



FARMACOGNOSIA

Tema 21. Alcaloides derivados de la fenilalanina y tirosina.

Feniletilamínicos. Monografía de la efedra.

Isoquinoleínicos. Monografía de las cápsulas de Adormidera y el Opio. Derivados del núcleo

tropológico. Monografía del Cólchico.

Dr. Guillermo Benítez Cruz

gbcruz@ugr.es

Materiales docentes de Farmacognosia

ESPECIFICACIONES PREVIAS SOBRE ESTA PUBLICACIÓN

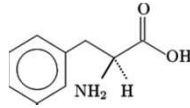
- La finalidad de esta publicación es servir de ayuda al conocimiento y estudio de la Farmacognosia como disciplina científica, así como de ayuda para otras disciplinas o ramas de la ciencia más o menos relacionadas como son la fitoquímica, la botánica farmacéutica, o el interés por las plantas medicinales.
- Se trata de una publicación digital de libre acceso y sin ánimo de lucro.
- Los contenidos están basados en la bibliografía básica destacada a continuación, en información de revista especializadas y en la propia experiencia y conocimientos del autor.
- Las imágenes que se incluyen de forma ilustrativa proceden de sitios webs con licencia Creative Commons de libre distribución para actividades no comerciales, son de autoría propia del autor (sin indicación precisa), o cedidas por algún colega (en cuyo caso se indica la persona).
- Algunas tablas y gráficos se han tomado de ciertas fuentes, en cuyo caso siempre se señala la misma.

ALCALOIDES DERIVADOS DE FENILALANINA Y TIROSINA

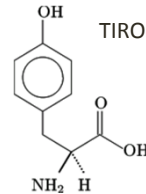
Uno de los grupos de alcaloides más extensos. Fenilalanina y tirosina son aminoácidos cíclicos precursores de muchos alcaloides.

Destacan los bencilisoquinoleínicos por su interés biológico y farmacológico.

FENILALANINA



TIROSINA



Clasificación. Principales grupos:

- Feniletilaminas
- Isoquinoleínas
- Bencilisoquinoleínas

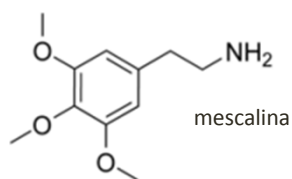
FENILETILAMINAS

Los principales alcaloides naturales de este grupo son efedrina y mescalina y sus respectivos análogos.

Su principal actividad es la **simpaticomimética** (efedrina, catinona) y algunos, alucinógena (mescalina).

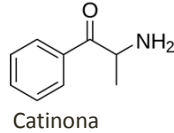
a. Alucinógenos:

Lophophora williamsii. Peyote



FENILETILAMINAS

b. Simpaticomiméticos:



Catha edulis.
Estimulante, usado en Etiopia y países limítrofes.

Ephedra spp.



Sumidades de Efedra (*Ephedra spp.*, Efedráceas)

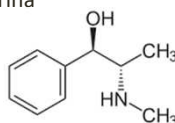
Diversas especies del género, principalmente asiáticas: *E. sinica*, *E. equisetina*, etc.

Composición: flavonoides, proantocianidoles y alcaloides (<2%): **efedrina** (composición variable según especies, 40-90% alcaloides totales).

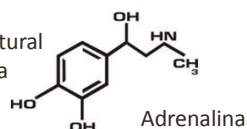
Acción: simpaticomimético indirecto. Alfa y β-adrenérgico. Similar en estructura a la adrenalina, induce liberación de catecolaminas endógenas:

- Actividad inotrópica positiva
- Acelera la frecuencia e incrementa la intensidad respiratoria
- Broncodilatadora y estimulante del centro respiratorio bulbar
- Disminuye la contractibilidad de la vesícula.

Efedrina



Análogo estructural de la adrenalina



Sumidades de Efedra (*Ephedra* spp., Efedráceas)

Acción: estimulante central; se absorbe fácilmente y atraviesa la barrera hemato-encefálica: libera mediadores a nivel central e induce efectos psicoestimulantes tipo anfetamina → estimula la atención y concentración, disminuye la fatiga y necesidad de sueño, etc.

