

## Chalconas

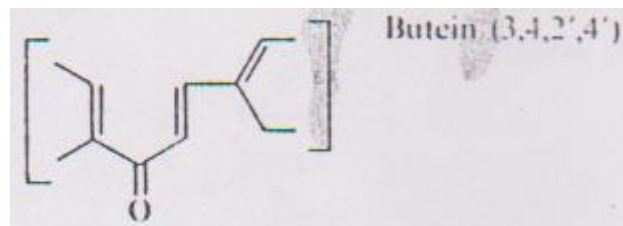


Figura 218. Bulein (3,4,2',4')

## Dihydroxichalconas

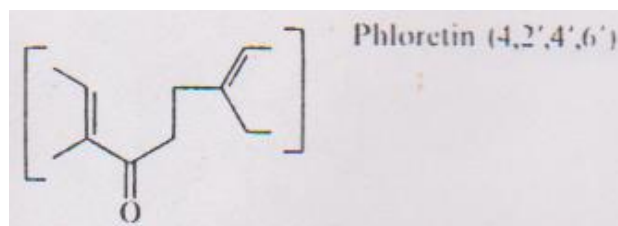


Figura 219. Phloretin (4,2',4',6')

## Aurones

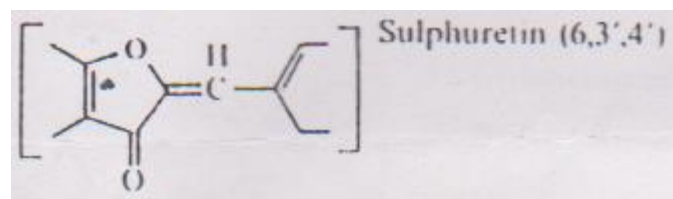


Figura 220. Sulphurelin (6,3',4')

Varias aglyconas tienen uno o más grupos hidroxilo unido a un azúcar por un enlace glicosídico  $\beta$ , con excepción del L-rhamnósido y L-arabinósido que es  $\alpha$ . Los flavonoides contienen monosacáridos, disacáridos o trisacáridos, sus residuos son llamados monosidos, disidos o trisidos, respectivamente. Compuestos por dos grupos hidroxilos unidos a residuos de monosacáridos, podría ser un dimonosido o con diferentes azúcares.

## Flavonas y flavonoles

Absorben la luz de longitud de onda corta. Patrónes de listas, manchas o círculos en flores, visibles a los insectos, guías de néctar y polen, protección foliar a excesiva radiación ultravioleta.

En las flores las flores las **flavonas y flavonoles** absorben a longitudes de onda más cortas que las antocianinas por lo que no son visibles para el ojo humano. Sin embargo los insectos que ven en el rango del UV responden a flavonas y flavonoles como señales de atracción.

## **Dietas y flavonoides**

Los flavonoides no poseen las características de las vitaminas: no son aminos y conforman otro grupo químico, pero por su acción protectora y la imposibilidad del organismo humano de producirlos merecen ser incorporados al grupo de los nutrientes esenciales. Aunque los hábitos alimenticios son muy diversos en el mundo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día, siendo predominantes los flavonoles especialmente la quercitina. Las fuentes alimenticias principales de los flavonoles son, entre otras, el té negro, las cebollas, las manzanas, la pimienta negra —que contiene cerca de 4 g/kg de quercitina, y bebidas alcohólicas como vino y cerveza. De los alimentos, el té es una de las fuentes principales de quercitina. La ingesta promedio de flavonoles y flavonas se sitúa entre los 20 y 26 mg/día. Excede, por tanto, a la de otros antioxidantes en la dieta, tales como el beta-caroteno (2-3 mg/día) y la vitamina E (7-10 mg/día) y es igual aproximadamente a un tercio de la vitamina C (70-100 mg/día). Los flavonoides representan, pues, una contribución importante al potencial antioxidante de la dieta humana. La concentración total de compuestos polifenólicos en el vino varía entre 1,8 y 4,0 g/l, con un promedio de 2,57 g/l para el vino tinto y de 0,16 a 0,3 g/l, con un promedio de 0,24 g/l para el vino blanco. En muestras de cerveza embotelladas se han encontrado cantidades de hasta 29 nmol/l.

## **Síntesis, absorción y metabolismo**

Los flavonoides se sintetizan en las plantas y participan en la fase dependiente de luz de la fotosíntesis, durante la cual catalizan el transporte de electrones. Su formación tiene lugar a partir de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina y también de unidades de acetato.

La fenilalanina y la tirosina dan lugar al ácido cinámico y al ácido parahidroxicinámico, que al condensarse con unidades de acetato, originan la estructura cinamol de los flavonoides. Posteriormente se forman los derivados glicosilados o sulfatados.

El metabolismo de los flavonoides es intenso y una parte importante se excretan por la orina. La transformación de los flavonoides tiene lugar en dos localizaciones: en primer lugar en el hígado, por medio de reacciones de biotransformación de fase I en las que se introducen o exponen grupos polares; en segundo lugar en el colon mediante reacciones de biotransformación de fase II, en las que los microorganismos degradan los flavonoides no absorbidos.

La conjugación con el ácido glucurónico, sulfatos, o glicina, parecen tener lugar tanto para los flavonoides como para sus metabolitos procedentes del colon. Los conjugados, solubles en agua, pueden excretarse por la orina. Para evaluar los efectos biológicos de los flavonoides, así como de cualquier fármaco o componente alimenticio, uno de los más importantes aspectos es la biodisponibilidad, en la que influyen factores tales como estructura química, absorción, distribución y eliminación.

## **Accion antioxidante de los flavonoides**

La capacidad de los polifenoles vegetales para actuar como antioxidantes en los sistemas biológicos fue ya reconocida en los años treinta; sin embargo, el mecanismo antioxidante fue ignorado en gran medida hasta hace poco tiempo.

El creciente interés en los flavonoides se debe a la apreciación de su amplia actividad farmacológica. Pueden unirse a los polímeros biológicos, tales como enzimas, transportadores de hormonas, y ADN; quelar iones metálicos transitorios, tales como  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , catalizar el transporte de electrones, y depurar radicales libres. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como DM, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal, e inflamaciones. Otras actividades que merecen ser destacadas son sus acciones antivirales y antialérgicas, así como sus propiedades antitrombótica y antiinflamatorias.

Los criterios químicos para establecer la capacidad antioxidante de los flavonoides, son:

- Presencia de estructura O-dihidroxi en el anillo B; que confiere una mayor estabilidad a la forma radical y participa en la deslocalización de los electrones.
- Doble ligadura, en conjunción con la función 4 - oxo del anillo C.
- Grupos 3- y 5-OH con función 4-oxo en los anillos A y C necesarios para ejercer el máximo potencial antioxidante.

Siguiendo estos criterios, el flavonoide quercitina es el que mejor reúne los requisitos para ejercer una efectiva función antioxidante. Su capacidad antioxidante medida como Trolox es de 4,7 mM, lo que resulta 5 veces mayor al demostrado por las vitaminas E y C y tiene una hidrosolubilidad similar a la de la vitamina E.

La función antioxidante de la quercitina muestra efectos sinérgicos con la vitamina C. El ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercitina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones antioxidantes durante más tiempo. Por otra parte, la quercitina protege de la oxidación a la vitamina E, con lo cual también presenta efectos sinergizantes.

Así, se ha demostrado que el flavonoide inhibe la fotooxidación de la vitamina E en la membrana celular de las células sanguíneas en presencia de hematoporfirina como fotosensibilizador. Los flavonoides retiran oxígeno reactivo especialmente en forma de aniones superóxidos, radicales hidroxilos, peróxidos lipídicos o hidroperóxidos. De esta manera bloquean la acción deletérea de dichas sustancias sobre las células. Sus efectos citoprotectores son, por ejemplo, bien patentes en fibroblastos de la piel humana, queratinocitos, células endoteliales y ganglios sensoriales cultivados en presencia de sulfoxina-

butionina, un inhibidor irreversible de la glutatión sintetasa. Diversos flavonoides han mostrado su eficiencia para eliminar los procesos de peroxidación lipídica del ácido linoleico o de los fosfolípidos de las membranas, la peroxidación de los glóbulos rojos o la autooxidación de los homogeneizados de cerebro. Asimismo, se ha comprobado su potente capacidad de inhibir in vitro la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los macrófagos y reducir la citotoxicidad de las LDL oxidadas. De hecho, las poblaciones que consumen productos ricos en flavonoides estadísticamente presentan menores riesgos de afecciones cardiovasculares.

En el hígado se ha descrito que la quercitina es capaz de inhibir la activación de las células estrelladas así como la producción de óxido nítrico, alterando vías de expresión de proteínas celulares y en estudios in vitro se ha comprobado que diversos flavonoides inhiben la expresión de la óxido nítrico sintetasa y la formación de óxido nítrico en macrófagos estimulados por LPS.

En ensayos clínicos, se ha comprobado que la administración profiláctica de flavonoides disminuye la producción de radicales libres en la reperfusión después del bypass en cirugía de reemplazamiento vascular. Además, flavonoides como la quercitina y el kaempferol son importantes para el control de las concentraciones intracelulares de glutatión. Actuando a nivel del gen de regulación, son capaces de aumentar el nivel en un 50%, induciendo el sistema antioxidante celular y contribuyendo así a la prevención de enfermedades.

Los flavonoides protoantocianídicos pueden ser absorbidos por las membranas celulares y protegerlas de la acción de los radicales libres. Tienen la ventaja de ser liposolubles e hidrosolubles: es decir, se disuelven en lípidos o en agua. Por eso, en contraste con otros antioxidantes que no poseen esa doble cualidad, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y pueden proteger a las células cerebrales, que son muy sensibles a las lesiones producidas por los radicales libres.

Además combaten la inflamación, y las alergias y aumentan la efectividad de las células natural killer del sistema inmunológico. De hecho, se ha demostrado que los flavonoides pertenecientes a plantas medicinales de Tafi del Valle, Tucumán (Argentina), tienen actividad antimicrobiana.

### **Flavonoides y carcinogenesis**

Un número creciente de sustancias naturales se han identificado como moduladoras del proceso de carcinogénesis; entre ellas se encuentran los flavonoides que han demostrado poseer efectos antimutagénicos y anticarcinogénicos. Diversos datos experimentales han demostrado la acción antiproliferativa y anti- carcinogénica, así como el papel de agente quimiopreventivo de los flavonoides.

Entre los numerosos fenómenos que tienen lugar durante el proceso carcinogénico y que ofrecen opción para la modulación mediante factores externos, se encuentran la formación de metabolitos carcinógenos, que se forman por la acción de enzimas citosólicas y microsómicas. Estas enzimas controlan este paso crítico en el proceso carcinógeno. Estudios in vivo e in vitro

han demostrado que los flavonoides pueden modular su actividad. En experimentos in vitro se ha confirmado el papel protector de la quercitina, la cual ejerce efectos de inhibición frente a células cancerígenas en humanos: en colon, glándula mamaria y ovario, en región gastrointestinal y en la leucemia.

Una posible explicación a estos efectos anticancerígenos podría derivarse del incremento que algunos flavonoides producen en las concentraciones intracelulares de glutatión a través de la regulación de la expresión de la enzima limitante en su síntesis<sup>58</sup>. Asimismo, en lo que respecta a la prevención del cáncer de mama, podría deberse a su potente capacidad de inhibir la actividad de la aromatasas evitando de esta forma la conversión de andrógenos en estrógenos.

Debe destacarse que las propiedades prooxidantes y mutagénicas de los flavonoides se hallan unidas a la acción de eliminar radicales libres que tienen estos compuestos. Sin embargo, lo que determina el carácter antioxidante o prooxidante de esta reacción inicial es, como ya se mencionó previamente, la estabilidad/labilidad redox del compuesto radical formado a partir del flavonoide original. La autotoxidación del radical aroxilo o la formación de compuestos ternarios entre el ADN, el cobre y los flavonoides, son posibles explicaciones de la mutagenicidad mediada por los flavonoides<sup>80</sup>; ahora bien, dichas acciones sólo parecen producirse cuando las dosis de flavonoides utilizadas son muy altas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- <http://www.nutricionhospitalaria.com/mostrarfile.asp?ID=3338>

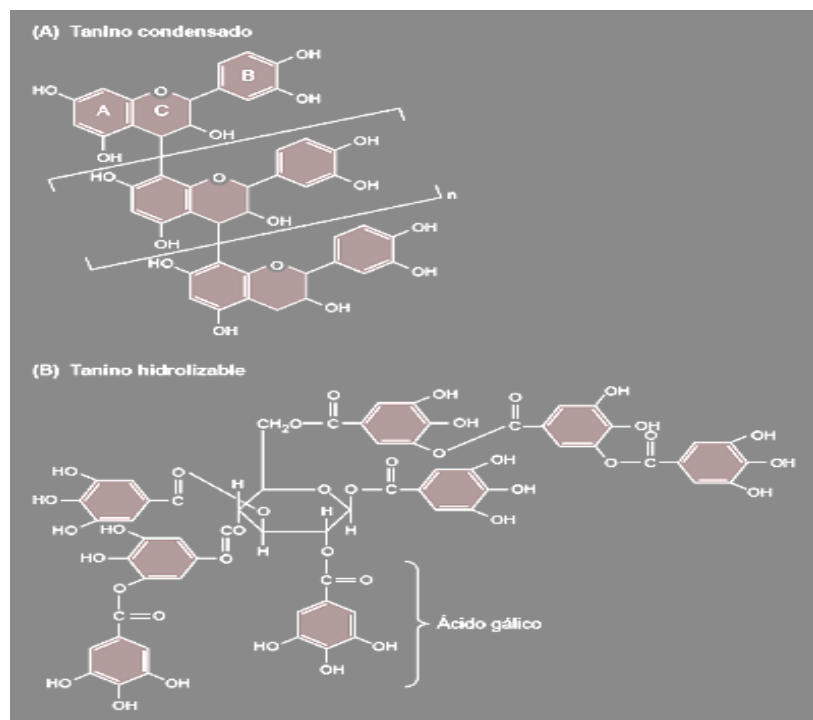
## LOS TANINOS

También son flavonoides, tienen sabor astringente en la boca, Ej. El vino tinto, que disminuye el colesterol del hombre. Los vinos más astringentes tienen más taninos. Recomiendan consumo diario de vino contra el colesterol.

