones de alto riesgo que, hasta ahora solamente podían ser previstos con heparina. Los intervencionistas cardíacos pueden realizar técnicas de ACTP, es decir, angioplastias transluminales percutáneas, bien para dilatación coronaria simple o bien para colocar un stent, con mucha más seguridad que hace unos años. Lo mismo podemos afirmar en cuanto a la adaptación de implantes valvulares o de prótesis vasculares. Ello ha sido posible gracias al descubrimiento de los antagonistas de los receptores plaquetarios de tipo GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> que consiguen una inhibición selectiva y casi total de la agregación durante el tiempo deseado. Concretamente, el **eptifibatide** (INTEGRILIN®) ha sido obtenido a raíz de las observaciones efectuadas con los venenos de ciertos reptiles, popularmente

conocidos por su capacidad antihemostática. Dichos venenos son de naturaleza polipeptídica y, aparte de que su secuencia aminoacídica era desconocida, tampoco revestía gran interés su estudio.

Sin embargo, la puesta en marcha de las técnicas de DNA recombinante, han conducido a la síntesis de análogos con utilidad terapéutica.

Uno de los primeros péptidos naturales aislados, fue el **trigramín**, obtenido del veneno de *Trimeresurus gramineus*. Es un potente inhibidor del complejo GPII<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> y su actividad se debe a la secuencia arg-gli-asp (RGD). Posteriormente se obtuvieron otros como **bitistatina** (de *Bitis arietans*), **equistatina** (de *Echis carinatus*) y **barbourina** (de *Sistrurus m. barbouri*).

Por su elevada capacidad antigénica, no han podido ser empleados en terapéutica, pero han servido de fuente de inspiración a la síntesis, para obtener análogos de bajo peso molecular que contienen en su estructura la secuencia RGD para que compita con el fibrinógeno por la unión al receptor GP IIb/IIIa. Así se han introducido **eptifibatide** y, posteriormente **tirofibán**, moléculas que han demostrado ejercer una elevada protección de muerte o de infarto en pacientes sometidos a angioplastia o a cirugía de “by pass”.

Dentro del campo de productos naturales, sin necesidad de buscar conexiones más o menos remotas, tenemos que seguir destacando fuentes de productos de alta relevancia en terapéutica, como son los derivados digitálicos, los morfínicos y los alcaloides del cornezuelo. La **digoxina** sigue siendo un fármaco de referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, hecho conocido por todos. Lo que tal vez no lo sea tanto, es que el mencionado principio activo sigue obteniéndose a partir de la *Digitalis lanata* por la facilidad que presenta su cultivo y el aislamiento de los heterósidos.

Con los alcaloides opiáceos sigue pasando algo similar. **Morfina**, **codeína**, **papaverina** y **noscipina** se obtienen de los cultivos de distintas especies de adormidera. Dados los avances en química orgánica, los de tipo fenantrénico pueden ser convertidos unos en otros con cierta facilidad.

Los cultivos se realizan con *Papaver somniferum*, aunque se tiende actualmente a producir *Papaver bracteatum* por la riqueza de su contenido en **tebaína**. Este alcaloide es inactivo y, por tanto, más seguro, pudiéndose convertir de un modo sencillo en morfina o en codeína según convenga.

En España, dichos cultivos están controlados por el Gobierno y, a diferencia de lo que se practicaba antaño recogiendo el opio en su momento oportuno, actualmente se optimiza el rendimiento realizando la recogida completa de la cápsula, una vez seca y pulverizada, para trasladarla después a los laboratorios Alcalíber de Toledo. Allí se separa adecuadamente la materia prima y se extraen los alcaloides, transformándolos o no, para distribuirlos a los laboratorios que los comercializan.

Otro producto, que se ha convertido en un “clásico” de las materias primas naturales, es el cornezuelo de centeno. Los laboratorios Novartis en Basilea, siguen obteniendo los alcaloides fraccionados de los micelios de especies de



Claviceps. Sin embargo, hoy día no se cultivan los hongos infestando los campos de centeno, sino por procesos de cultivos saprofitos. El método para desarrollar Claviceps en un medio sintético, se conoce hace más de 100 años, pero existen muchas dificultades para lograr un rendimiento satisfactorio, debido a las mutaciones, con la consiguiente degeneración de las cepas. Por este motivo, se emplea *Claviceps paspali*, que genera un importante rendimiento y es más resistente, por lo cual, el principio extraído es el **ácido paspálico**, isómero inactivo del ácido lisérgico que puede convertirse en éste fácilmente en el laboratorio.

Esta forma tan ingeniosa de seguir consiguiendo principios activos fue iniciada por Hofmann y continuada por Eckert, ambos investigadores de los antiguos laboratorios Sandoz, hoy jubilados.

Como vemos, los productos naturales son inagotables como fuentes de obtención de medicamentos. Últimamente está introduciéndose con fuerza el grupo de los llamados fitoestrógenos, entre los que cabe destacar los derivados de la isoflavona y algunos cumarínicos. Como en tantas otras ocasiones, su introducción en terapéutica partió de su uso en medicina popular de modo empírico. Estudios epidemiológicos han evidenciado que las mujeres japonesas apenas conocen los síntomas climatéricos, hecho que es atribuido a la ingestión de soja, por su contenido en isoflavonas.