- **Toxicidad:** dosis elevadas generan cefaleas, angustia, temblores, insomnio, trastornos psicóticos, taquicardia....
- Se degrada con dificultad: puede emplearse por V/O.
- Indicación: uso de la droga muy reducido.

Efedrina: obtenida a partir de las *Ephedra* o sintetizada.

- Usos: clorhidrato de efedrina → **tratamiento del asma y tos improductiva**, sobre todo en asociaciones. Poco usada en la actualidad debido a:
 - ↑ Contraindicaciones: IMAO, insuficiencia coronaria, hipertensión....
 - ↑ Interacciones con otros fármacos y necesidad de precauciones de uso
 - Efectos indeseables y tolerancia al principio.
- Son derivados la pseudoefedrina y la norefedrina.

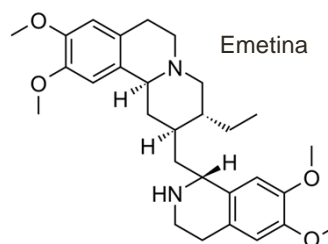
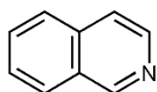
ISOQUINOLEÍNAS

Grupo pequeño, de escasa importancia terapéutica.

No destacable ni abarcable en esta síntesis.

Aunque la emetina de la Ipecacuana podría incluirse aquí de un modo más somero, se ha incluido dentro del grupo de las bencilisoquinoleínas.

Isoquinoleína



BENCILISOQUINOLEÍNAS

Grupo complejo: a partir de un metabolito común se generan distintos tipos estructurales en función de la ciclación.

- A. Bencilisoquinoleínas
- B. Bisbencilisoquinoleínas
- C. Aporfinoides
- D. Protoberberinas y derivados
- E. Morfinanos
- F. Feniletilisoquinoleínas
- G. Isoquinoleín-terpenos.

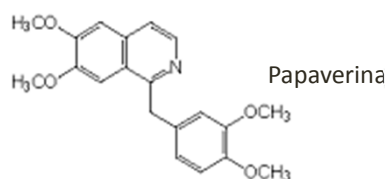
BENCILISOQUINOLEÍNAS

A. Bencilisoquinoleínas en sentido estricto.

Muchos alcaloides en el grupo. Sólo uno con interés:

Papaverina → relajante del músculo liso. Usada como antiespasmódico intestinal, vesical y uterino, generalmente asociada a otros fármacos espasmolíticos. Procede del opio, pero carece de efectos sobre SNC.

Otros alcaloides tienen interés en la medicina tradicional, al margen de la oficial.



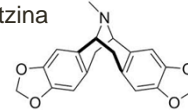
BENCILISOQUINOLEÍNAS

También tienen entre otros compuestos, los alcaloides de:



Amapola de california,
Eschscholzia californica

eschscholtzina



Loto indio, ***Nelumbo nucifera***



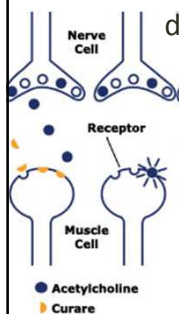
BENCILISOQUINOLEÍNAS

B. Bisbencilisoquinoleínas

Grupo amplio y complejo. Destaca:

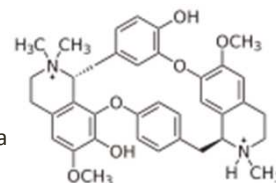
Tubocurarina (d-tubocurarina) → fármaco *curarizante* no despolarizante: actúa bloqueando competitivamente los R. nicotínicos postsinápticos de la unión neuromuscular.

→ Bloquea el impulso nervioso (es reversible) y paraliza los músculos estriados. Partiendo de músculos de ojos, cara, faringe y miembros, termina con parálisis total (según dosis). Puede generar muerte por asfixia.



Requiere administración parenteral (V/P). Uso abandonado recientemente en pro de moléculas sintéticas análogas estructuralmente.