Son compuestos fenólicos poliméricos que se unen a proteínas desnaturalizándolas. El nombre de tanino procede de la antigua práctica de utilizar extractos vegetales para convertir la piel animal en cuero (en el curtido, se unen al colágeno aumentando su resistencia al calor, al agua y a microorganismos). Existen dos categorías: taninos condensados y taninos hidrolizables.

**Los taninos condensados** son polímeros de unidades de flavonoides unidas por enlaces C-C, los cuales no pueden ser hidrolizados, pero sí oxidados por un ácido fuerte para rendir antocianidinas. Los **taninos hidrolizables** son polímeros heterogéneos que contienen ácidos fenólicos, sobre todo ácido gálico y azúcares simples; son más pequeños que los condensados y se hidrolizan más fácilmente.

Generalmente son toxinas debido a su capacidad de unirse a proteínas. También actúan como repelentes alimenticios de muchos animales que evitan, en el caso de los mamíferos, plantas o partes de plantas que contienen altas concentraciones de taninos. Esto ocurre en los frutos inmaduros en los que se concentran los taninos en la piel. Sin embargo, los taninos del vino tinto tienen efecto beneficioso en la salud humana al bloquear la formación de endotelina-1, una molécula señal que provoca vasoconstricción.



**Figura 221.** Estructura química de los taninos condensados(A) e Hidrolizables (B).

## ALCALOIDES

Tienen más efecto farmacológico. En altas dosis es tóxico, en bajas dosis tiene efecto farmacológico. En medicina se utiliza la morfina, codeína, atropina, efedrina. Cada alcaloide tiene un aminoácido específico. O sea el aminoácido es su precursor. Es también defensa de la planta contra herbívoros, es resistencia a patógenos, también genera alelopatía. **La alelopatía** es un fenómeno biológico por el cual un organismo produce uno o más compuestos bioquímicos que influyen en el crecimiento, supervivencia o reproducción de otros organismos.

Familias ricas en alcaloides:

- Papaveraceae
- Berberidaceae
- Leguminosae
- Boraginaceae
- Apocynaceae
- Asclepidaceae
- Liliaceae
- Ranunculaceae
- Rubiaceae
- Solanaceae
- Rutaceae

Son ricos en alcaloides los tejidos jóvenes en crecimiento, raíces, flores, semillas, plántulas, tejidos fotosintéticamente activos. Los alcaloides pueden representar el 10% de la m.s.t.

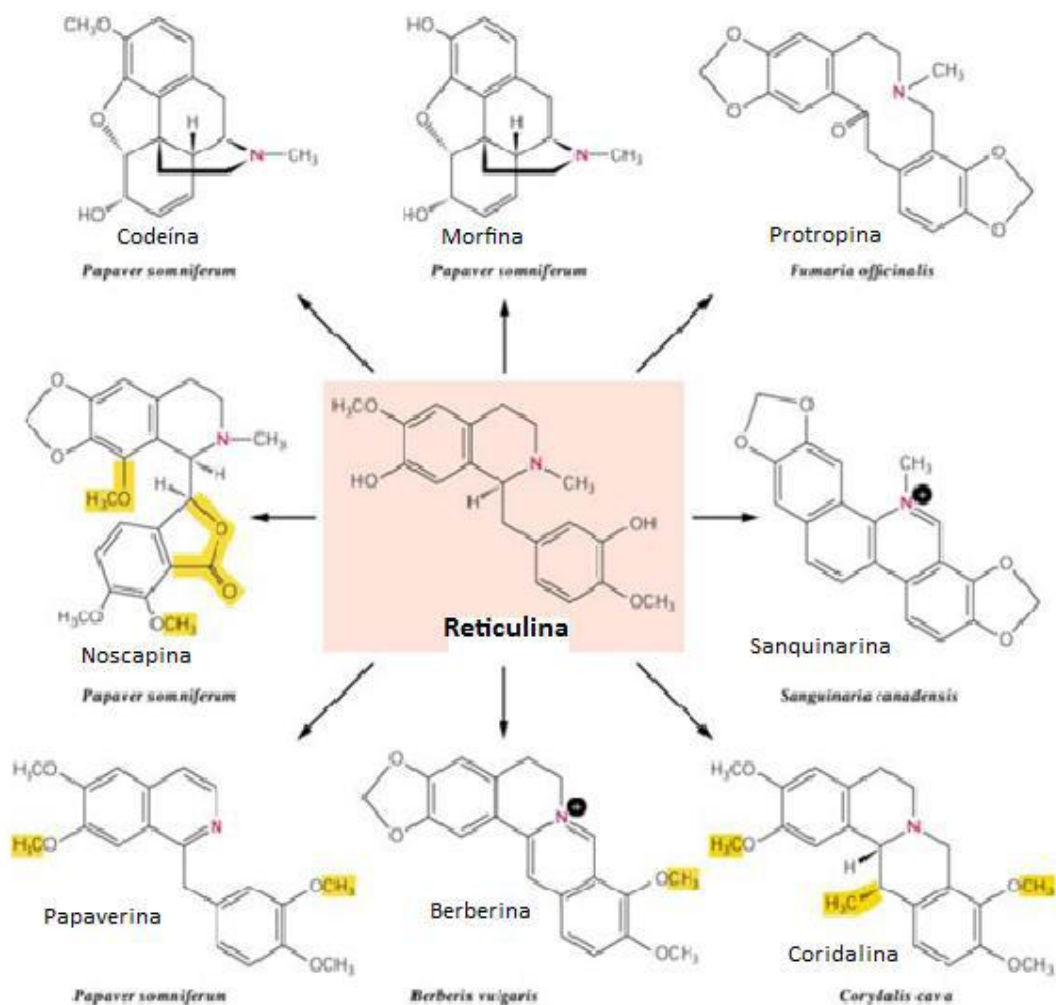
Los alcaloides son una gran familia de más de 15.000 metabolitos secundarios que tienen en común tres características: son solubles en agua, contienen al menos un átomo de nitrógeno en la molécula, y exhiben actividad biológica. La mayoría son heterocíclicos, aunque algunos son compuestos nitrogenados alifáticos (no cíclicos) como la mescalina o la colchicina, por ejemplo. Se encuentran en el 20% aproximadamente de las plantas vasculares, la mayoría dicotiledóneas herbáceas.

A los valores normales de pH del citosol y de la vacuola (7,2 y 5-6, respectivamente), el nitrógeno está protonado lo cual confiere el carácter básico o alcalino de estos compuestos en solución. En humanos, los alcaloides generan respuestas fisiológicas y psicológicas la mayoría de ellas consecuencia de su interacción con neurotransmisores. A dosis altas, casi todos los alcaloides son muy tóxicos.

Sin embargo, a dosis bajas tienen un alto valor terapéutico como relajante muscular, tranquilizante, antitusivos o analgésicos. Se sintetizan normalmente a partir de lisina, tirosina y triptófano, aunque algunos como la nicotina y compuestos relacionados derivan de la ornitina.

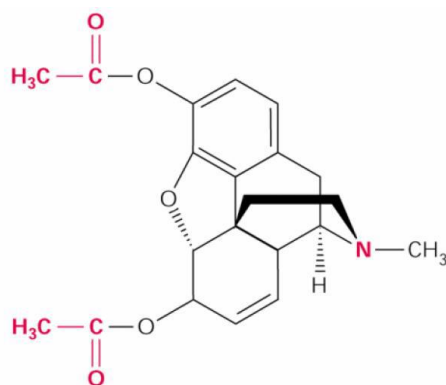
El opio es quizá uno de los primeros alcaloides conocidos, el exudado (látex) de la cápsula inmadura de *Papaver somniferum*. Este exudado contiene una

mezcla de más de 20 alcaloides diferentes entre los que se encuentran la morfina y la codeína. Ambos alcaloides pertenecen a un grupo denominado alcaloides isoquinolínicos que sintetizan a partir de la reticulina.



**Figura 222.** Estructura química de los alcaloides derivados de reticulina.

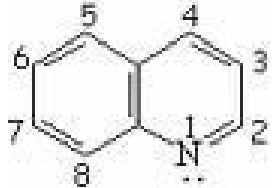
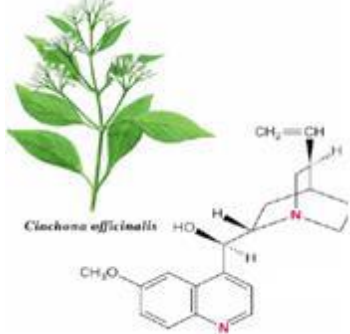
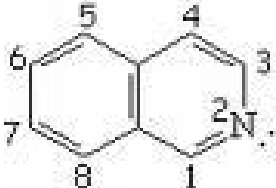
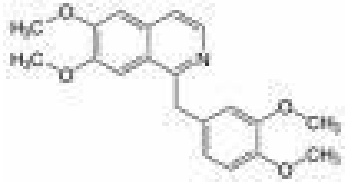
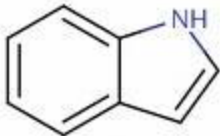
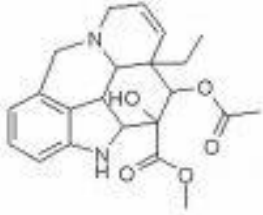
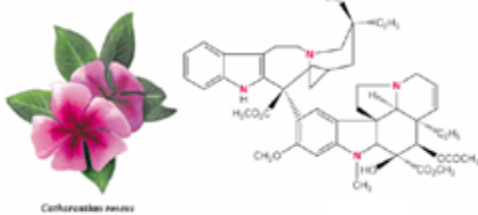
La heroína es un alcaloide semisintético formado por acetilación de la morfina.

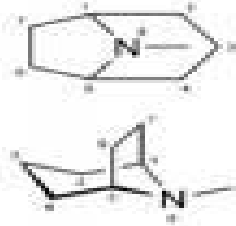
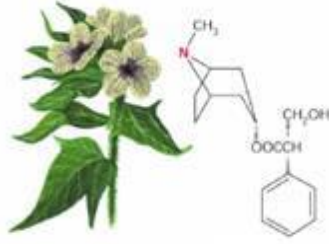
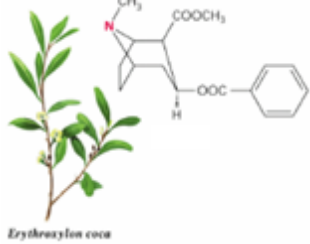


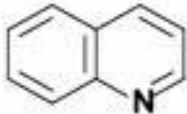
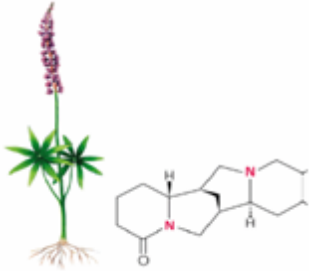
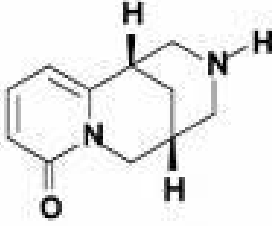
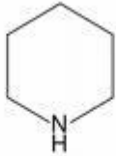
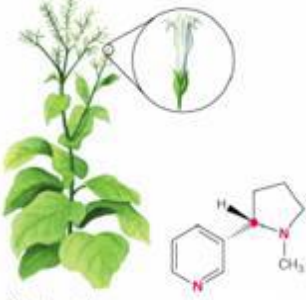
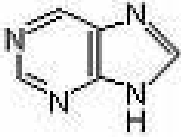

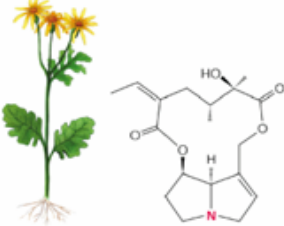
**Figura 223.** Estructura química de la heroína.