Por otro lado, se han realizado similares observaciones, esta vez en los animales, en relación con dos plantas forrajeras: *Trifolium repens* y *Medicago sativa*. Estas especies contienen cumestrol, derivado cumarínico con actividad estrogénica.

Hasta ahora, en España solamente se emplea un concentrado de soja como complemento nutritivo, si bien en otros países como Argentina, se ha introducido la ipriflavona para prevenir la osteoporosis.

He de constatar también la marcada especificidad que presentan ciertos principios activos naturales, sobre determinados receptores humanos, lo que no deja de ser sorprendente.

Si hace 20 años nos hubieran dicho que la **estricnina** iba a ser recuperada como reactivo biológico, hubiéramos manifestado escepticismo cuando menos. Lo cierto es que se ha demostrado que dicho alcaloide es un antagonista de los receptores de glicina y, al ser este aminoácido un neurotransmisor depresor, resulta que la anulación de una inhibición, se traduce en estimulación, efecto característico de la estricnina.

Pues bien, este tipo de sustancias que, en razón de su especificidad, bloquean o estimulan receptores de modo selectivo, son a las que hoy en día se les denomina herramientas farmacológicas. Casi todas ellas son principios activos naturales, siendo imprescindibles en investigación básica. Sirvan como ejemplo: **reserpina** (depletor de catecolaminas), **ácido iboténico** (receptor muscarínico), **bicuculina** (receptor gabérgico), **picrotoxina** (ocupa otro locus del receptor gabérgico), **ácido kaínico** (receptor de aspartato), **forskolina** (ca-

nales de potasio), **veratridina** (canales de sodio), **tetrodotoxina** (también sobre los canales de sodio), etc., etc.

Finalmente, no puedo sustraerme de otra realidad que abunda en este campo. Se trata de la utilización que se ha venido haciendo toda la vida del producto natural en dermofarmacia y en otros campos de la ciencia que no afectan directamente al medicamento. Así, por ejemplo los extractos de *Lawsonia inermis* (henné, hanná, jena, etc.) se siguen utilizando por sus propiedades tintoriales para realizar tatuajes percederos o para teñir los cabellos de color caoba. Los aceites de **karité** (*Butirospermum parkii*) y **babású** (*Orbygnia speciosa*) tienen una excelente reputación como productos antigrietas, tal vez debido a su contenido en insaponificable.

El aceite de **yoyoba** (*Simmondsia chinensis*) se utiliza tanto como crema hidratante como por sus propiedades lubricantes en motores de alto rendimiento, formando parte de aditivos de aceites.

Por último, en plan anecdótico cabe señalar que otra planta, la *Canavalia ensiformis* (jack bean) se ha utilizado por su riqueza en ureasa para aplicar sus extractos en análisis clínicos.

Y en cuanto al futuro de los productos naturales, digamos que basta con echar un vistazo a las cotizaciones de los laboratorios Zeltia en la Bolsa.

## 2.- Fármacos de origen semisintético.

En algunos casos los principios activos obtenidos de las plantas medicinales o de los hongos, son susceptibles de ser modificados para mejorar su comportamiento. Unas veces se persigue modificar sus propiedades físico-químicas para que, al cambiar su cinética, se consiga una distribución selectiva; otras, se trata de intensificar su actividad o de hacer más específica su actuación. Los procesos de semisíntesis se suelen llevar a cabo a partir de las moléculas que componen el sustrato o esqueleto base, sobre el que se incorporan en el laboratorio los radicales químicos necesarios para conseguir la estructura deseada.

De este modo se obtienen actualmente la mayor parte de los antibióticos que se emplean en terapéutica y otros muchos productos, sobre todo antineoplásicos. Entre ellos podemos citar a **irinotecán** y **topotecán**, excelentes citostáticos obtenidos a partir de la camptotecina contenida en la *Camptoteca acuminata*.

**Etopósido** y **tenipósido** son también dos anticancerígenos obtenidos sobre la base de la podofilotoxina del *Podophyllum peltatum*, a raíz de las antiguas observaciones de su uso para combatir las verrugas.

Por semisíntesis se obtienen también las distintas familias de productos esteroídicos, tales como los glucocorticoides, hormonas, anabolizantes, etc., a partir de los insaponificables de ciertas grasas vegetales, de la **diosgenina** (*Dioscorea tokoro*) o de la **hecogenina** (*Agave sisalana*). Las plantaciones de

*Datura metel* son utilizadas para la extracción de sus alcaloides y obtener, por adición de radicales, los diversos fármacos de naturaleza tropánica que se emplean actualmente para combatir la EPOC: **tiotropio** e **ipratropio**, así como el **bromuro de n-butil-escopolamina** (BUSCAPINA®) utilizada por sus propiedades anticolinérgicas, como antiespasmódico.

También se obtienen por este procedimiento los derivados flavónicos usados en terapéutica como flebotónicos, utilizando como materia prima el mesocarpio del fruto de los cítricos que es un producto secundario o de desecho en las industrias de mermeladas.