D- tubocurarina



La Tubocurarina procede del **curare**: término que designa a diferentes preparaciones de plantas usadas por los nativos de Sudamérica para cazar. Son productos complejos de diverso origen botánico, pero con idénticas actividades farmacológicas. El efecto se manifiesta rápidamente (la presa no puede huir), y sólo se manifiesta por V/P (presa no tóxica). Destacan las especies de *Chondrodendron* y *Curarea* (Menispermáceas).



Chondrodendron tomentosum

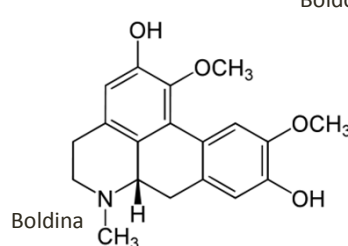
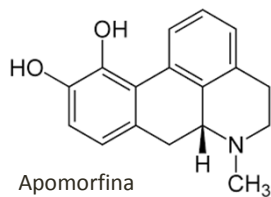
BENCILISOQUINOLEÍNAS

C. Aporfinoides

Grupo extenso, de interés químico y quimiotaxonómico, pero escaso en terapéutica.

Ninguno natural se usa actualmente. Solo es destacable la **apomorfina**, derivado semisintético de la morfina usado como emético y con propiedades antiparkinsonianas.

La **boldina** del boldo (*Peumus bolbus*, Monimiáceas) es responsable, junto con sus flavonoides y A.E., de las propiedades digestivas de la droga (hojas de boldo).



Boldo



BENCILISOQUINOLEÍNAS

D. Protoberberinas y derivados

Varios compuestos naturales con utilidad terapéutica:

Noscapina o narceína, derivada de esculerina → antitusígeno derivado del opio pero sin los efectos de los morfínicos. Actúa a nivel central y periférico. Se asocia con otros fármacos.

Berberina → antimicrobiana (antiséptica y antidisentérica) y posible anticancerosa. Usada en medicina tradicional en diferentes drogas. *Berberis vulgaris* (*B. hispanica*...), agracejo.

Sanguinarina y queletrina → en *Sanguinaria canadensis*, usadas como antimicrobianas y antiinflamatorias.



Berberis vulgaris



Sanguinaria canadensis

Fumaricina y otros → en *Fumaria officinalis*, usada como colerética y espasmolítica.

Roeadina → en *Papaver rhoeas*, usado como antitusígeno y sedante.

Quelidonina y derivados → en *Chelidonium majus*, usada como antiverrucoso (citotóxico) y antivírico-antibacteriano.



Fumaria officinalis



Papaver rhoeas



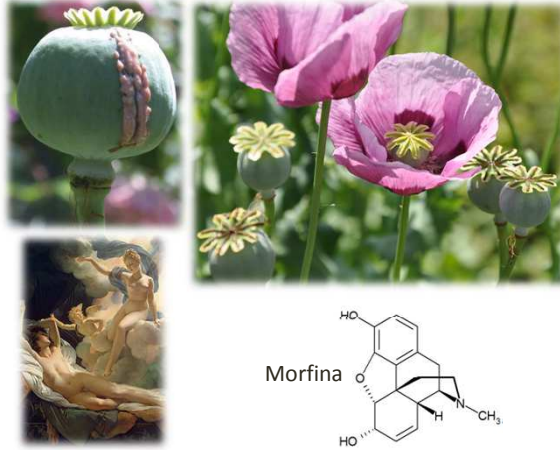
Chelidonium majus

BENCILISOQUINOLEÍNAS

E. Morfinanos

Grupo reducido, pero de elevado interés farmacéutico.

Destaca la **morfina**, alcaloide mayoritario y más activo del opio de *Papaver somniferum*, potente analgésico. También **codeína**.



Opio (Látex de *Papaver somniferum*, Papaveráceas)



Opio (Látex de *Papaver somniferum*, Papaveráceas)

La var. *nigrum* se cultivaba en Europa por sus semillas, fuente de aceite con ácidos grasos insaturados.

Recolección: corte en la cápsula, secado al aire y recolección por raspado al día siguiente.

Cultivo legal (bajo estricto control gubernamental: 330 ton de morfina en 1997) e ilegal (opio, heroína..., en Pakistán, Afganistán, Irán, Tailandia, Birmania y Laos, principalmente).