**Cuadro 15. Los alcaloides se clasifican en función de los anillos presentes en la molécula.**

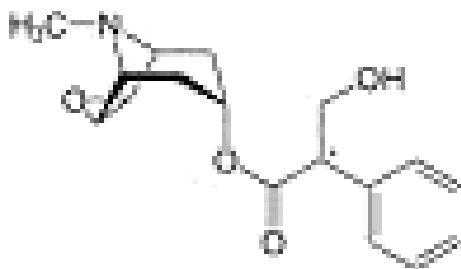
Clase de alcaloide	Ejemplos	
<p>Quinolina</p> 	<p>Quinina</p>  <p><i>Cinchona officinalis</i></p>	
<p>Isoquinolina</p> 	<p>Papaverina</p> 	<p>Morfina Codeína</p>
<p>Indol</p> 	<p>Vindolina</p> 	<p>Vinblastina</p>  <p><i>Catharanthus roseus</i></p>

<p>Tropano</p> 	<p>Atropina</p>  <p><i>Hyoscyamus niger</i></p>	<p>Cocaína</p>  <p><i>Erythroxylon coca</i></p>
--	--	--

<p>Quinolizidina</p> 	<p>Lupanina</p>  <p><i>Lupinus polyphyllus</i></p>	<p>Citisina</p> 
<p>Piperidina</p> 	<p>Nicotina</p>  <p><i>Nicotiana glauca</i></p>	
<p>Purina</p> 	<p>Cafeína</p>  <p><i>Coffea arabica</i></p>	
	<p>Senecionina</p>  <p><i>Senecio jacobaea</i></p>	

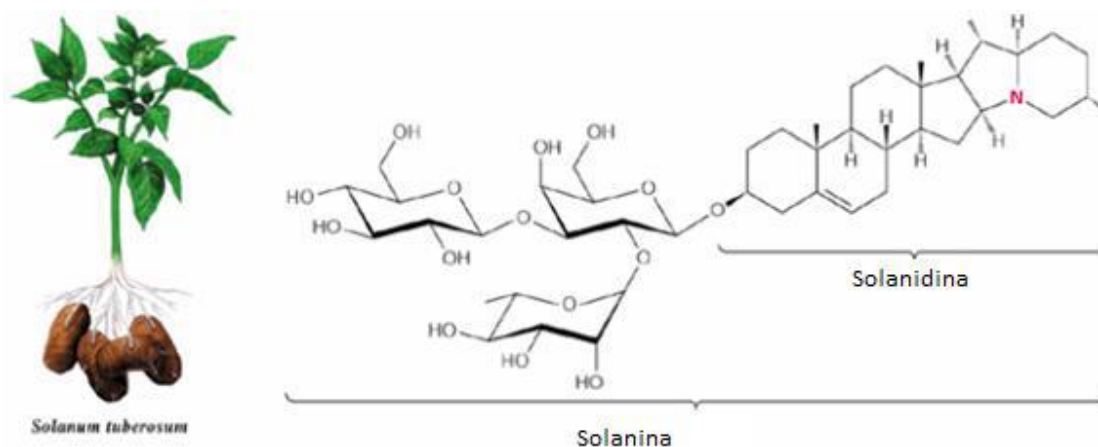
### Clases de alcaloides y ejemplos.

Algunas solanáceas (los géneros *Datura*, *Hyoscyamus* y *Atropa*) contienen alcaloides tóxicos como la escopolamina presente en *Datura stramonium* o la atropina de *Hyoscyamus niger*.



**Figura 224.** Estructura química de la escopolamina.

La patata contiene el alcaloide solanina, un inhibidor de colinesterasa que interfiere en la transmisión nerviosa. Los tubérculos sometidos a alta intensidad de luz pueden llegar a sintetizar niveles tóxicos de solanina.



**Figura 225.** Estructura química de la solanina.

Etimológicamente, alcaloide es lo que tiene algo del álcali o que se parece a los álcalis. En realidad son sustancias que se comportan como aquéllos en relación con los ácidos y que además, contienen cierta parte de nitrógeno y que actúan sobre el organismo humano con gran energía. Es decir, son sustancias venenosas que cuando se emplean en dosis muy pequeñas, actúan como remedios curativos.

En este importante grupo de compuestos se incluyen principios activos dotados de actividades marcadas y/o de toxicidad. La palabra **alcaloide** fue utilizada por primera vez por W. Meissner en el primer cuarto del siglo XIX (1819) para designar algunos compuestos activos que se encontraban en los vegetales y que poseían carácter básico. Más tarde, Winterstein y Trier (1910) definieron los alcaloides, en un sentido amplio, como compuestos básicos, nitrogenados, de origen vegetal o animal.

La morfina fue el primer alcaloide descubierto y aislado en estado de pureza. Pero más o menos rápidamente se fueron hallando otros: en el café, la cafeína;

en la corteza de los quinos, la quinina, en la belladona, la atropina, en las hojas de la coca del Perú, la cocaína

En la actualidad se conocen más de 5000 alcaloides, restringidos a un número corto de familias botánicas y se continúa investigando en la búsqueda de nuevos compuestos pertenecientes a este grupo.

Su distribución es abundante en Angiospermas, especialmente Dicotiledóneas, siendo familias particularmente ricas: Apocynaceae, Asteraceae, Loganiaceae, Papaveraceae, Rubiaceae, Ranunculaceae, Solanaceae, etc. Entre las Monocotiledóneas destaca su presencia en dos familias: Amaryllidaceae y Liliaceae. Aparecen raramente en hongos, Criptógamas y Gimnospermas.

Respecto a la zona de elaboración, de una o de otra manera toda la planta sintetiza alcaloides. El tabaco, por ejemplo, no produce la nicotina ni en las hojas ni en el tallo, sino en la raíz, y una vez existente en ésta, la circulación de la savia la acarrea a los vástagos.

En la adormidera ocurre lo mismo. Los alcaloides del opio se encuentran en la raíz de esta planta, en los tallos, en las hojas, y se acumulan en gran cantidad en las cabezas del Papaver. Pero los alcaloides del opio, lo mismo que la nicotina del tabaco, no llegan a las simientes. Estas contienen sólo aceite y son inocuas.

### ALCALOIDES “TROPANO”

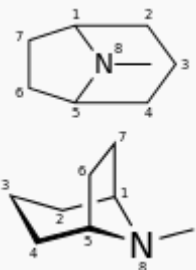
Son alcaloides que poseen una estructura bicíclica hidroxilada, esterificada con ácidos orgánicos, que se origina por la condensación de un anillo pirrolidínico y otro piperidínico, compartiendo dos átomos de carbono.

El anillo piperidínico presenta una conformación en forma de silla. La disposición espacial del grupo alcoholico situado sobre el C<sub>3</sub>, determina la existencia de dos tipos de estructuras tropánicas: 3- $\alpha$ -hidroxitropano o tropanol (hiosciamina, atropina, escopolamina) y 3- $\beta$ -hidroxitropano o pseudotropanol (cocaína, tropococaína).

Los ácidos orgánicos pueden ser alifáticos (butírico, angélico, tíglico, etc.) o aromáticos (trópico, apotrópico, truxílico).

**Tropano** es un compuesto orgánico [nitrogenado](#) biciclo con [fórmula química](#)  $C_8H_{15}N$ . Es conocido fundamentalmente por el grupo de [alcaloides](#) derivado de este (denominado [alcaloides tropánicos](#)), que incluye, entre otros, [atropina](#) y [cocaína](#). Ambos compuestos contienen [tropinona](#) de la que se deriva el tropano. Los alcaloides tropánicos aparecen en [plantas](#) de las familias [Solanaceae](#) (Datoreae, [Datura](#), [Latua](#),<sup>1</sup> <sup>2</sup> [Duboisia](#),<sup>3</sup> [Schizanthus](#)), [Erythroxylaceae](#) ([coca](#))<sup>4</sup> <sup>5</sup> y Convolvulaceae<sup>6</sup> ([Calystegia sepium](#).<sup>7</sup> e [Ipomoea violacea](#)). El 8-Azabicyclo [3.2.1] octano (el derivado tropano sin el grupo 8-[metilo](#)) se conoce como nortropano nor-tropano.<sup>8</sup>

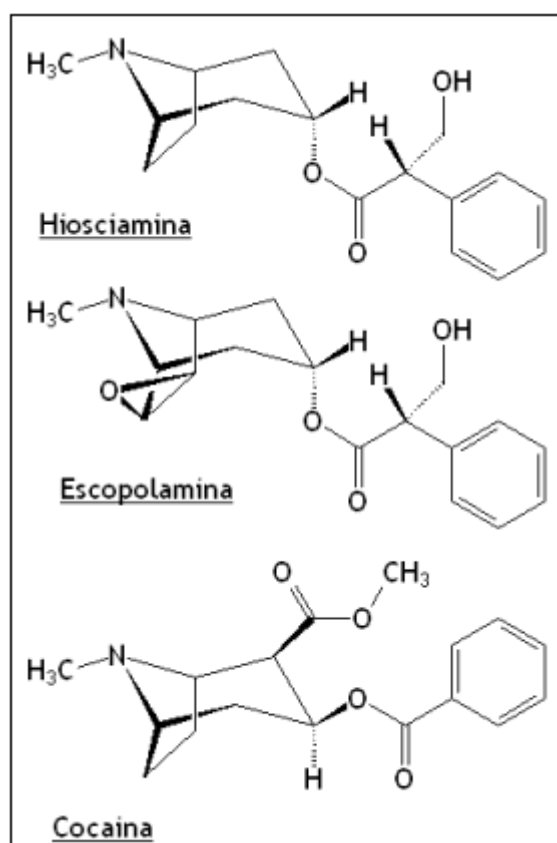
**Cuadro 16. Principales características de los tropanos**

<b>Tropano</b>	
Nombre químico	<i>8-Metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano</i>
Fórmula química	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N
Masa molecular	125.211 g/mol
Densidad	0.9259 a 15 °C
Punto de fusión	-7.9 °C
Punto de ebullición	163-169 °C
Número CAS	529-17-9
Código ATC	
	

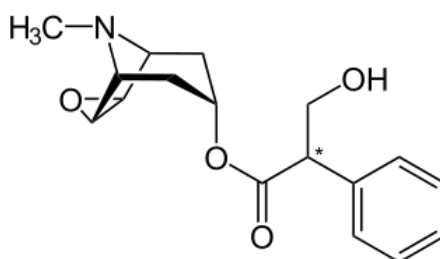
**Alcaloide tropano** son una clase de alcaloides bicíclicos [3.2.1] y metabolitos secundarios que contienen un anillo de tropano en su estructura química. Alcaloides tropanos se producen de forma natural en muchos miembros de la familia de las solanáceas. Algunos alcaloides tropano tienen propiedades farmacológicas y pueden actuar como anticolinérgicos o estimulantes.

Los alcaloides derivados del 3- $\alpha$ -tropanol son especialmente abundantes en la familia Solanaceae. De las plantas que contienen este tipo de alcaloides se mencionarán, puesto que prácticamente no se emplean como tales en la terapéutica, las solanáceas belladona, estramonio y beleño. Los derivados del 3- $\beta$ -tropanol se encuentran en las Erythroxylaceae y en concreto en la hoja de coca, *Erythroxylum coca* Lam. var. *Coca* y *E. novogranatense* de la que se conocen dos variedades. Estas hojas no se utilizan más que en las zonas de

origen (Perú, Ecuador, etc.), mascadas, para suprimir la sensación de fatiga y hambre o en forma de infusión “mate de coca”. La mayor parte de la producción se destina a la extracción de cocaína, para su comercio ilícito. La cocaína es un anestésico local que se utilizó en pequeñas intervenciones quirúrgicas pero que en la actualidad prácticamente no se emplea, solo en alguna formulación magistral. Sin embargo hay que destacar que fue el modelo para diversos anestésicos tópicos sintéticos



**Figura 226.** Alcaloides tropánicos



**Figura 227.** Alcaloide tropano. Estructura química de tropano

Los alcaloides derivados del Tropano son metabolitos secundarios que contienen en la estructura de sus moléculas átomos de nitrógeno secundario, terciario y cuaternario. Algunos de estos alcaloides funcionan como fitoalexinas o en la interacción planta-insecto, si bien también han sido utilizados como estimulantes, drogas, narcóticos y venenos. Actualmente se conoce la estructura química de aproximadamente 100.000 alcaloides, los cuales son sintetizados por diferentes rutas biosintética que han sido estudiadas desde hace 30 años. Estos estudios han incrementado substancialmente el conocimiento de la variedad de estructuras químicas conocidas y recientemente de la biosíntesis de los alcaloides indólicos, de los cuales actualmente se conocen 1500.