### 3.- Fármacos obtenidos por síntesis.

Actualmente constituyen la mayor parte de los que componen el arsenal terapéutico. Generalmente, en el laboratorio se ha tratado de obtener determinados fármacos cuya estructura química estaba inspirada en la de los principios activos naturales. El enorme desarrollo de la química de síntesis, química combinatoria, y modelado molecular, basados en los conocimientos de la relación estructura química-actividad farmacológica, han colocado al producto de síntesis en la vanguardia del medicamento.

No obstante, con independencia de lo anterior, se siguen utilizando estrategias que podemos considerar clásicas en la obtención de fármacos, partiendo de estructuras conocidas. Conviene tenerlo en cuenta para evitar confusiones o sorpresas a la hora de enjuiciar un producto que se pretendiera presentar como si fuera auténticamente innovador.

Entre ellas mencionamos las siguientes, a modo de ejemplo:

- a.- *Disociación o simplificación molecular* debida a la supresión de radicales.
- b.- *Asociación molecular* consistente en la síntesis de análogos más complejos que la molécula de origen (adición de grupos, duplicado molecular, etc.).
- c.- *Sustitución isostérica*, entendiéndose por isómeros los átomos o grupos de átomos cuya configuración periférica electrónica es idéntica (ejemplo  $-\text{CH}_2-$ ; NH; O; S).
- d.- *Introducción de dobles enlaces* entre grupos de la misma molécula o dos grupos activos (ejemplo: principio de vinilología R-CH=CH-R').
- e.- *Apertura o cierre de anillos*
- f.- *Obtención de compuestos siameses*, por unión de dos moléculas análogas
- g.- *Formación de sales* (ejemplo: ibuprofenato de lisina).
- h.- *Cambios de posición u orientación* de ciertos grupos.
- i.- *Introducción de partes alquilantes*.

Asimismo, añadimos que los estudios sobre quiralidad molecular han evidenciado la necesidad de separar los enantiómeros con el fin de utilizar solamente la fracción activa ya que, en el mejor de los casos, uno de los dos isómeros es inactivo (distómero), pero se sabe que en otros puede ejercer una acción desfavorable.

A tal respecto conviene señalar que ésta es una de las estrategias más seguidas en la introducción de fármacos en el momento actual. Ejemplos destacados los tenemos en el terreno de los antiarrítmicos, de los AINE, etc. pero sin duda, uno de los más actuales lo constituye un hipolipemiante, la **cerivastatina**, del grupo de las estatinas, fármacos que reducen la biosíntesis endógena del colesterol al bloquear el enzima hidroximetilglutaril-coenzima-A-reductasa.

Teniendo la cerivastatina dos centros quirales, se obtiene, al sintetizarla, la mezcla de 4 enantiómeros. Pues bien, la separación del único eutémero, ha supuesto que la dosis de este producto haya podido ser rebajada hasta 20 veces en relación con otros fármacos de la misma familia. Independientemente de las valoraciones que desde la clínica se pudieran añadir en cuanto a las ventajas reales, no cabe duda que ésto marca un camino a seguir.

Pero, en el laboratorio y fuera de él inciden otros factores que, sin ser racionales, surgen como por encanto o por "serendipity". La perspicacia, la observación y el raciocinio integrador del investigador entran aquí de lleno a la hora de aprovechar los aciertos e incluso los errores que a veces se dan.

Aquí es donde deseo incidir en especial, haciendo hincapié en una cuestión que se da muy claramente en la investigación farmacológica: de los efectos negativos de los fármacos se han obtenido consecuencias muy positivas siempre que se hayan sabido rentabilizar. Lo contemplaremos en el apartado siguiente.

### 4.- Perspicacia, aciertos, errores.

Es difícil describir las habilidades de los investigadores que culminan con éxito sus obras. Por el hecho de serlo, el investigador tiene conocimientos y sabe desenvolverse con facilidad en el laboratorio. Aceptémoslo así. Sin embargo, los conocimientos, la observación, la experimentación y la integración de todo ello, no siempre bastan para obtener el fruto deseado. Hace falta algo más. Llamémosle habilidad, perspicacia o suerte.

Por extraño que parezca, en este apartado se incluyen algunos de los medicamentos más importantes del arsenal terapéutico. En algunos casos se ha partido de la observación de los efectos tóxicos de los fármacos. Naturalmente, son perturbadores para un individuo sano pero, si tenemos presente que el medicamento ha de ir encaminado a corregir funciones que están alteradas, es posible en algunos casos, obtener consecuencias positivas de un efecto que, inicialmente puede ser considerado tóxico. Ejemplos: digitálicos, betabloqueantes, antagonistas de calcio, etc.

Unas veces se dan aciertos plenos al emitir las hipótesis, como es el caso de la síntesis de las **ortopramidas**, del **sumatriptán**, etc. En otras circunstancias suceden auténticas casualidades y en otras, crasos errores. Permítanme que lo ilustre con la descripción de algunos ejemplos.