Opio (Látex de *Papaver somniferum*, Papaveráceas)

La **droga** es el látex y las cápsulas. La “paja de adormidera” (restos vegetales) también se usa como fuente de alcaloides.

Características del opio: pasta de sabor picante y amargo, olor característico y consistencia variable.

Composición: 10-15% de agua, azúcar, ácidos orgánicos (destaca ac. mecónico) y alcaloides (10-20%). Destacan:

Morfina: el más abundante (10-12%)

Codeína: derivado natural (2,5-5%)

Tebaína: derivado natural (<1%)

Noscapina (narcotina) (2-10%)

Papaverina (grupo de los alcaloides bencilisoquinoleínicos) (0,5-1,5%)

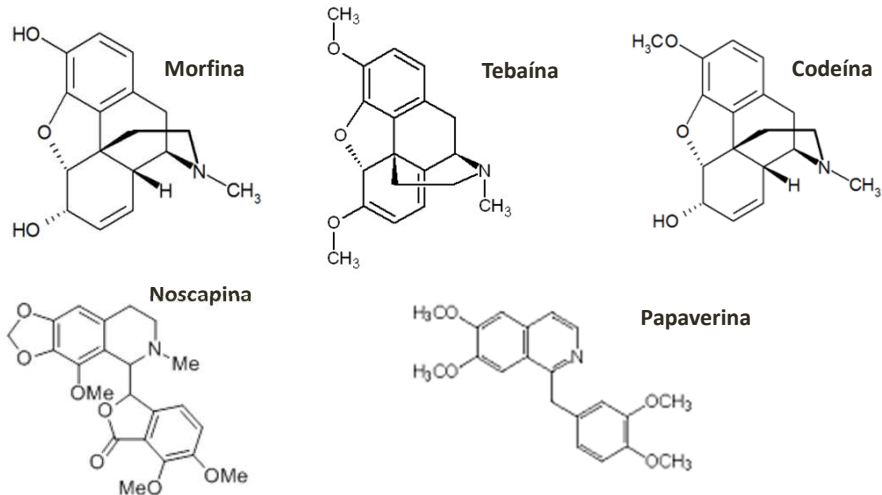
Otros variados de grupos diferentes (más de 20 ≠)

— } Morfinanos

— } Protoberberina

Opio (Látex de *Papaver somniferum*, Papaveráceas)

Principales alcaloides del opio:



Acción farmacológica de los morfínanos

Morfina:

- | | | |
|-------------|---|--|
| Centrales | } | 1. Analgésico : principal acción por su interés terapéutico. Analgesia selectiva: deprime la percepción nociceptiva y eleva el umbral del dolor. Alivia o suprime dolores de ↑ intensidad, evita la sensación de angustia y la sustituye por una placentera o de euforia. |
| | | 2. Hipnótico . |
| | | 3. Depresor respiratorio por depresión del centro respiratorio bulbar: ↓ frecuencia del ritmo respiratorio y ↓ sensibilidad al CO ₂ y la hipoxia. Efecto indeseable. |
| | | 4. Antitusígeno . Deprime el centro de la tos. |
| | | 5. Miosis intensa. Contrae la pupila por actuar sobre el nervio oculo-motor. Se contrarresta con atropina. |
| Periféricos | } | 6. Nauseas y vómitos , debido a una estimulación de la zona del vómito (efecto gatillo). Se desarrolla tolerancia frente a este efecto emético. |
| | | 7. Hipotensión , vasodilatación arterial y venosa. |
| | | 8. ↓ motilidad gastrointestinal → estreñimiento. Por actuar sobre la musculatura lisa. Efecto indeseable. |



Acción farmacológica de otros morfínicos

Mecanismo de acción de la morfina:

Interactúa con los receptores opiáceos del SNC (agonista puro), a nivel enzimático ((-) adenilatociclasa \rightarrow \downarrow AMPc) \rightarrow apertura de canales de K⁺ \rightarrow hiperpolarización y \downarrow activ. bioeléctrica de la neurona \rightarrow no se libera el neurotransmisor del dolor (sustancia P).