Son producidos por diferentes especies pertenecientes a la familia de las solanaceas. Dicha familia, cuenta con unos 90 géneros y más de 2,000 especies distribuidos en zonas templadas y tropicales de la tierra. Muchas son originarias de Sudamérica y de México, en donde se encuentran ampliamente distribuidas.

Entre las *solanáceas* se encuentran varias especies que son al mismo tiempo tóxicas y medicinales, como la belladona (*Atropa belladonna*), el estramonio o toloache (*Datura stramonium*), la mandrágora (*Mandragora officinarum*) y el beleño negro (*Hyscyamus niger*), especies que se han utilizado desde la más remota antigüedad como medicinales, pero que contienen *alcaloides* del grupo del tropano lo que las hace altamente tóxicas si no se utilizan debidamente.

### **Los derivados del tropano en la industria farmacéutica**

Las plantas superiores son una fuente importante de diversos productos para la industria química, tales como los saborizantes, las fragancias, los pesticidas y los fármacos; tanto que en la actualidad el 25% de las formulaciones farmacéuticas comerciales en los Estados Unidos contienen por lo menos un producto obtenido a partir de plantas. Un caso particular es la adquisición de los alcaloides derivados del Tropano tales como la atropina, hiosciamina y escopolamina, los cuales se usan en más de 75 presentaciones farmacéuticas.

Un aspecto muy atractivo en las investigaciones sobre la producción de metabolitos secundarios, y en especial el relativo a los alcaloides con aplicaciones terapéuticas, es su elevado costo en el mercado internacional.

### **Obtención de alcaloides a nivel industrial**

En la actualidad, existen dos alternativas a nivel industrial para la obtención de alcaloides derivados del Tropano

**1.- La primera de ellas, es la extracción** de estos compuestos a partir de diversas plantas pertenecientes a la familia de las solanaceas, principalmente de *Datura stramonium* (estramonio) que contiene de 0.2 a 0.7% y de *Atropa belladonna* (belladona) que contiene de 0.3 a 0.4% en base seca de alcaloides totales. Estos compuestos, deben su gran rango de empleo en la industria farmacéutica a su actividad **anticolinérgica y a su acción sobre el sistema nervioso central, estimulando o deprimiendo según sea el caso.** Otros

géneros empleados son *Mandragora autumnalis* (mandrágora) y *Hyoscyamus niger* (beleño negro), todos ellos con alcaloides Tropano.

2.- **La segunda, es la síntesis química**, propuesta por Fudor en 1961 y para el caso de la **escopolamina** la lograda a nivel laboratorio por el mismo autor en el año de 1956. Esta segunda alternativa tiene la desventaja de ser muy costosa debido a la complejidad de la molécula además de no obtenerse en forma pura.

Respecto a la obtención de metabolitos secundarios a partir de plantas, cabe decir que es un proceso que presenta algunas desventajas. Entre las más importantes se encuentran:

- el sacrificio de la planta completa
- Los problemas asociados con el suministro, heterogeneidad, transporte y almacenamiento de la materia prima.

Estos inconvenientes han provocado la búsqueda de nuevas alternativas para obtener metabolitos secundarios de interés comercial a gran escala.

En este sentido, se ha sugerido al cultivo de tejidos vegetales como una estrategia importante para la producción de metabolitos secundarios. Se ha logrado el cultivo de callos y células en suspensión de una gran variedad de especies productoras de alcaloides derivados del Tropano; sin embargo, en todos los casos, los rendimientos han sido mucho menores que los obtenidos en la planta completa.

La presencia de este problema ha hecho necesario es uso de varias estrategias para aumentar la productividad: empleo de dos medios de cultivo, uno para crecimiento y otro para la producción de los compuestos de interés; uso de diferentes concentraciones de fitorreguladores y diferentes condiciones de cultivo, tales como luz, temperatura, etc. lográndose, en algunos casos, aumentar un poco la producción de hiosciamina y sin lugar la producción de escopolamina. Sin embargo, estos cultivos son genéticamente inestables regresando a la producción original de dichos compuestos o perdiéndola definitivamente después de algunos subcultivos.

Dado que estos compuestos son sintetizados en las raíces de las especies productoras, se pensó en utilizar el cultivo de órganos, en este caso de raíces, para tratar de obtener líneas productoras de alcaloides tropánicos. A la fecha, los cultivos de tejidos diferenciados de algunas *Solanácea*, producen alcaloides tropánicos a concentraciones similares o en mayor proporción que la planta y ofrecen otra alternativa para la producción de estos compuestos. Actualmente, se ha logrado el cultivo de raíces provenientes directamente de la planta o de callos que son diferenciados en estos órganos.

Sin embargo, el cultivo de raíces convencional, presenta grandes desventajas:

- \* La velocidad de producción de biomasa es lenta requiere de auxinas para su crecimiento, lo cual provoca una disminución en el contenido de alcaloides.



- \* La baja estabilidad para mantenerse en cultivo
- \* La baja estabilidad en la producción de metabolitos secundarios

Recientemente, se ha reconocido el potencial que representa el cultivo de raíces transformadas para la obtención de productos vegetales que son sintetizados en la raíz

Esta transformación se logra al infectar una planta con la bacteria *Agrobacterium rhizogenes*. En el proceso de infección se transfiere al genoma de la planta un segmento del plásmido Ri (Root inducing) contenido en la bacteria, de manera que esta transformación origina la formación de raíces en el sitio de la infección.

Este fenotipo de raíces peludas (hairy roots) es estable en cultivo y crecen mucho más rápido que las raíces normales. Reportes previos demuestran que los cultivos de raíces transformadas de *Nicotiana spp.*, *Beta vulgaris*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus muticus* y *Panax ginseng*, producen alcaloides cualitativa y cuantitativamente semejantes al patrón de la planta de la que provienen, aunque no se puede generalizar para todas las raíces peludas de otras especies.

### **Utilización terapéutica de los alcaloides tropánicos.**

Desde la antigüedad las *Datura* han tenido una larga historia en ambos hemisferios como género botánico utilizado con propósitos medicinales (en la medicina tradicional) e intoxicantes (en ritos mágicos-religiosos). Característica interesante de ellas ha sido el descubrimiento en diferentes partes del mundo de sus efectos alucinógenos; efectos atribuidos a agentes sobrenaturales o mágicos que han causado en oportunidades temor. El libre uso de sus diferentes especies en el Viejo y Nuevo Continente en ceremonias mágico-religiosas como alucinógeno sagrado en oráculos, en el descubrimiento de propósitos ocultos, comunicación con espíritus, y profecía de eventos, ha causado una sorpresa no menor.

Avicenna, médico árabe del siglo XI, describe la intoxicación producida por una pequeña cantidad de la semilla de *Datura* conocida como Jouez matal, escribiendo de su valor medicinal. En la India, en el período sánscrito, el valor de la *D. metel* en la medicina tuvo relevancia en el tratamiento de desórdenes mentales, fiebre de diferentes orígenes, tumores, inflamación en los senos, enfermedad de la piel. En China L. Shihchen reportó el uso en la medicina de una de estas especies, man-t' o-lo (*D. alba*), para pústulas, prolapso anal, desórdenes nerviosos, tomada junto con *Cannabis* en licor como anestésico, para cirugía menor y cauterizaciones sin dolor. En otras partes del continente asiático también fue utilizada en similares patologías (Emboden 1975).

En África constituye el tratamiento básico para tratar heridas causadas por animales salvajes;

Comúnmente empleadas para eliminar algunas plagas a manera de insecticidas y en problemas respiratorios. En países del continente europeo

para ataques agudos de gota y reumatismo resultaron una solución efectiva y no muy costosa. En Australia, dada como infusión al mezclarse con extractos de otras hierbas en los emponzoñamientos por ofidios, resolvió un problema para las comunidades de escasos recursos.

Podemos concluir, entonces, después de haber incursionado en el uso que hacen de sus plantas gentes de sociedades más o menos primitivas que no hay parte del mundo donde no exista una "abuelita" que no conozca de las propiedades medicinales de las daturas, cuáles han sido transmitidos de generación a generación hasta nuestros días.

A través de una amplia gama de preparaciones (infusiones, tisanas, vapores, ungüentos), técnicas

de aplicación (cataplasma, baños, cigarrillos) y composición (otras hierbas, miel, leche) es que se obtienen de estos sus efectos benéficos.

### **Utilidad terapéutica.**

Las daturas con sus diferentes especies poseen la misma utilidad terapéutica debido a que sus principios básicos esencialmente son los mismos.

Tal utilidad se debe a propiedades: 1) anticolinérgica (midriáticas, antiespasmódicas) ; 2)Anestésicas; 3) analgésicas; 4) sedativas-hipnóticas; 5) antiparkinsonianas; 6) afrodisíacas.

Propiedades que han hecho que dentro de la medicina "folklórica", ocupen un puesto de relevancia para el tratamiento de síntomas varios.

### **Cuadro 17. Patologías y las especies de Datura usadas en medicina popular.**

Datura	D. inoxia	A. mevel	B. stramonium	C. candida
Tos	x	X		
Bronquitis	X			
Asma	x	x	x	X
TBC	x	x	X	
Insomnio			x	X
Locura		X		
Histeria			X	
Delirio		X		
Delirium tremens			X	
Catalepsia			X	
Cefalea		X	X	
Enf. Del Movimiento	X		x	

Vértigo	X			
Afasia			X	
Ataxia			X	
Convulsiones	x	X		
Epilepsia		x	X	
Corea		X	x	
Parquinsonismo	x	X		
Lumbalgia	x	x	X	
Ciática		X		
Neuralgias			X	
Hipo			X	
Cólicos			X	
Tenesmo	x	X		
Hiper-acidez			X	
Flautulencia			X	
Diarrea			X	
Hemorroides	X	x		x
Fisuras anales	x	x		
Prolapso rectal		X		
Eneuresis			X	
Hidrocele		X		
Epidimitis		X		
Orquitis		X		
sífilis		X		
Dismenorrea		X		
Dolores de parto			X	
Prolapso genital			X	
Enf. Venéreas		X		
Incontinencia Urinaria				X
Acné		X	x	
Caspa	x	X		
Piorrea	X			
Odontalgias		x	X	
Otalgia	x	x	X	
Otitis		X		
Abcesos			X	
Furúnculos	X	x		
Escabiosis	x	X		
Urticaria	X	x		
Úlceras	x	X		
Tumores	x	x	x	X
Mastitis	x	X		
Mialgias		X		
Miopatias		X		
Parotiditis		X		
Fracturas				X
Anasarca			X	

Reumatismo		x	x	X
Gota			X	
Tétano			X	
Quemaduras			X	
Mordeduras de serpiente			X	
Antiparasitario		X	x	
Tiña		x	X	
Herpes		X		

### Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos y delirantes:

- Atropina, racémica hyoscyamina, de la belladona (*Atropa belladonna*)
- Hiosciamina, el *levo*-isomero de atropina, del beleño (*Hyoscyamus niger*) y mandrágora (*Mandragora officinalis*)
- Escopolamina, del beleño y especies de *Datura*.

Las tres acetilcolinas químicas también se pueden encontrar en las hojas, tallos y flores en cantidades variables desconocidas en *Brugmansia* un pariente de *Datura*.

### Estimulantes

Estimulantes y alcaloides relacionados con la cocaína:

- Cocaina, de *Erythroxylum coca*
- Ecgonina, un precursor y metabolito de la cocaína
- Benzoilecgonina, un metabolito de la cocaína.
- Hydroxytropacocaina, de *Erythroxylum coca*
- Cinamato methylecgonina, de *Erythroxylum coca*

### Otros

Catuabinas, encontrados en catuaba, una infusión hecha de *Erythroxylum vacciniifolium*

- Escopina

### Tropanos no naturales

Existen algunos análogos sintéticos de alcaloides tropano, ver

- Feniltropanos

No se considera que son alcaloides por definición.

## PRINCIPIOS ACTIVOS EN EL GENERO DATURA

### 1. Generalidades.

En las plantas, la formación de alcaloides puede considerarse un proceso metabólico. Estos cumplen en ellas funciones diversas, actuando como depósitos para síntesis proteica, regulando actividades tales como crecimiento, metabolismo, reproducción; constituyen sustancias de reserva capaces de proveer nitrógeno y otros elementos necesarios para la economía, actuando como núcleos de coenzimas y hormonas.

### 2. Origen y Estructura.

(Albornoz 1980). Las plantas de la familia de las Solanáceas son ricas en alcaloides; sus diferentes géneros botánicos los poseen del tipo tropánico. Este grupo de alcaloides tiene como precursor biosintético la Ornitina que forma el anillo pirrolidínico de la tropina y fenil alanina precursor del ácido trópico. Estructuralmente, son núcleos heterocíclicos, ésteres de la base cíclica tropina con un ácido orgánico. El tropano es un anillo bicíclico formado por la condensación de la N-metil-pirrolidina con la piperidina. Forma un derivado 3-OH, llamado tropina o tropanol, que constituye la parte básica de estos alcaloides. El ácido trópico se comporta como un ácido BOH carboxílico.