**Paracetamol.**- El origen de este fármaco se debió a un hecho un tanto rocambolesco mediado por un error de administración. A un enfermo febril al que se le había prescrito naftaleno como vermífugo, se le cambió por equivocación este producto por **acetanilida** que el farmacéutico tenía en su mesa como base de un tinte, y se observó un notable descenso de la temperatura. Posteriormente se reconoció su acción analgésica.

Desde un principio se observó la aparición de cianosis por metahemoglobinemia, por lo que más adelante se sintetizó el p-etoxiderivado de la acetanilida que se introdujo en terapéutica con el nombre de **fenacetina**. Este producto constituyó, junto con el ácido **acetilsalicílico**, la **dimetilaminofenazona** y la **cafeína**, el tratamiento más popular durante la mitad del siglo XX para combatir los síntomas de la gripe y de los catarros nasales.

Comoquiera que algo más tarde se comprobó el importante efecto nefrotóxico que producía la asociación de aspirina y fenacetina, esta fue sustituida por su metabolito activo, que no ejercía tal interacción. Dicho metabolito es el **N-acetil-para-aminofenol** o **paracetamol** (Figura 1).

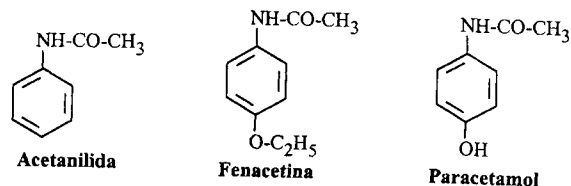


Figura 1

**Primeros ansiolíticos.**- La era de los tranquilizantes, como así se les llamaba, comenzó con la observación de que la ansiedad disminuía apreciablemente en casos de neurosis tratados con **meprobamato** para aliviar la tensión de la musculatura estriada.

El meprobamato, registrado aún en España como DAPAZ<sup>®</sup>, fue uno de los relajantes musculares de acción central preparados por Berger. Los trabajos destinados a buscar este tipo de fármacos, partieron de la observación de casos de intoxicación con ginebra elaborada con una variedad de jengibre, en los cuales se presentaba parálisis muscular de origen central, habiéndose comprobado que la sustancia que causaba este efecto era el **tritoliifosfato**. En la búsqueda de preparados de acción análoga y de forma transitoria, se encontró una sustancia que producía estos efectos, la **mefenesina**, que tiene en su molécula un grupo toliilo. Los estudios de Berger tuvieron por finalidad buscar nuevos medicamentos dotados de esta actividad, cuyo efecto fuera reversible y de ma-

yor duración que la mefenesina, de modo que permitiera su uso en terapéutica. Uno de ellos fue el meprobamato (Figura 2).

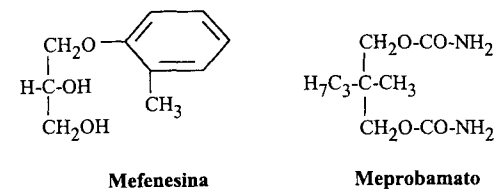


Figura 2

De estos hechos, que ocurrieron a finales de los cincuenta, cabe pensar que se culpó al jengibre de algo injusto ya que, si reflexionamos, ninguna especie de Zingiber puede producir un compuesto organofosforado. ¿No sería más lógico pensar que este producto (el tritoliifosfato) provendría de una fumigación clandestina? ¿No se estaría en ese momento ante un "síndrome tóxico"?

**Fármacos procinéticos.**- La introducción del grupo de fármacos conocidos como **ortopramidas** o **benzamidas**, vino a revolucionar hace algo más de 30 años el tratamiento de la úlcera péptica y de los vómitos. Estos agentes facilitan la evacuación gástrica por su efecto estimulante de la motilidad del tercio alto del tubo digestivo. El primero que se empleó fue la **metoclopramida**, cabeza de serie que dio origen a una larga familia de fármacos que, por su acción bloqueante dopaminérgica, han sido utilizados también como antipsicóticos y como inhibidores de los síntomas vasomotores vinculados a la menopausia.

Su estructura química está relacionada con la procaína, la cual fue sintetizada en 1905 por Einhorn quien se inspiró en los grupos activos de la molécula de la cocaína.

Pues bien, conocido el efecto anestésico local de la procaína, se comenzó a relacionar dicha propiedad con la capacidad para bloquear los canales de sodio celulares, por lo que, con bastante lógica, se pensó que por el mismo motivo podría comportarse como antiarrítmico.

Sin embargo, su administración con este fin fue un fracaso, debido a que el grupo carboxilo era hidrolizado por las esterases sanguíneas. Por este motivo se aplicaron los principios de bioisostería introduciendo una amina secundaria en lugar de un oxígeno, con lo cual se obtuvo la **procainamida**, difícilmente hidrolizable y que manifestaba, además de propiedades anestésicas locales, capacidad para ser utilizada como antiarrítmico.

Seguidamente, por la simple introducción en posición para de un átomo de cloro y un metoxilo en el anillo bencénico, se obtuvo la **metoclopramida** (Figura 3).