La *dependencia* se explica en base a este mecanismo: se inhibe la producción de encefalinas; además el nº de receptores \uparrow \rightarrow se genera *tolerancia*. En uso reiterado los receptores no pueden ser saturados por sus ligandos naturales (encefalinas, endorfinas) \rightarrow síndrome de abstinencia.

Codeína: analgésico y, principalmente, antitusígeno. Se usa junto a AINEs para potenciar su efecto. Provoca estreñimiento.

Tebaína: interés sintético \rightarrow síntesis codeína y otros.

Acción farmacológica de otros alcaloides del opio (no morfínicos)

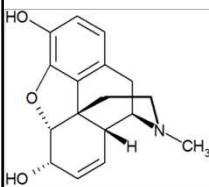
Noscapina: antitusígeno.

Papaverina: espasmolítica. Relaja la musculatura lisa a nivel periférico, arterial, pulmonar, etc.

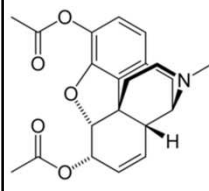


La HEROÍNA[®] es un derivado semisintético de la morfina (retosques estructurales), inicialmente usada contra la tos y tuberculosis. Es una de las drogas más adictivas.

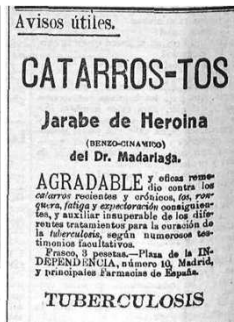
Morfina



Heroína[®]



Anuncio de heroína como



BENCILISOQUINOLEÍNAS

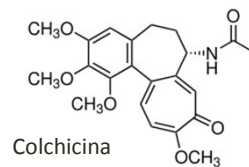
F. Feniletilisoquinoleínas

Solamente en uso colchicina y demecolcina.

- **Colchicina** de las semillas y bulbo de *Colchicum autumnale*:
 - Antimitótica: debido a que despolariza la tubulina impide la formación del huso mitótico y paraliza la metafase → actividad potencial como antitumoral (no usado por su toxicidad). Usado en biotecnología para alterar el nivel de ploidía de las células.
 - Usado en el tratamiento de ataques de gota y para su prevención: antiinflamatorio específico de las artritis inducidas por cristales de urato sódico.
 - Altamente tóxica → estricto control médico.
- **Demecolcina**, relacionado con el anterior pero no tóxico es usado en el tratamiento de leucemia y ciertos linfomas.



Colchicum autumnale



Colchicum autumnale

Cólchico en textos antiguos de Materia Médica: 1. Materia Médica de Dioscórides (versión de Andrés de Laguna, Salamanca 1555) y 2. en el papiro de Ebers (Egipto, 1500 AC). Las indicaciones son similares a las actuales (gota, artritis)

1.



2.



BENCILISOQUINOLEÍNAS

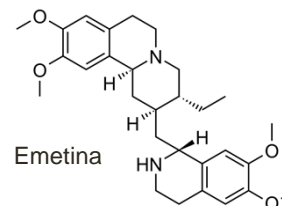
G. Isoquinoleín-terpenos.

Emetina de la raíz de ipecacuana
(*Cephaelis ipecacuanha*, Rubiáceas).



Con propiedades :

- **Emética:** provoca el movimiento reflejo visceral por mecanismo serotoninérgico.
 - **Expectorantes:** por estimulación gastrointestinal y fluidificación del esputo.
 - **Antiamebiano:** actúa selectivamente sobre los parásitos.
- Es altamente tóxica: solo se administra si hay resistencia a otros fármacos antiamebianos.



LECTURAS RECOMENDADAS

Historia del curare

Algunos capítulos del libro de W. Davis "El Río"

Curares y timbós, venenos del Amazonas. En

<http://www.neurologia.com/pdf/Web/5511/bi110689.pdf>

Historia del opio

http://www.nationalgeographic.com.es/historia/grandes-reportajes/de-medicina-a-adiccion-el-opio-en-occidente_7691

The Opium Alkaloids

https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1953-01-01_3_page005.html

Sobre la efedrina como medicamento

<http://www.vademecum.es/principios-activos-efedrina-r03ca02>