**a. Atropina e Hiosciamina:** Son respectivamente los ésteres de (+) y (-) del ácido trópico con la tropina. Es decir, que la atropina es la forma racémica de la (-) hiosciamina; en la naturaleza ella se encuentra en esta forma. Med-UCLA, Revista de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Vol.5 N°1-4. 1996 (publicado 1999). Mérida. Venezuela 6 La atropina se comporta como una base muy fuerte con pka 10 ópticamente inactiva. Ambos alcaloides son fácilmente hidrolizados en soluciones acuosas ácidas o alcalinas para formar tropina y ácido trópico.

**b. Hiosina Escopolamina:** Es el estero-isómero (-) y se obtiene en esta forma esteroquímica a partir de la planta. Es una base más débil (pka 7,6) que la hiosciamina, aunque ambas muestran una gran similitud en su comportamiento químico. La hidrólisis alcalina produce ácido trópico y la base llamada escopolina. Los isómeros L (-) de ambos alcaloides son por lo menos cien veces más potentes que los isómeros D (+).

**1. Cocaína:** Químicamente se corresponde a la tropina 2-ácido carboxílico.

**2. Pseudopelleterina** Amina terciaria derivada de la tropinona, con un oxígeno en un grupo carbonilo.

**3. Alcaloides tropánicos** en el género Datura. (Blohm 1962, Evans, Hofmann 1973)

En el género Datura, los alcaloides tropánicos constituyen los principios activos, siendo los esenciales: La escopolamina (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N), la hiosciamina

(C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N) y la atropina (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N), los cuales se encuentran presentes en todas las especies del género. Con respecto a su contenido en alcaloides tropánicos secundarios su producción es menor en relación con los principios esenciales; Sin embargo la proporción, concentración y formación de estos principios secundarios varía de una especie a otra. De esta manera algunos de ellos pueden encontrarse en forma importante, (tal es el caso de los meteloidina de la *D. metel*), apenas ser producidos en algunas etapas del desarrollo vegetal o simplemente no sintetizarse. Son ellos: Meteloidina C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N; Norbiosciamina C<sub>17</sub>H<sub>21</sub> O<sub>3</sub>N; OscinaC 011804N; Nor-hioscina C<sub>17</sub>H<sub>21</sub> O<sub>4</sub>N; Apo-atropina, Nor-atropina; Tropina; 3 $\alpha$ ,6 $\beta$ -ditigloiloxitropano-7-ol; 3a-tigloiloxitropano

## **Utilización terapéutica de los alcaloides tropánicos.**

### **1.Generalidades**

Desde la antigüedad las *Datura* han tenido una larga historia en ambos hemisferios como género botánico utilizado con propósitos medicinales (en la medicina tradicional) e intoxicantes (en ritos mágicos-religiosos).

Característica interesante de ellas ha sido el descubrimiento en diferentes partes del mundo de sus efectos alucinógenos; efectos atribuidos a agentes sobrenaturales o mágicos que han causado en oportunidades temor. El libre uso de sus diferentes especies en el Viejo y Nuevo Continente en ceremonias mágico-religiosas como alucinógeno sagrados en oráculos, en el descubrimiento de propósitos ocultos, comunicación con espíritus, y profecía de eventos, ha causado una sorpresa no menor (Evans 1979).

Avicenna, médico árabe del siglo XI, describe la intoxicación producida por una pequeña cantidad de la semilla de *Datura* conocida como *Jouez matal*, escribiendo de su valor medicinal. En la India, en el período sánscrito, el valor de la *D. metel* en la medicina tuvo relevancia en el tratamiento de desórdenes mentales, fiebre de diferentes orígenes, tumores, inflamación en los senos, enfermedad de la piel. En China L. Shihchen reportó el uso en la medicina de una de estas especies, *man-t' o-lo* (*D. alba*), para pústulas, prolapso anal, desordenes nerviosos, tomada junto con *Cannabis* en licor como anestésico, para cirugía menor y cauterizaciones sin dolor. En otras partes del continente asiático también fue utilizada en similares patologías (Emboden 1975).

En África constituye el tratamiento básico para tratar heridas causadas por animales salvajes; comúnmente empleadas para eliminar algunas plagas a manera de insecticidas y en problemas respiratorios.

En países del continente europeo para ataques agudos de gota y reumatismo resultaron una solución efectiva y no muy costosa. En Australia, dada como infusión al mezclarse con extractos de otras hierbas en los emponzoñamientos por ofidios, resolvió un problema para las comunidades de escasos recursos. En nuestro continente y en las zonas rurales de nuestro país, para aliviar dolores de parto, reumatismo, solucionar problemas de calvicie y otros (García Barriga 1972).

Podemos concluir, entonces, después de haber incursionado en el uso que hacen de sus plantas gentes de sociedades más o menos primitivas que no hay parte del mundo donde no exista una "abuelita" que no conozca de las propiedades medicinales de las daturas, cuales han sido transmitidos de generación a generación hasta nuestros días. A través de una amplia gama de preparaciones (infusiones, tisanas, vapores, ungüentos), técnicas de aplicación (cataplasma, baños, cigarrillos) y composición (otras hierbas, miel, leche) es que se obtienen de estos sus efectos benéficos.

## **2. Utilidad terapéutica.**

(Arellano Parra 1983, Blohn 1962, Evans 1979, Evans, Hofmann 1973, López 1971, Schavarstman 1979). Las daturas con sus diferentes especies poseen la misma utilidad terapéutica debido a que sus principios básicos esencialmente son los mismos. Tal utilidad se debe a propiedades:

1) anticolinérgicas (midriáticas, antiespasmódicas, etc.); 2) anestésicas; 3) analgésicas; 4) sedativas-hipnóticas; 5) antiparkinsonianas; 6) afrodisíacas. Propiedades que han hecho que dentro de la medicina "folk", ocupen un puesto de relevancia para el tratamiento de síntomas varios, los cuales se mencionan en la tabla

## **1. Intoxicación por datura**

### **Rango de toxicidad**

El rango de toxicidad es altamente variable e impredecible. Todas las partes de las plantas son venenosas (Schavarstman 1979). Se puede señalar acertadamente que la intensidad de la intoxicación depende de:

- a.- La concentración del principio activo involucrado en un episodio dado. Patologías y las especies de *Datura* usadas en medicina popular
- b.- La sensibilidad particular del paciente a los principios activos más importantes.
- c.- La prontitud y efectividad del tratamiento.

La concentración de alcaloides en estas plantas varía años tras años, entre las diferentes especies y aún la misma planta (raíz, tallo, hojas, semillas, etc.), dependiendo de factores que afectan su crecimiento (humedad, tipo de terreno, pluviosidad, etc.). Por este motivo se hace prácticamente imposible asociar la sintomatología con la cantidad y el material vegetal (semilla, hojas, etc.) ingeridos. Por otra parte el porcentaje de principios activos es más elevado en horas de la mañana que en las de la tarde. La hioscina predomina en las daturas jóvenes y la hiosciamina en las plantas maduras. En período de lluvia la concentración de alcaloides tropánicos disminuye considerablemente.

Cada especie varía con respecto a su concentración de alcaloides, de igual manera la proporción de estos, es diferente para cada uno de los órganos de la planta.

En Venezuela la mayor cantidad de alcaloides se encuentra en la *D. metel*, seguida de la *D. inoxia* y la *D. stramonium*. El órgano o parte de la planta que contiene mayor cantidad para las diferentes especies es la flor, constituyendo una excepción la *D. metel* (Zoghbi, Arellano Parra 1979).

### 1. **Mecanismo de acción.**

Los alcaloides tropánicos anticolinérgicos bloquean la acción de la acetilcolina por un mecanismo de inhibición competitiva en el nivel del sitio del receptor. En el caso de la intoxicación anti-colinérgica cerebral, se acompaña de signos de bloqueo muscarínico periférico. Los ganglios autonómicos son afectados en menor grado; los receptores nicotínicos en el nivel de la placa neuromuscular no son afectados por el agente que bloquea los receptores muscarínicos.

### 2. **Manifestaciones clínicas.**

La toxicidad producida por los principios activos del género *Datura*, corresponde a un síndrome de intoxicación anticolinérgica. Clásicamente se describe con una popular mnemotécnica: "Caliente como el infierno, Ciego como un murciélago, Rojo como una remolacha, Seco como el hueso, Loco como una gallina". Los síntomas pueden aparecer después de 5 a 10 minutos, post-ingesta (Goldfrank 1990).

#### **Cuadro Clínico.**

(Arellano Parra 1983, Belton 1979, Blohm 1968, Dreishabach, Robertson 1989, Ellenhorn, Barceloux 1988, Gowdy 1972, Hall et al. 1977, Lee 1990, Mikolich et al. 1975, Rumack, et al. 1983).

#### **Dermatológico:**

Piel enrojecida y seca, particularmente en cara y cuello. Disminución de la sudoración.

**O.R.L.:** Midriasis con pérdida de la acomodación para visión cercana.

**Cardiovascular:** Taquicardia sinusal, especialmente en niños y adultos jóvenes e hipertensión arterial. El desarrollo de arritmias y paro cardíaco puede ocurrir aunque en forma poco frecuente, comprometiendo la vida del paciente.

**Gastrointestinal:** Cavidad bucal seca que dificulta la deglución y el lenguaje, haciéndolo poco comprensible. Disminución tonalidad gastrointestinal, con pérdida de los ruidos hidroaéreos y que pueden llegar a producir íleo intestinal.

**Genitourinario:** Retención urinaria que puede ameritar cateterización.

**Neurológico:** Ansiedad, delirio, desorientación, alucinaciones, ataxia y amnesia son frecuentes; convulsiones pueden presentar pero no son usuales; movimientos mioclónicos esporádicos, coreoatetosis e hiperreflexiva osteotendinosa están presentes. En intoxicaciones severas puede producirse coma.

**Regulación de la Temperatura:** Hiperpirexia que puede llegar a comprometer la vida del Med-ULA, Revista de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Vol.5 N°1-4. 1996 (publicado 1999). Mérida. Venezuela 9 paciente, especialmente en niños. Los síntomas usualmente se resuelven en 24 horas, aunque la dilatación pupilar puede persistir hasta una semana. A menudo los pacientes experimentan amnesia para eventos ocurridos entre la ingestión y el restablecimiento, las complicaciones médicas por sobredosis que pueden



conducir a la muerte son muy raras, pero se han reportado especialmente en niños.

### 3. Laboratorio.

(Fábrega 1988, Lee, Ricardi 1956).

**General** (complementarios): Perfil hepático donde pueden registrarse: Aumento de la TGO y LDH, Tiempo de Protombina prolongado, Bilirrubina aumentada.

**Toxicológico:** Los agentes anticolinérgicos pueden determinarse en orina mediante:

- Ensayo de Ekkert: Añadir a 20 ml de la muestra 3-4 gotas de reactivo de Ekkert; en presencia de atropina y escopolamina se obtiene una coloración rojo violácea.
- Ensayo de Gulielmo: A miligramos de la muestra sospechosa, se le agregan 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado, se desarrolla un color marrón que al diluir en agua produce un intenso olor floral.
- Ensayo con Cloruro de Mercurio: Color miligramos de la muestra sospechosa y adicionar 20 gotas de solución de cloruro de mercurio al 2% en etanol al 50%, lentamente. Se obtendrá un color rojo.
- Reactivo de Marquis: En presencia de atropina suministra los colores marrón y verde parduzco al calentar.
- Reactivo de Mandellin: Color rojo pasa a amarillo.
- Reacción de Vitali: al residuo etéreo de 1 gramo de droga obtenido con la reacción general de alcaloides, se le trata con gotas de ácido nítrico fumante, se evapora a sequedad y se dejan escurrir unas gotas de potasa alcohólica; aparece una coloración violeta fugas, que pasa al pardo.
- Reacción de Wasicky (p-dimetilaminovenzaldehído): Al residuo alcaloide, obtenido con la reacción de Vitali, se agrega en caliente una gota de S.R. de Wasicky, con lo cual aparecerá una coloración roja que empieza por los bordes de la gota.
- Ensayo de Brunner: Se coloca la muestra en una cápsula de porcelana y se adiciona uno o dos cristales de ácido crómico, calentando suavemente hasta que el color que se observa es verde. Se produce una fragancia floral característica.

### 4. Tratamiento.

(Dreisbach, Robertson 1989, Ellenhorn, Barceloux 1988, Goldfrank 1990, Lee 1990, Rumack 1983)

**Exposición Oral/Parental:** Medidas de Sostén, Mantiene una vía aérea permeable, ventilación asistida, si es necesario sonda vesical (eventual).

**Descontaminación:** Dado que existe una disminución de la motilidad intestinal a todo paciente que haya ingerido material vegetal de *Datura* deberá practicársele medidas de descontaminación. Se ha reportado la recuperación de semillas hasta 36 horas después de su ingestión.