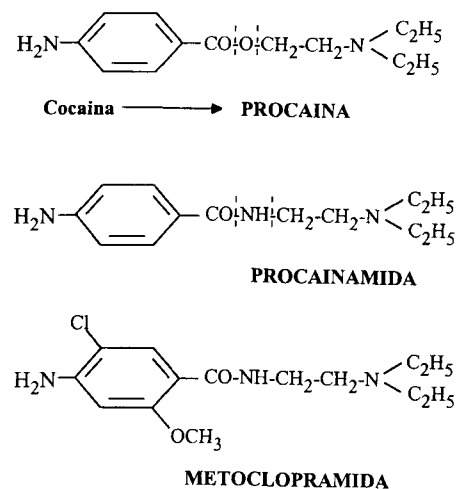


Figura 3

Desde aquí la historia de la obtención de **sulpiride**, **tiaprida**, **cleboprida**, **cinitaprida** y **cisaprida**, es más reciente. Precisamente hace pocos meses este último fármaco ha pasado a tener un uso bastante restringido por su capacidad para inducir síndrome de QTc largo.

**Antiinflamatorios no esteroídicos.-** Como es bien sabido, las observaciones empíricas del efecto antitérmico y analgésico de los extractos de *Salix alba* y de *Spiraea ulmaria*, condujeron al aislamiento del **ácido salicílico** como responsable de dicha actividad. Posteriormente, una línea de acetilación de principios activos condujo a la síntesis de la aspirina, aunque también de la heroína. Lógicamente, la obtención semisintética de este último fármaco ha sido mucho menos celebrada que la del primero.

Quiero significar con este ejemplo que en Farmacología, como en todos los órdenes de la vida, se dan modas o tendencias en razón de los acontecimientos que se viven en cada momento.

Según he comentado antes, si un investigador consigue un descubrimiento acetilando compuestos, se tratará de acetilar otros; si la tendencia es la dimerización, se intentará obtener duplicados moleculares; si se obtienen compuestos de zinc, se tratará de añadir este metal a otros fármacos y comprobar qué ocurre; si con la incorporación de un halógeno se incrementa una actividad, se obtendrán otros compuestos halogenados.

Los mencionados hechos han supuesto la base de las estrategias seguidas para la obtención de la mayor parte de los AINE.

Estos fármacos son muy solicitados por la amplitud de uso que presentan; ofrecen una gama muy extensa de productos equiparables en eficacia y en incidencia de efectos adversos, existiendo grandes diferencias en la respuesta individual, incluso entre miembros de una misma familia química, por lo que en ellos se da un alto ritmo de producción de novedades, con un índice de retiradas del mercado muy superior al de cualquier otro grupo terapéutico.

Un ejemplo ingenioso de optimización de comportamiento de la molécula de ácido acetilsalicílico lo constituye la obtención de dos productos, **triflusal** y **fosfosal**. No hace mucho tiempo, los laboratorios Uriach potenciaron sus efectos antiagregantes con la introducción de un grupo trifluorometilo en la molécula, obteniendo así el triflusal. Además, ante la observación de que el radical acetilo era el principal responsable del bloqueo de la ciclo-oxigenasa, se esterificó la molécula con ácido fosfórico en vez de hacerlo con acético; de este modo se obtuvo el **fosfosal**, producto con actividad analgésica, pero sin efectos antiagregantes. Estos hechos de tan aparente sencillez supusieron importantes aportaciones innovadoras a la industria española. Lástima que, a pesar de su simplicidad no se le ocurrieran a quien les dirige la palabra (Figura 4).

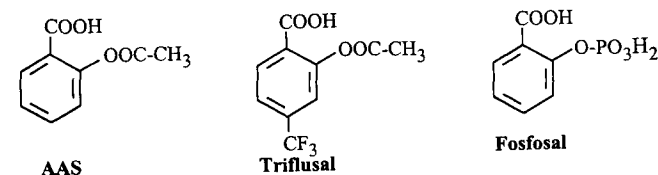


Figura 4

La **dipirona magnésica** o **metamizol**, registrado como NOLOTIL<sup>®</sup>, no es sino fruto de las tendencias de obtención de dímeros que imperaban en su época, a partir de la dipirona sódica.

La **indometacina** fue obtenida a raíz de la observación de que en la artritis reumatoide hay una perturbación del metabolismo del triptófano. Por ello, en plan sistemático, partiendo de la síntesis de miles de compuestos, se estudiaron cerca de 300 candidatos con grandes dosis de paciencia. El trabajo fue encargado, tal vez por esa razón, a un investigador chino, Chen, que culminó con éxito su labor.

Otro AINE, el **ketorolac** fue obtenido por ciclación de otro precursor, el **zomepirac**, que en su día hubo de ser retirado de la terapéutica. Si la Comisión de Farmacovigilancia hubiera sido más sagaz en la simple interpretación de su estructura, se habría ahorrado desde un principio las puntualizaciones que tuvo que introducir con posterioridad.

El **piroxicam**, cabeza de serie de la familia de las oxicamas, fue diseñado en principio como diurético tiazídico. La observación casual de su acción

antiinflamatoria hizo que la investigación siguiera esta otra dirección, debiendo anular el efecto diurético, lo que se logró suprimiendo su radical sulfonamida.

Recientemente se han introducido gracias a las técnicas de química combinatoria, dos productos, **celecoxib** y **rofecoxib**. Ambos bloquean selectivamente la COX-2, por lo que no son gastrolesivos. No obstante, les invito a que observen la semejanza que ambos presentan entre sí y, a la vez, con otros AINE más antiguos. La lectura de su fórmula química sugiere muchos comentarios (Figura 5).

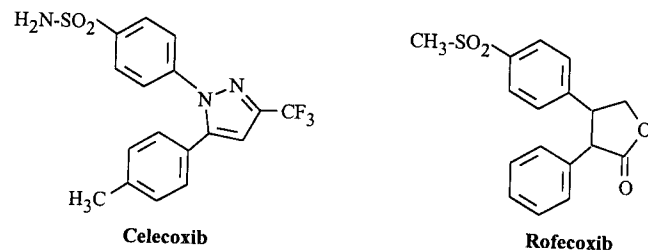


Figura 5

**Glucocorticoides antiasmáticos.-** Los cambios de criterios que se han dado últimamente en lo referente a la aplicación de corticosteroides para combatir los síntomas asmáticos han sido muy interesantes, pero no se han explicado en su auténtica dimensión.

Si damos un rápido repaso a la evolución de esta terapia, comprobaremos que inicialmente se utilizaban los esteroides que había en ese momento: **cortisona**, **hidrocortisona**, **metilprednisolona** y poco más. Después vino la introducción de los átomos de halógeno en la molécula para potenciar su actividad y facilitar su paso, a través de las barreras celulares, obteniéndose así **dexametasona**, **beclometasona**, **triamcinolona**, etc. Todo ello, dentro del concepto de asma como entidad patológica sistémica.

A medida que se va revisando la etiopatogenia del asma intrínseco, se identifica más con una enfermedad inflamatoria localizada en los bronquios, por lo que los criterios terapéuticos han de ser cambiados.

De este modo da comienzo la administración de esteroides por vía inhalatoria, pero, ¡atención!, en este caso es conveniente que la actividad se centre en la luz bronquial, con lo que se evitarán los efectos adversos sistémicos de aquellos fármacos. Surge la era de una "novedad": la introducción de corticoides no halogenados. En otras palabras, como eran en un principio. De esta forma, al suprimir los halógenos tienen más dificultad para pasar las membranas celulares, ingresan con mucha más dificultad en el torrente sanguíneo y se evitan los efectos indeseados. La **budesonida** es el ejemplo más representativo.

**Fármacos psicolépticos.-** Quizás el caso más claro de error de síntesis lo constituyó la obtención accidental de las benzodiazepinas. No obstante, dentro de este grupo, se han introducido fármacos que, bajo la apariencia de una auténtica innovación, no son más que variaciones de lo previamente conocido. Lo ilustraré con algunos ejemplos. La **clozapina** es un antipsicótico dibenzodiazepínico que, a diferencia de otros fármacos del grupo, apenas genera extrapirimalismo. Sin embargo es un medicamento de especial control porque puede producir discrasias sanguíneas graves. Por tal motivo, el mismo fabricante, ha tratado de obtener otros fármacos similares que no manifestasen dicho efecto.

En esta línea, otro laboratorio farmacéutico se adelantó y obtuvo la **olanzapina**, presentándolo como un producto totalmente nuevo. Lo cierto es que este fármaco no es otro que la **clozapina** a la que se ha sustituido el benceno clorado por un metiltiofeno. La auténtica maravilla del producto es que, con esta modificación, se ha anulado la aparición de la temida agranulocitosis, lo que le ha supuesto ocupar un lugar de vanguardia en el ranking de ventas.

**Fármacos psicoestimulantes y antidepressivos.-** La perspicacia de los investigadores ha jugado un importante papel en este capítulo. Los primeros fármacos con claro efecto antidepressivo fueron los IMAO, gracias a una observación casual. En la década de los 40, los pacientes tuberculosos que eran tratados con **isoniazida**, mejoraban su estado anímico cuando aún no se había producido mejoría en la enfermedad. Ello supuso la introducción de análogos como la **iproniazida** con capacidad antidepressiva.

La evolución de los derivados de las bases xánticas ha sido bastante curiosa, pues se han ido presentando con distintas indicaciones pasando de puntillas por su estructura química. Su especificidad sobre las distintas fosfodiesterasas ha ido evolucionando hasta la síntesis del **sildenafil** como bloqueante de PDE-V. Aparentemente, poco tiene que ver esta sustancia con la **teofilina** o con la **pentoxifilina**.

**Antiepilépticos.-** Cuando Fisher y von Mehring condensaron el ácido malónico con la urea para obtener el **ácido barbitúrico**, poco podían sospechar el destino de esta importante molécula. Las posibilidades de su empleo como depresor del sistema nervioso central marcaron un hito importante, pero el auténtico potencial del fármaco no se descubrió hasta 20 años más tarde, gracias al acierto de los investigadores de los laboratorios Bayer quienes, observando la molécula, pensaron que podrían optimizar su comportamiento comunicándole más liposolubilidad mediante la introducción de un radical fenilo y otro etilo. Así se obtuvo el **ácido feniletilbarbitúrico**, también llamado fenobarbital o LUMINAL® que no sólo es un depresor central, sino uno de los mejores anticonvulsivantes que han existido, por su eficacia en la prevención de las crisis generalizadas.