**Emesis:** Es más efectiva si se induce dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión substancial. Está indicada en pacientes con reciente ingestión substancial que no tengan o vayan a desarrollar en poco tiempo convulsiones, o deterioro del estado de conciencia.

**Jarabe de ipeca:** Dosis: Adultos: 30 ml. Niños de 1 a 12 años: 15 ml.

**Lavado gástrico:** Carbón activado / catártico salino, administrar una suspensión de carbón activado y 30 mm, después la dosis de catártico. Carbón activado: Dosis: Adultos: 30-100g. Niños: 15-30g.

**Catártico salino:** Sulfato de magnesio o sulfato de sodio. Dosis: Adultos: 30 g. Niños: 250 mg/kg.

**Antídoto y drogas no específicas:** Fisostigmina: Antagonista de la Atropina. Dosis: Adulto inicial: 2 mg IV a pasar en 5 mm; una segunda dosis 1-2 mg IV, puede repetirse a los 20 mm. La dosis de 1 mg IV cada 15-20 mm, puede repetirse hasta revertir los efectos o si estos reaparecen. Niños: 0.002 mg/kg. Jamás por infusión continua.

**Indicaciones específicas para su uso:** alucinaciones, convulsiones, hipertensión arterial, arritmias, coma. Este último puede revertirse en forma rápida en algunos casos, sin embargo no debe emplearse para mantener al paciente vigil. **Contraindicaciones:** asma, gangrena, enfermedad cardiovascular, obstrucción mecánica Med-ULA, Revista de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Vol.5 N°1-4. 1996 (publicado 1999). Mérida. Venezuela 10 del tracto gastrointestinal y genito-urinario; sin embargo, si la vida del paciente se encuentra en peligro, las anteriores pasan a un segundo plano.

**Mecanismo de acción:** Es un agente anticolinesterásico, que actúa inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa por una reacción de carbomovilización, incrementando la disponibilidad de la acetilcolina.

**Alternativas terapéuticas antidóticas:** La Neostigmina y la Piridostigmina son también agentes anticolinesterásicos, pero poseen un grupo amino cuaternario que no le permite atravesar la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central y por lo tanto no revierten el coma.

**Drogas específicas:**

**Propanol:** Debe ser considerado para el tratamiento de las taquiarritmias, sin embargo no es tan efectivo como la fisostigmina. Dosis: Adultos: 1 mg IV c/2-5 minutos máx total 5 mg. Niños: 0.001 a 0.1 mg/kg, dosis IV, máx 1 mg/dosis.

**Diacepam:** En los casos de convulsiones. Dosis: Respuesta.

**Desametasona:** En los casos de hiperpirexia que no cede con medios físicos. Dosis: 1 mg/kg IV. Vitamina C: Alcaliniza el pH urinario y elimina el "componente malo" del viaje. Esquema: 2 g Ivstat, 1 g c/2 horas durante 12 horas IV. 6 g a infusión continua en solución glucosalina durante 12 horas. Contraindicados por sus propiedades anticolinérgica

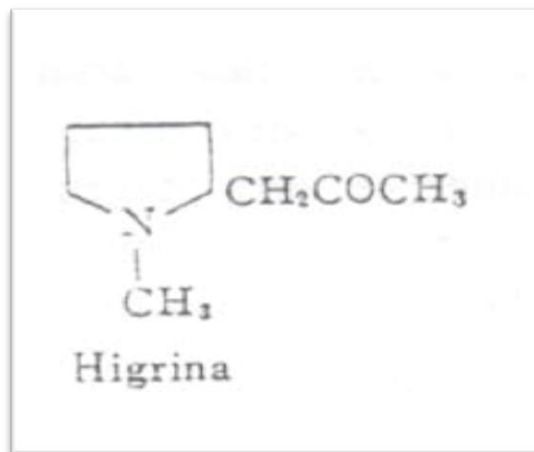
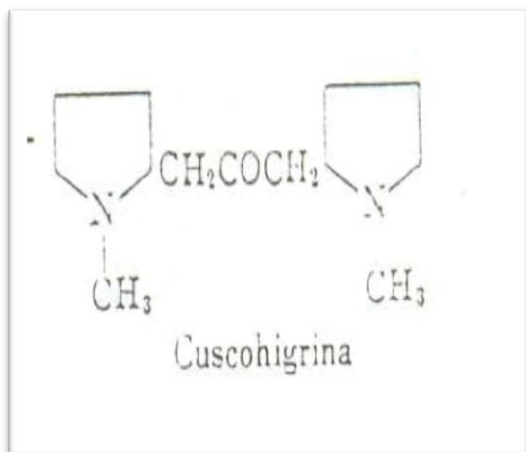
## REFERENCIAS

1. Muñoz O. & Peña R.C. 2005. Solanáceas pp. 127-143 en Muñoz O. & V. Fajardo (ed.) Flora de Chile Biología, Farmacología y Química. Universidad de Playa Ancha (Imp.)
2. <http://www.znaturforsch.com/ac/v58c/s58c0626.pdf>
3. Evans, W.C. 1977 Tropane alkaloids of Solanaceae. pp. 241-254. In Hawkes, J.G., Lester R. N., Skelding A.D. The biology and chemistry of Solanaceae. Linn. Soc. Symp. Series 7, capítulo 17

4. «Atropine content of plants». *USDA, ARS, National Genetic Resources Program. Phytochemical and Ethnobotanical Databases. [Online Database] National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland.* Consultado el 25 de julio de 2005.
5. «Cocaine content of plants». *USDA, ARS, National Genetic Resources Program. Phytochemical and Ethnobotanical Databases. [Online Database] National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland.* Consultado el 25 de julio de 2005.
6. Griffin W.J. & Lin G.D. 2000. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids *Phytochemistry* 53, 623-637
7. Dräger, B. 2004 Chemistry and biology of calystegines *Nat. Prod. Rep.* 21, 211-223
8. IUPAC provisional recommendations Parent structures for natural product and related compounds cap. 10, 2004

### Derivados de las PIRROLIDINAS (C<sub>4</sub>N)

La *higrina* (del griego *hygro*, Húmedo) y la *cuscohygrina* son bases oleosas que se encuentran como alcaloides secundarios acompañando a la cocaína en las



**Figura 228.** Cuscohygrina

**Figura 229.** Higrina de hojas de coca de la región de Cuzco, Perú.

#### \*Acción estimulante

Intermedios entre xantinas y anfetaminas

#### \*Diferencia con anfetaminas

Carecen de efectos SM

Carecen de acción anorexígena

Sólo altas dosis: aumento presión arterial

**\*Importancia clínica**

Discutida y relativa

Figura en especialidades farmacéuticas asociadas a

Vitaminas y otros factores

**\*Acción**

Estimulación de las funciones psíquicas

**\*Toxicidad**

Poco tóxicas

Dosis elevadas: excitabilidad, insomnio y cefaleas

**\*Medicamentos: Katovit**

Convalecencias, fatiga psíquica, depresiones leves

**BIBLIOGRAFIA**

<http://ecotropicos.saber.ula.ve/db/ssaber/Edocs/pubelectronicas/medula/Vol5num1-4/articulo1.pdf>

<http://html.rincondelvago.com/actividad-biologica-de-alcaloides-tropano.html>

[http://www.google.com.pe/search?hl=es&lr=lang\\_es&q=usos+de+los+pirrolidinos&start=10&sa=N](http://www.google.com.pe/search?hl=es&lr=lang_es&q=usos+de+los+pirrolidinos&start=10&sa=N)

<http://www.agro.unlpam.edu.ar/catedras-pdf/ALCALOIDES.pdf>

**POLIACETATOS**

**Ácido Graso**

Un **ácido graso** es una biomolécula orgánica de naturaleza lipídica formada por una larga cadena hidrocarbonada lineal, de número par de átomos de carbono, en cuyo extremo hay un grupo carboxilo. Cada átomo de carbono se une al siguiente y al precedente por medio de un enlace covalente sencillo o doble. Al átomo de su extremo le quedan libres tres enlaces que son ocupados por átomos de hidrógeno (H<sub>3</sub>C-). Los demás átomos tienen libres dos enlaces, que son ocupados igualmente por átomos de hidrógeno ( ... -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ...).

En general (aunque a veces no), podemos escribir un ácido graso genérico como  $R\text{-COOH}$ , en donde R es la cadena hidrocarbonatada que identifica al ácido en particular.

Los ácidos grasos forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos, moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares. En los mamíferos, incluido el ser humano, la mayoría de los ácidos grasos se encuentran en forma de triglicéridos, moléculas donde los extremos carboxílico (-COOH) de tres ácidos grasos se esterifican con cada uno de los grupos hidroxilos (-OH) del glicerol (glicerina, propanotriol); los triglicéridos se almacenan en el tejido adiposo (grasa).

### Estructura química

Los ácidos grasos constan de una cadena alquílica con un grupo carboxil (-COOH) terminal; la fórmula básica de una molécula completamente saturada es  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ . Los ácidos grasos de los mamíferos tienen estructuras relativamente sencillas, pero los de otros organismos pueden ser muy complejos, con anillos ciclopropano o abundantes ramificaciones.

Son frecuentes los ácidos grasos insaturados (con dobles enlaces), casi siempre de configuración cis; cuando hay más de un doble enlace por molécula, siempre están separados por un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-). Los ácidos grasos comunes en los seres vivos tienen un número par de átomos de carbono, aunque algunos organismos sintetizan ácidos grasos con un número impar de carbonos. Algunos animales, incluido el ser humano, también producen ácidos grasos ramificados, con uno o varios grupos metilo (-CH<sub>3</sub>) a lo largo de la cadena, como es el caso de las estructuras de ecolocalización de los cetáceos en que se hallan grandes cantidades de ácido isovalérico.

### Propiedades

Los ácidos grasos son moléculas anfipáticas, es decir, tienen una región apolar hidrófoba (la cadena hidrocarbonada) que repele el agua y una región polar hidrófila (el extremo carboxílico) que interactúa con el agua. Los ácidos grasos de cadena corta son más solubles que los ácidos grasos de cadena larga porque la región hidrófoba es más corta.

Si se colocan ácidos grasos en agua o en otro disolvente polar forman una capa superficial debido a su baja densidad; formarán una película con sus colas (la parte no polar) orientadas hacia arriba, fuera del agua, de manera que no quedan en contacto con la misma y la cabeza polar dentro del agua. Si se agita, las colas tienden a relacionarse entre sí mediante interacciones hidrofóbicas creando ambientes donde no hay agua, como es el caso de una micela ya sea monocapa o bicapa.

### Nomenclatura

Los átomos de carbono de los ácidos grasos se numeran empezando por el carbono carboxílico (-COOH), que recibe el número 1 o y la letra  $\alpha$ ; el carbono 2 es el que queda inmediatamente tras el 1 y se le otorga la letra  $\beta$  (de donde

proviene el término  $\beta$ -oxidación, que es la ruta metabólica de degradación de los ácidos grasos en la matriz mitocondrial). Independientemente del número de carbonos del ácido graso, el último carbono es el del extremo metilo ( $\text{CH}_3-$ ), al que se le asigna la letra  $\omega$  (omega, la última letra del alfabeto griego).

El modo oficial de denominar los ácidos grasos consiste en el número de átomos de carbono seguido por dos puntos y el número de dobles enlaces; la localización de los mismos se designa por el número del átomo de carbono donde empieza, contando a partir del extremo carboxílico. Así, el ácido oleico se designa 18:1(9); el número 18 nos indica el número de carbonos, el 1 tras los dos puntos, el número de dobles enlaces y el 9 entre paréntesis que este doble enlace comienza en el 9º carbono (está entre el 9º y el 10º), contando desde el extremo  $-\text{COOH}$ .

No obstante, se usa otro modo de designación de los ácidos grasos insaturados, que ha adquirido bastante popularidad: la posición que ocupan los dobles enlaces se indica con respecto al último carbono de la cadena (el extremo  $\text{CH}_3-$ ), o sea, el carbono  $\omega$ ; de ahí derivan las denominaciones de  $\omega$ -3,  $\omega$ -6, etc. Un ácido graso  $\omega$ -3 será el que tenga su primer doble enlace entre los carbonos 3 y 4, y un ácido graso  $\omega$ -6 tendrá el primer doble enlace entre los carbonos 6 y 7, siempre a contar desde el extremo  $\text{CH}_3-$ .

Dado que el primer método empieza a contar desde el extremo  $-\text{COOH}$  y el segundo desde el extremo  $\text{CH}_3-$ , puede producirse cierta confusión.

## Clasificación

Ácidos grasos saturados: Son ácidos grasos sin dobles enlaces entre carbonos; tienden a formar cadenas extendidas y a ser sólidos a temperatura ambiente, excepto los de cadena corta.

- Cadena corta (volátiles)
  - Ácido butírico (ácido butanoico)
  - Ácido isobutírico (ácido 2-metilpropionico)
  - Ácido valérico (ácido pentanoico)
  - Ácido isovalérico (ácido 3-metilbutanoico)
- Cadena larga:
  - Ácido mirístico, 14:0 (ácido tetradecanoico)
  - Ácido palmítico, 16:0 (ácido hexadecanoico)
  - Ácido esteárico, 18:0 (ácido octadecanoico)

Ácidos grasos insaturados: Son ácidos grasos con dobles enlaces entre carbonos; suelen ser líquidos a temperatura ambiente.

- Ácidos grasos monoinsaturados. Son ácidos grasos insaturados con un solo doble enlace.
  - Ácido oleico, 18:1(9) (ácido cis-9-octadecenoico)
- Ácidos grasos poliinsaturados. Son ácidos grasos insaturados con varios dobles enlaces.
  - Ácido linoleico, 18:2(9,12) (ácido cis, cis-9,12-octadecadienoico) ( es un ácido graso esencial)
  - Ácido linolénico, 18:3(9,12,15) (ácido cis-9,12,15-octadecadienoico) (es un ácido graso esencial)
  - Ácido araquidónico, 20:4(5,8,11,14) (ácido cis-5,8,11,14-eicosatetrienoico) (es un ácido graso esencial)
- Ácidos grasos cis. Son ácidos grasos insaturados en los cuales los dos átomos de hidrógeno del doble enlace están en el mismo lado de la molécula, lo que le confiere un "codo" en el punto donde está el doble enlace; la mayoría de los ácidos grasos naturales poseen configuración *cis*.
- Ácidos grasos trans. Son ácidos grasos insaturados en los cuales los dos átomos de hidrógeno están uno a cada lado del doble enlace, lo que hace que la molécula sea rectilínea; se encuentra principalmente en alimentos industrializados que han sido sometidos a hidrogenación, con el fin de solidificarlos (como la margarina).

### **Ácidos grasos esenciales (AGE)**

#### Ácido graso esencial

Se llaman ácidos grasos esenciales a algunos ácidos grasos, como el linoleico, linolénico o el araquidónico que el organismo no puede sintetizar, por lo que deben obtenerse por medio de la dieta.

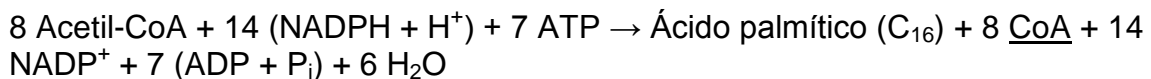
Tanto la dieta como la biosíntesis suministran la mayoría de los ácidos grasos requeridos por el organismo humano, y el exceso de proteínas y glúcidos ingeridos se convierten con facilidad en ácidos grasos que se almacenan en forma de triglicéridos.

No obstante, muchos mamíferos, entre ellos el hombre, son incapaces de sintetizar ciertos ácidos grasos poliinsaturados con dobles enlaces cerca del extremo metilo de la molécula.<sup>1</sup> En el ser humano es esencial la ingestión un precursor en la dieta para dos series de ácidos grasos, la serie del ácido linoleico (serie  $\omega$ -6) y la del ácido linolénico (serie  $\omega$ -3).

## Biosíntesis de ácidos grasos

El primer paso en la biosíntesis de ácidos grasos es la síntesis de ácido palmítico, ácido graso saturado de 16 carbonos; los demás ácidos grasos se obtienen por modificaciones del ácido palmítico.

El ácido palmítico se sintetiza secuencialmente en el citosol de la célula, gracias a la acción del polipéptido multienzimático ácido graso sintasa, por adición de unidades de dos carbonos aportadas por el acetil coenzima A; el proceso completo consume 7 ATP y 14 NADPH; la reacción global es la siguiente:



La fuente principal de acetil-CoA proviene del citrato (véase ciclo de Krebs) que es transportado desde la matriz mitocondrial al citosol por un transportador específico de la membrana interna mitocondrial; una vez en el citosol, el citrato es escindido en oxalacetato y acetil-CoA, reacción que consume 1 ATP. El poder reductor, en forma de NADPH, lo suministra la ruta de la pentosa fosfato.

El cuerpo humano puede sintetizar casi todos los ácidos grasos que requiere a partir del ácido palmítico, mediante la combinación de estos mecanismos:

- **Alargamiento.** Mediante este proceso, que tienen lugar en el retículo endoplasmático y en la mitocondrias, se adicionan unidades de dos carbonos a la cadena de C<sub>16</sub> del ácido palmítico, obteniéndose ácidos grasos de hasta C<sub>24</sub>.
- **Desaturación.** Mediante este proceso, que se produce en el retículo endoplasmático, se introducen dobles enlaces *cis* en la cadena hidrocarbonada de ácidos grasos saturados; el proceso es complejo e implica al NADPH, al citocromo b<sub>5</sub> y diversos enzimas (como las desaturasas).

## Degradación de ácidos grasos

Una de las principales funciones de los ácidos grasos es la de proporcionar energía a la célula; a partir de los depósitos de triglicéridos, las lipasas liberan ácidos grasos que, en la matriz mitocondrial, serán escindidos en unidades de dos carbonos en forma de acetil-CoA, proceso conocido como β-oxidación; el acetil-CoA ingresa en el ciclo de Krebs y los NADH y FADH<sub>2</sub> en la cadena respiratoria.

## Papel biológico de los ácidos grasos

### Función energética

Los ácidos grasos son moléculas muy energéticas y necesarias en todos los procesos celulares en presencia de oxígeno, ya que por su contenido en hidrógenos pueden oxidarse en mayor medida que los glúcidos u otros compuestos orgánicos que no están reducidos.



Cuando es demasiado bajo el nivel de insulina o no hay suficiente glucosa disponible para utilizar como energía en los procesos celulares, el organismo quema ácidos grasos para ese fin y origina entonces cuerpos cetónicos, productos de desecho que causan una elevación excesiva del nivel de ácido en la sangre, lo que podría conducir a la cetoacidosis, un problema importante y muchas veces ignorado o pospuesto hasta otra vez. Los síntomas de esta enfermedad van desde la presencia de un aroma a quitaesmalte en el aliento, hasta la aparición de pequeñas manchas de color amarillento (o verduzco) sobre la piel, y la ligera acidificación del semen, que conlleva un cierto dolor al eyacular. (Véase también: Cetoacidosis diabética).

### **Función estructural**

Los ácidos grasos son componentes fundamentales de los fosfolípidos y esfingolípidos, moléculas que forman la bicapa lipídica de las membranas y de todas las células.

### **Función reguladora**

Algunos ácidos grasos son precursores de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, moléculas con una gran actividad biológica, que intervienen en la regulación y control de numerosos procesos vitales, como la respuesta inflamatoria, regulación de la temperatura corporal, procesos de coagulación sanguínea, contracción del músculo liso, etc.

## **QUINONAS**

A partir del acetyl-S-Co A y a través de una serie de condensaciones entre unidades dicarbonadas se originan los poliacetatos. Por reducción se forman los ácidos grasos, por ciclación una gran variedad de compuestos aromáticos como las quinonas y otros metabolitos que surgen a través de rutas mixtas como son los flavonoides, xantonas o terpenofenoles del cáñamo indiano y a través de la generación del ácido mevalónico, a la biosíntesis de los compuestos terpénicos.

De todo este grupo de poliacetatos nos vamos a ocupar en este capítulo de una serie de compuestos fenólicos que tienen en común un anillo quinónico

Las quinonas son muy abundantes en la naturaleza, en el Reino Vegetal se encuentran tanto en vegetales superiores como en hongos y bacterias. Dependiendo del grado de complejidad de su estructura química pueden clasificarse en benzoquinonas, naftoquinonas o antraquinonas si son estructuras monocíclicas, bicíclicas o tricíclicas.

El grupo de las benzoquinonas tiene escaso interés desde el punto de vista de la fitoterapia aunque si es necesario conocer su importante poder alergizante. Muchas benzoquinonas y algunas naftoquinonas se comportan como haptenos que al combinarse con los grupos amino o tiol de las macromoléculas pueden inducir dermatitis por sensibilización.

Las naftoquinonas, localizadas preferentemente en vegetales superiores, se encuentran en las plantas frescas en forma heterosídica, liberándose la genina durante el proceso de desecación. Pueden presentar actividades farmacológicas de aplicación a la terapéutica como es el caso de la plumbagina de la drosera que parece ser eficaz en el tratamiento de la tos, o la juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) de las hojas y fruto del nogal (*Juglans regia* L., Juglandaceae) que presenta actividad antibacteriana y fungicida. También algunas naftoquinonas pueden ser empleadas en cosmética como colorantes naturales, como ocurre con la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) también con actividad fungicida, presente en las hojas de alheña o henna (*Lawsonia inermis* L. Lythraceae) que además de ser un importante fungicida, se fija a los grupos tiólicos de la queratina capilar proporcionándoles un color rojo-anaranjado.

Las antraquinonas son pues quinonas tricíclicas derivadas del antraceno y constituyen el grupo más interesante de quinonas. Pueden llevar funciones hidroxílicas en su estructura en diversas posiciones: si poseen dos grupos OH en las posiciones 1 y 2, tienen propiedades colorantes; si éstos se encuentran en las posiciones 1 y 8, el efecto es laxante. Las antraquinonas con propiedades laxantes estimulantes deben llevar en su estructura además de los dos OH, un radical en el carbono de posición 3 y pueden tener o no, sobre el carbono de posición 6, un radical OH u OCH<sub>3</sub>. Generalmente en los vegetales se encuentran en forma heterosídica, es decir unidas a azúcares mayoritariamente a la glucosa, en ocasiones ramnosa y solo ocasionalmente algún azúcar diferente, en unión O-heterosídica (por los OH de las posiciones 1 u 8, a veces 6). Aparecen también C-heterosidos, es decir uniones directas carbono-carbono (C-10), o más de un azúcar sobre la misma molécula en diversas posiciones (a la vez O- y C-heterosido). Pueden encontrarse los derivados antraquinónicos en forma oxidada (antraquinona) o en forma reducida (generalmente se habla de antronas), y ser monómeros o dímeros (diantronas).

Las plantas que contienen estos compuestos son especies vegetales que pueden comportarse como laxantes o como purgantes según las dosis administradas. Las antraquinonas libres en forma reducida son muy irritantes y además, las geninas se eliminan al alcanzar el intestino delgado por lo que se prefiere administrar formas antraquinónicas heterosídicas (O-heterosidos de antraquinonas, C-heterosidos de antronas) o formas dímeras (O-heterosidos de diantronas), que carezcan del carbono metilénico. Posteriormente estas formas se hidrolizan en el intestino grueso y las formas oxidadas se reducen *in situ*, debiéndose la acción por tanto a las formas libres y reducidas. La acción tiene lugar en el colon, aumentando la motilidad intestinal por acción directa sobre las terminaciones nerviosas y actuando también sobre el movimiento de agua y electrolitos. Diversos ensayos experimentales han permitido dilucidar el mecanismo de acción de estos compuestos. Laxantes estimulantes son aquellos que estimulan el peristaltismo vía irritación de la mucosa o actividad intraneural sobre el plexo nervioso y como resultado incrementan la motilidad. Pero es sumamente importante igualmente su acción sobre las células de la mucosa del colon: incremento de la estimulación de la secreción de Cl<sup>-</sup> disminuyendo la absorción de líquido y electrolitos. Se origina por consiguiente

un incremento de agua y electrolitos en el lumen colónico lo que da lugar a un aumento de la presión en el intestino y por ello a una acción laxante.

Los derivados hidroxiantracénicos inhiben la actividad  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPásica y provocan una disminución de la reabsorción de agua, sodio y cloro, así como un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal. También pueden estar implicados otros mecanismos como son la estimulación de la síntesis de  $\text{PGE}_2$ , un mecanismo  $\text{Ca}^{2+}$ -dependiente o estimulación de histamina y 5-hidroxitriptamina.

Los compuestos antraquinónicos se utilizan en casos de estreñimiento y cuando es necesaria una evacuación intestinal con heces blandas, debiendo limitarse su uso a periodos cortos de tiempo. Tardan cierto tiempo en actuar, entre 6 y 8-12 horas después de su administración, por lo que se recomienda ésta por la noche para que el efecto tenga lugar a la mañana siguiente.

En general los laxantes antraquinónicos no deben emplearse mas que ocasionalmente, nunca en periodos prolongados ya que pueden causar dependencia, atonía intestinal o por el contrario la llamada “enfermedad de los laxantes” con diarreas, dolores abdominales, náuseas, etc. También el uso de estos laxantes puede originar desequilibrios electrolíticos, riesgo de hipokaliemia (disminución de la concentración de potasio plasmática). Pueden producirse interacciones con ciertos medicamentos como con los antiarrítmicos tipo quinidina o con los digitálicos. No se deben emplear durante el embarazo o la lactancia, ni tampoco en caso de íleos. No administrar a menores de 12 años, sin control médico.