El mismo camino siguieron los laboratorios Schering Plough en la obtención del **felbamato**, fármaco antiepiléptico muy útil en la prevención de las crisis de Lennox-Gastaut. Fue obtenido a partir del **meprobamato** al que se le añadió un grupo fenilo.

Otro antiepiléptico que presenta un amplio abanico de utilización es el **valproato sódico**. Su descubrimiento fue debido a una casualidad, pues el ácido valproico (dipropilacético) era un líquido que se empleaba como excipiente de una formulación para fenitoína. Al realizar ensayos de actividad frente a control se evidenciaron sus propiedades. No obstante, para su empleo en forma de comprimidos se usa la sal sódica, que es sólida.

Dentro de este apartado, puedo referirme a otro caso muy destacado en el que el acierto de la hipótesis previamente establecida fue decisiva. Me refiero a la **lamotrigina**. Hasta finales de los 80 eran pocos los fármacos antiepilépticos que ofrecía el arsenal terapéutico: **fenobarbital**, **fenitoína**, **carbamazepina**, **valproato** y otros análogos de menor importancia. Comoquiera que la epilepsia es una diana apetecida para la industria al tratarse de una enfermedad crónica con una prevalencia de 0,5-1%, los laboratorios Wellcome se lanzaron a la obtención de un antiepiléptico partiendo de la siguiente hipótesis: si una alta concentración de folatos es convulsivante, un agente inhibidor de su síntesis podría ser un anticonvulsivante.

En la casa fabricaban un antibacteriano inhibidor de la síntesis de ácido fólico denominado **trimetoprim**. Pero, la presencia en este fármaco de tres grupos metoxilo hace que, al ser administrado por vía oral, estos tres agrupamientos sufran una desmetilación por un efecto de primer paso hepático y generen tres hidroxilos libres que al conferir a la molécula una gran hidrosolubilidad, ésta es eliminada por orina. Ante tal observación se sustituyeron los metoxilos por átomos de cloro y se suprimió un puente metilénico para dar más rigidez molecular y, posiblemente, más selectividad. El acierto farmacológico fue pleno (Figura 6).

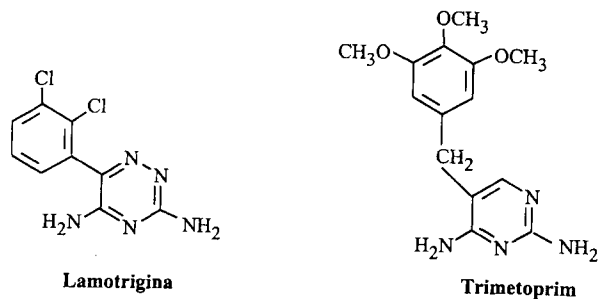


Figura 6

**Antiparkinsonianos.**- La proverbial sagacidad de los drogadictos para encontrar nuevas experiencias, hizo que entre ellos se popularizase el uso de fármacos como el **trihexifenidilo**, anticolinérgico central que induce la elevación de los niveles relativos de dopamina sobre los de acetilcolina, generando alucinaciones. Tal vez este hecho hubiera revelado el mecanismo de acción de los antiparkinsonianos si no fuera porque ya se conocía previamente.

En efecto, una vez más la observación, la experimentación y los buenos deseos, confluyeron para que se iniciase la larga carrera hacia la búsqueda de antiparkinsonianos, más basada en la razón que en el empirismo. Todo comenzó por las buenas intenciones que le guiaron a Charcot quien, al observar a un paciente parkinsoniano quiso evitarle el sufrimiento añadido a su enfermedad que suponía la caída inconsciente de su hipersalivación. Para ello le administró un extracto de belladona y comprobó paralelamente que los síntomas principales de su enfermedad se reducían.

Comoquiera que se requerían dosis altas y continuadas de alcaloides, los pacientes comenzaban a enloquecer por lo que el tratamiento inicial fue sustituido por un extracto de estramonio (ya que la escopolamina es mejor tolerada que la atropina), que se denominó Cura Búlgara. De ahí a la síntesis de los actuales anticolinérgicos centrales y a la administración de **l-dopa** no hubo más que un paso.

Aprovechando estos comentarios sobre la enfermedad de Parkinson, no puedo evitar la tentación de realizar un sucinto comentario sobre un hecho que tiene más relación con la Cirugía que con la Farmacología. Me estoy refiriendo a las intervenciones quirúrgicas que se efectúan para corregir aquella enfermedad.

Es un hecho sabido que a los pacientes que debutan precozmente y que son refractarios a la l-dopa, se les ofrece la posibilidad de colocarles unos electrodos en determinadas zonas talámicas que, con su estimulación, evitan en buena medida los trastornos extrapiramidales, es decir, el temblor, la rigidez y la aquinesia.