### **Floroglucinoles**

Finalizando con el estudio de las plantas medicinales cuyos principios activos son de naturaleza fenólica, en este capítulo se contemplan aquellas con principios activos derivados del floroglucinol.

La estructura floroglucínica no se encuentra como tal en la naturaleza y sus derivados no son demasiado abundantes, siendo su biogénesis relativamente compleja. Algunos de estos derivados proceden biogenéticamente de la ruta de los poliacetatos, siendo frecuente la confluencia de distintas rutas biosintéticas como ocurre con los cannabinoides, terpenofenoles presentes en el cáñamo indiano que se originan por la combinación de la ruta del acetato y del mevalonato.

En el cáñamo indiano, se encuentra el tetrahidrocannabinol, principio activo floroglucínico sometido en la actualidad a multitud de ensayos, especialmente por sus propiedades antieméticas de posible utilización en los vómitos originados como consecuencia del tratamiento con quimioterápicos. Este compuesto es utilizado en algunos sitios pero como es sabido, sus efectos secundarios son importantes. También se encuentran principios activos floroglucínicos en el helecho macho, *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott. Sus rizomas y base de los peciolos foliares han sido muy empleados por sus propiedades antihelmínticas, especialmente como tenicida. Estas propiedades

se deben a una serie de compuestos polifenólicos derivados del floriglucinol conocidos como “filicina bruta” que se encuentran en pelos secretores internos.

## ACETOGENINAS

Las acetogeninas, son moléculas orgánicas emparentadas con las grasas, pudiendo afirmarse que desde el descubrimiento de la Uvariicina, se han purificado hasta el momento más de 400 tipos de acetogeninas, de las cuales más de un 90% han demostrado fuerte actividad antineoplásica, así por ejemplo la Bullatacina, 300 a 500 veces más potente que el Paclitaxel y Docetaxel (quimioterápicos muy usados en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, ovario, testículo, estómago, próstata, melanomas, sarcomas y otros tumores), otra acetogenina como la Bullatalicina es de 50 a 100 veces más potente que el Cisplatino (usado en el tratamiento del cáncer de pulmón, ovario, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, etc.), otras acetogeninas como la Esquamoxina y Gigantetrocina, son miles a millones de veces más potentes que fármacos como la doxorubicina y otros antineoplásicos frecuentemente usados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, cabiendo afirmar que prácticamente no hay neoplasia que sea resistente a ellas (activas en cáncer de mama, próstata, pulmón, colon, estómago, linfomas, leucemias, cuello uterino, páncreas, sarcomas, melanomas, etc.)

Es interesante el fenómeno de que tanto en estudios in Vitro como estudios in vivo, las acetogeninas sólo afectan a las células cancerosas mas no a las células normales o sanas, es por este motivo que no causan problemas de toxicidad como los agentes convencionales.

Las acetogeninas de las anonáceas son sustancias cerosas que resultan de la combinación de ácidos grasos de cadena larga (C32 ó C34) con una unidad de 2-propanol en el carbono 2 para formar una lactona terminal (dicha lactona queda al inicio de la cadena).<sup>7</sup> Un estudio realizado en la Universidad de Purdue en California, demostró que las acetogeninas pueden inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerígenas y también inhibir el crecimiento de las células del tumor, resistentes al adriamycin (droga quimioterapéutica). En otro estudio realizado por científicos de la misma Universidad, se demostró que la acetogeninas de guanábana (graviola) son extremadamente potentes teniendo una ED50 (dosis letal 50) de hasta 10 – 9 microgramos por mililitro, resultando tener unas 10,000 veces la potencia del adriamycin.

Estudios realizados en 1998 a 2000 por McLaughlin y por Chih Hw, Chui HF han revelado que las acetogeninas son inhibidores del complejo I de la cadena de fosforilación oxidativa con lo cual bloquean la formación de ATP; energía que necesita la célula cancerosa para poner en funcionamiento su bomba mediada por P-glucoproteína, que le permite mantenerse activa. La acetogeninas, también inhiben la ubiquinona-ubiquinona oxidasa, enzima dependiente del NADH que es peculiar en la membrana plasmática de la célula cancerosa. McLaughlin realizó sus investigaciones con las acetogeninas Bullatacin y Bullatacinone.

Estudios en el Caribe sugieren una conexión entre consumo de esta fruta y formas atípicas de la enfermedad de Parkinson debido a la muy alta concentración de annonacina.<sup>8 9</sup> La concentración de annonacina en la fruta (15 mg/fruta) o en el néctar comercial (36 mg/lata) es cien veces mayor que en el té elaborado a partir de sus hojas (140 µg/taza).

Las acetogeninas son agentes nuevos antitumorales y pesticidas promisorios, que son hallados solamente en plantas de la familia anonácea (graviola) además posee otros compuestos fitoquímicos que les confieren otras propiedades.

Químicamente las acetogeninas son derivados de ácidos grasos de cadenas largas, hay gran variedad de ellas, con similares esqueletos de carbono, pero son las que tienen un anillo adyacente bis THF, los que son marcadamente citotóxicos. Estas acetogeninas exhiben su potente bioactividad por medio de agotamiento de niveles de ATP (Vía inhibición del complejo I de la mitocondria) inhibiendo el NADH (oxidaza de las membranas del plasma de células tumorales) de este modo agotan los mecanismos de resistencia de transmisión de ATP. **Incluyendo que los inhibidores de la deshidrogenasa del NADH pueden suprimir la infección de VIH (Sida) esta es una característica familiar de las acetogeninas encontradas en la graviola (guanábana), sometidas al programa de Investigación de NIH por la U. de Purdue.**

La acción de la acetogenina ANONACEA, Es potente y actúa destruyendo a las células cancerígenas y tumores, incluso frente a células que ofrecen resistencia a las drogas usadas en la Quimioterapia, por lo tanto es un complemento ideal para este tratamiento.

La actividad citotóxica (proceso de destrucción de células malignas) de las acetogeninas es selectiva. No daña células sanas. Acción de las acetogeninas de las anonáceas en las células cancerígenas. Las acetogeninas de las anonáceas son sustancias cerosas que resultan de la combinación de ácidos grasos de cadena larga (C32 ó C34) con una unidad de 2-propanol en el carbono 2 para formar una lactona terminal (dicha lactona queda al inicio de la cadena).<sup>7</sup> Un estudio realizado en la Universidad de Purdue en California, demostró que las acetogeninas pueden inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerígenas y también inhibir el crecimiento de las células del tumor, resistentes al adriamycin (droga quimioterapéutica). En otro estudio realizado por científicos de la misma Universidad, se demostró que la acetogeninas de guanábana (graviola) son extremadamente potentes teniendo una ED<sub>50</sub> (dosis letal 50) de hasta 10 – 9 microgramos por mililitro, resultando tener unas 10,000 veces la potencia del adriamycin.

### **MECANISMO DE ACCION DE LAS ACETOGENINAS:**

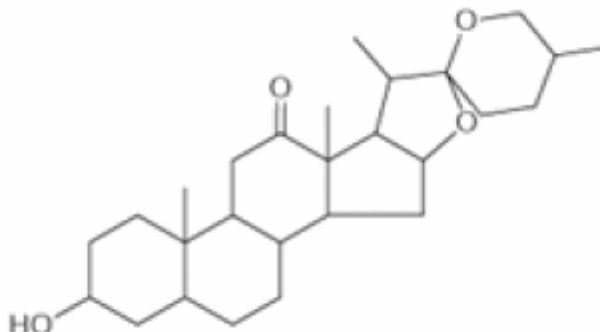
Estudios realizados en 1998 a 2000 por McLaughlin y por Chih Hw, Chui HF han revelado que las acetogeninas son inhibidores del complejo I de la cadena de fosforilación oxidativa con lo cual bloquean la formación de ATP; energía que necesita la célula cancerosa para poner en funcionamiento su bomba mediada por P-glucoproteína, que le permite mantenerse activa. La acetogeninas, también inhiben la ubiquinona-ubiquinona oxidasa, enzima

dependiente del NADH que es peculiar en la membrana plasmática de la célula cancerosa. McLaughlin realizó sus investigaciones con las acetogeninas Bullatacin y Bullatacinone.

## GLICÓSIDOS

Los **glicósidos** son metabolitos vegetales de gran importancia. Su nombre hace referencia al enlace glicosídico que se forma cuando una molécula de azúcar se condensa con otra que contiene un grupo hidroxilo. Existen tres grupos de glicósidos de particular interés: saponinas, glicósidos cardiacos y glicósidos cianogénicos. Una cuarta familia, los glucosinolatos, se incluyen en este grupo debido a su estructura similar a los glicósidos.

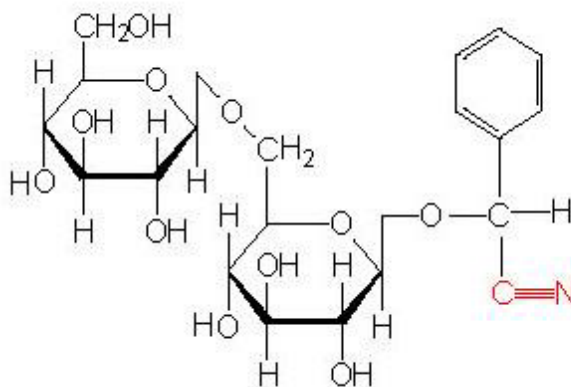
Las **saponinas** se encuentran como glicósidos esteroideos, glicósidos esteroideos alcaloides o bien glicósidos triterpenos. Son por tanto triterpenoides o esteroides que contienen una o más moléculas de azúcar en su estructura. Se pueden presentar como agliconas, es decir, sin el azúcar (el terpeno sin el azúcar, por ejemplo), en cuyo caso se denominan sapogeninas. La adición de un grupo hidrofílico (azúcar) a un terpenoide hidrofóbico da lugar a las propiedades surfactantes o detergentes similares al jabón que presentan las saponinas.



**Figura 230. Estructura química de las saponinas.**

Los **glicósidos cardiacos o cardenólidos** son semejantes a las saponinas esteroideas, tienen también propiedades detergentes, pero su estructura contiene una lactona. Se encuentran de forma natural en forma de glicósidos o de agliconas. Quizá el más conocido sea la digitoxina, o su análogo digoxina, aislada de *Digitalis purpurea* y utilizada como medicamento en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Los **glicósidos cianogénicos** son compuestos nitrogenados, que no son tóxicos por sí mismos, pero se degradan cuando la planta es aplastada liberando sustancias volátiles tóxicas como cianuro de hidrógeno (HCN). Un ejemplo es la amigdalina que se encuentra en las semillas de almendra, albaricoque, cereza o melocotón. En la *Manihot sculenta* (yuca), puede ser veneno para los animales.

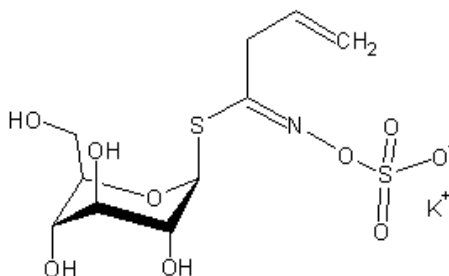


**Figura 231. Estructura química de la amigdalina.**

Los glicósidos cianogénicos normalmente no se degradan cuando la planta está intacta. Tienen un papel protector en algunas especies frente a herbívoros. El cianuro de hidrógeno es una toxina de acción rápida que inhibe metaloproteínas como la citocromo oxidasa, enzima clave en la respiración mitocondrial. Sin embargo, algunos herbívoros llegan a adaptarse a alimentarse de plantas cianogénicas y tolerar más altas dosis de HCN.

Los tubérculos de mandioca o yuca, muy ricos en carbohidratos, contienen altos niveles de glicósidos cianogénicos y forman parte de la dieta de muchos países tropicales. Aunque el procesamiento tradicional de estos tubérculos elimina gran parte de los glicósidos cianogénicos, la detoxificación no es completa dando lugar a efectos nocivos en las poblaciones consumidoras.

Los **glucosinolatos**, también llamados glicósidos del aceite de mostaza, se degradan y desprenden sustancias volátiles responsables del aroma, el olor y el gusto de condimentos como la mostaza y de vegetales como el repollo, brócoli o coliflor (Brassicaceae). La sinigrina es el glucosinolato que se encuentra en las semillas de mostaza negra (*Brassica nigra*).



**Figura 232. Estructura química de la sinigrina presente en semillas de mostaza negra.**

Los glucosinolatos al igual que los glicósidos cianogénicos, están separados espacialmente de las enzimas hidrolíticas que los degradan y actúan también como repelentes de herbívoros.

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.-<http://www.portalfarma.com/taxonomiageneral>.
- 2.-<http://www.cosmos.mx/g>
- 3.-<http://www.química.urv.es>
- 4.-<http://www.onkos.com/botanics>
- 5.-<http://www.vidapositiva.accióndelasacetogeninas>.
- 6.-[http://www.wikipedia.org/wiki/acido\\_graso](http://www.wikipedia.org/wiki/acido_graso).