El descubrimiento de todo ello surgió a raíz de la talamotomía propuesta por Cooper gracias a un error quirúrgico. Este médico intervino a un paciente norteamericano de un tumor poco abordable mediante cauterización estereotáxica. El enfermo sufría también el mal de Parkinson. Pues bien, tras la electrocoagulación, mejoraron sus síntomas extrapiramidales, pero continuó con hidrocefalia. Este hombre murió atropellado por un camión y el cirujano quiso estar presente en la autopsia, pero no fue autorizado. Ante tal situación, sustrajo el cráneo de la tumba y comprobó el error de coordenadas por el cual en lugar de aplicar la electrocoagulación en la zona tumoral, se le aplicó en el tálamo óptico. La deducción es clara.

**Algunos fármacos útiles en hiperplasia benigna de próstata.**- Aún cuando son varios los medicamentos utilizados en esta situación como **finasterida** y algunos extractos de procedencia natural como los de *Serenoa repens* y de *Pygeum africanum*, voy a referirme a ciertos adrenolíticos de tipo alfa-1.

Tras la introducción en terapéutica de la **prazosina** como antihipertensivo debido a su efecto simpaticolítico, se observó en algunos pacientes que sufrían concomitantemente de hiperplasia benigna de próstata, que ésta se reducía considerablemente con el anterior tratamiento. Ello sugirió la necesidad de buscar análogos con efectos más selectivos sobre el tejido prostático para que no bajasen las cifras de presión arterial. Así se han obtenido **doxazosina**, **alfuzosina**, **terazosina** y **tamsulosina**, por el momento.

**Moléculas recombinantes.**- Dentro de los apartados anteriores parece menos sorprendente el descubrimiento de fármacos a través de las observaciones casuales, o de los aciertos del investigador.

Sin embargo, esto es impensable a priori en el seno de la Biotecnología. Pero la experiencia viene a demostrar una vez más que la suerte ha de estar de lado del investigador. Baste un ejemplo, para corroborarlo. Hasta hace poco tiempo se desconocía prácticamente en su totalidad el significado de algunos mediadores celulares como las citoquinas.

Una de ellas es el factor de necrosis tumoral de tipo alfa ó TNF- $\alpha$  que normalmente no es expresado por las células del organismo, salvo en situaciones patológicas como determinados estados inflamatorios.

Pues bien, cabría la curiosidad de comprobar qué ocurriría si en tales situaciones nos pudiéramos oponer a la actuación poco conocida de esta citoquina. La solución pasaría por obtener un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ , pero para ello se requeriría conseguir masa crítica de este factor, cosa impensable hasta el desarrollo de los procesos de ingeniería genética.

Hoy día se obtiene un **anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  quimérico** de origen recombinante que ha podido ser administrado con éxito a los pacientes que sufren la enfermedad de Crohn.

El acierto ha sido tan importante que con una sola dosis administrada en forma de infusión intravenosa se consigue la curación de la mayoría de los pacientes, y, si la enfermedad cursa con fistulización, se requerirán una o dos dosis más para la remisión. Este fármaco recibe el nombre de **infliximab** y ha demostrado además ser espectacularmente útil en el tratamiento de la artritis reumatoide.

El reto actual de la investigación es el de los respondedores, es decir, poder detectar algún indicador en el paciente que nos marque antes de la administración si va a responder al fármaco o no, con el fin de que los economistas de la sanidad no se echen encima de su utilización por un elevado coste.

### Consideraciones finales

El mundo del medicamento es apasionante, pero lo es mucho más si conocemos su origen, si sabemos leer su estructura química, si entendemos los motivos que guiaron al investigador para introducirlo en la terapéutica.

Hoy en día no podemos estar alejados de estos hechos. El farmacólogo no puede estar esperando que sean otros los que descubran los fármacos o que estos surjan como por encanto.

La formación que recibe actualmente el farmacéutico hace que sea una pieza clave y le convierta en el profesional irremplazable en el área del medicamento al conocerlo desde sus orígenes hasta su destino final.

He dicho.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directivas del Consejo 85/432, 85/433. 1985.
- 2.- Ley de Reforma Universitaria 1888/83. 1983.
- 3.- CONTRERAS, C.M. - "*Avances en el mecanismo de acción de los fármacos*". Ed. Masson. Mexico. 1984.
- 4.- MARDONES, J.- "*Farmacología*". Ed. Intermédica. Buenos Aires. 1979
- 5.- ZARAGOZÁ, F.- "*Antiepilépticos*", en *Farmacología y Farmacoterapia*. Módulo III. Ed. Acción Médica. Madrid. 2000.
- 6.- Catálogo de especialidades farmacéuticas.- Consejo General de Farmacéuticos. Madrid. 2000.
- 7.- FLOREZ, J.- "*Farmacología Humana*". Tercera edición. Ed. Masson. Madrid. 1997.
- 8.- PARIS, R. ; MOYSE, H.- "*Matière médicale*". Tome I. Ed. Masson. París. 1976.
- 9.- BRUNETON, J.- "*Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia*". Ed. Acribia. Zaragoza. 1991.
- 10.- SCHIFF, P.B.- "*Nature*" 277; 665. 1979.
- 11.- NICOLAOU, K.C.- "*Nature*" 367; 630. 1994.
- 12.- GOODMAN GILMAN.- "*Las bases farmacológicas de la terapéutica*". Novena edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid. 1996.